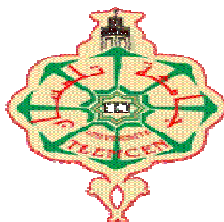


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

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

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite
rhumatoïde et la place de la biothérapie*

Présenté par :

M^{elle} Hamahmi Nadia
M^{elle} Toumi Fatima Zohra

Soutenu le : 19/06/2014

Le Jury

Président :

Dr B.Benabadji

Chef de service de microbiologie CHUT

Membres :

Pr. S.T Hebri
Dr N. Abourijel

Professeur en médecine interne
Maitre-assistante en toxicologie

Encadreur :
Pr.M.S.Kendouci Tani

Chef de service de médecine interne CHUT

Co-encadreur:
Dr N. Chabni

Chef de service d'épidémiologie CHUT

REMERCIEMENTS:

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'intervention, consciente, d'un grand nombre de personnes. Nous souhaitons ici les en remercier.

Nous tenons à remercier sincèrement Professeur, Kendouci Tani. M qui, en tant que Directeur de thèse, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce travail, ainsi pour l'inspiration, l'aide, le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et la confiance qu'il nous a accordé en acceptant d'encadrer ce travail doctoral.

Ces remerciements seraient incomplets si nous n'en adressions pas au personnel du service de médecine interne de CHU- Tlemcen- pour leur soutien logistique et moral. Nous remercions plus particulièrement Dr Boubkeur C et Dr Miloudi pour nos nombreuses discussions et la confiance qu'ils nous ont manifestée à l'égard de notre travail.

Un grand merci à Dr Chabni N , Dr Regagba D et Dr Attar S toujours à disposition pour répondre aux nos questions de manière très cordiale.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

On n'oublie pas nos familles pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.



On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les six ans de maîtrise m'ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis et sans soulever de nombreuses questions pour lesquelles les réponses nécessitent de longues heures de travail.

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie ce modeste travail :



A mes très chers, respectueux et magnifiques parents Hamahmi Miloud et Ould Aissa Fatiha;

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir ; *mon père*.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; *maman*.

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour et de sacrifices dont ils ne cessent de me combler tout au long de ma vie. Que dieu leur procure la bonne santé et la longue vie.



A mes chers frères Abd El Djalil et Amine

Mes chers frères que j'aime beaucoup, qui m'ont toujours soutenu et aidé tout au long de ce projet.



A ma précieuse sœur Nor El Houda

Que j'aime tant

J'implore Dieu qu'il t'apporte le bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux.



A mes grands-mères

Par leurs prières et leurs encouragements, j'ai pu surmonter tous les obstacles.



A mes adorables cousines : Meriem, Souaad et Amel que j'aime.



A tous mes oncles et tantes, cousins et cousines et toute la famille Hamahmi et Ould Aissa.



A Dr Chaabni.N

Il est parfois difficile de trouver les mots pour exprimer ce que l'on ressent. Sachez que votre geste m'a profondément touchée. Je voudrais vous adresser une pensée pleine de reconnaissance, inspirée par toute la bienveillance que vous avez manifestée à mon égard.



A mon binôme Toumi Fatima Zohra et mes deux amies Amimer Leila et Hamza Cherif Meriem

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs que nous avons passé ensemble, je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



Enfin je le dédie à tous mes amis et mes collègues que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent.



Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Hamahmi Nadia



Je dédie cette thèse à ...



Ma très chère mère Nouria

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.



A mon Père Abdellah

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

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.



A ma très chère sœur Amina et mes chers frères

Farouk et Ayoub

En temoinage de l'attachement ,de l'amour et de l'affection que je porte pour vous ,je vous dédie ce travail avec tout mes vœux de bonheur ,de santé et de réussite.



A mes deux grands mères Yamina et Aicha

Qui ont tant sacrifié pour nous.



*A tous les membres de la famille Mennad et
Toumi, petits et grands*

Mes tantes(l'adorable Adiba et la coquette Rafia et Haféda...) l ,mes oncles et
mes cousines(Ahlem,Awatif,Mahfoud,Fatima,AbdLatif,Abd Basset...)



A mes chères ami (e)s

Surtout Abouyen Fatima,Hamza Cherif Meriem , mon binôme Hamhami
Nadia,Oudah Amin,Bellahcen Rachid,Hanafi Mohamed,Kebbab Imed,Benazouz
Abd Rahim et à toute ma promotion .

Toumi FATIMA ZOÛRA

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAN: anticorps antinucléaires

AC: Anticorp

AC anti CCP: Anticorps Anti Peptides Citrullinés

ACR: American College of Rheumatology

ADCC: Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity

ADN: acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Ag: antigène

AINS: Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

Alb : albumine

AMM : autorisation de mise sur le marché

APS: Anti Paludéens de Synthèse

ARA : American Rheumatism Association

ARN: acide ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébral

BLyS : B Lymphocyte Stimulator

CDC: Cytotoxicité Dépendante du Complément

COX : cyclo-oxygénases

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CRP : Protéine C réactive

CTLA : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen

DAS: Disease activity score

DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

EBV: Epstein-Barr Virus

EULAR : Ligue Européenne contre le Rhumatisme

EVA : Echelles analogiques visuelles

FNS : formule de numérotation sanguine

FR : Facteur rhumatoïde

G6 PD : Glucose 6 phospho-déshydrogénase

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HLA : human leukocyte antigen

IDM : Infarctus du myocarde

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukines

IM : intramusculaire

IPD : Interphalangiennes distales

IPP : Interphalangiennes proximales

IRM : Imagerie radiomagnétique

IV : intraveineuse

LB : Lymphocyte B

LED : lupus érythémateux disséminé

LEF : léflunomide

LT : Lymphocyte T

MCP : Métacarpophalangiennes

MTP : Métatarsophalangiennes

MTX : Méthotrexate

NK : Natural killer

PR : Polyarthrite rhumatoïde

RTX: Rituximab

SC : sous-cutanée

SNC : Système nerveux central

TNF: Tumor necrosis factor

Vs : Vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voies de Costimulation entre la CPA et le LT.	12
Figure 2 : Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires(10).....	13
Figure 3 : Activation du LB par le système BLys.....	14
Figure 4 : Rôle du système Rank- Rank ligand Ostéoprotégérine dans l'ostéolyse.	16
Figure 5 : Des mains en coup de vent	19
Figure 6 : Main en tête cubitale.....	20
Figure 7 : Formule utilisée pour le calcul du DAS28.	23
Figure 8: Structure de l'AC anti CD20 ou RTX ⁷⁵	47
Figure 9: Structure de l'Ag CD20 (d'après Pescovitz M.D., 2001).....	48
Figure 10: Interaction de l'AC (RTX) avec l'Ag (CD 20). (73)	49
Figure 11 : Apoptose induite par le RTX. (74)	50
Figure 12 : Cytotoxicité dépendante du complément induite par le RTX. (73).....	51
Figure 13 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps induite par le RTX. (73).....	52
Figure 14 : Répartition des patients selon l'âge au moment de diagnostic de la maladie.....	66
Figure 15 : Répartition des patients atteints de PR selon le sexe et l'âge au moment de diagnostic.	67
Figure 16 : Répartition des patients atteints de PR selon les effets indésirables secondaires au MTX.	71
Figure 17 : Répartition des patients atteints de PR selon les effets indésirables secondaires à l'Hydroxychloroquine.	72
Figure 18 : Répartition des patients atteints de PR selon les effets indésirables secondaires au RTX.	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evaluation de l'activité de la maladie (27).....	24
Tableau 2 : Evaluation de la réponse au traitement, critères de l'EULAR(28).....	24
Tableau 3 : Les différents traitements anti-TNF actuel.....	39
Tableau 4: Répartition des patients atteints de PR au niveau du service de médecine interne de 2010 à 2013 selon le sexe.	65
Tableau 5 : Répartition des patients en fonction de leur âge moyen au moment de diagnostic.....	67
Tableau 6 : Répartition des cas selon la durée d'évolution moyenne de la maladie.....	68
Tableau 7 : Répartition des patients atteints de PR en fonction de stade d'évolution de la maladie	68
Tableau 8 : Répartition des patients atteints de PR en fonction des résultats du FR au stade débutant.	69
Tableau 9 : Répartition des patients atteints de PR en fonction des résultats des AC anti CCP.....	69
Tableau 10 : Répartition des patients atteints de PR en fonction des résultats du FR au stade évolué.	70
Tableau 11 : Répartition des patients atteints de PR en fonction des résultats des AC anti CCP au stade évolué.	70
Tableau 12 : Répartition des prescriptions et fréquence des arrêts.	75
Tableau 13 : Raisons des arrêts de prescriptions.....	76
Tableau 14 : Traitement de fond administré devant une PR débutante sans signes de sévérité.	77
Tableau 15 : stratégie thérapeutique devant une PR débutante sans signes de sévérités avec un échec thérapeutique et une allergie cutanée secondaire au MTX.	78
Tableau 16 : Stratégie thérapeutique devant une PR débutante sans signes de sévérité avec un échec thérapeutique.	79
Tableau 17 : Traitement administré devant une PR débutante avec signes de sévérité.	80
Tableau 18 : Stratégie thérapeutique devant une PR débutante sévère d'emblée.	81

Tableau 19:Stratégie thérapeutique en cas d'une PR débutante sévère d'emblée	82
Tableau 20: stratégie thérapeutique suivie en cas d'une PR au stade évolué avec activité modéré.	84
Tableau 21 : Caractéristique de la maladie en fonction du traitement par biothérapie.....	88
Tableau 22 : <i>Sex ratio</i> selon les séries.....	105
Tableau 23 : Age moyen selon les séries.	106
Tableau 24 : Positivité des AC anti CCP an cas de PR débutante selon les séries.	107
Tableau 25 : Positivité du FR en cas de PR débutante selon les séries.....	108
Tableau 26 : Positivité des AC anti CCP en cas de PR au stade évolué selon les séries.	108
Tableau 27 : Positivité du FR en cas de PR au stade évolué selon les séries.....	108

Table des matières

I.	Introduction.....	1
II.	Revue bibliographique.....	4
	II.1.Définition.....	5
	II.2.Historique.....	6
	II.3.Epidémiologie.....	6
	II.4.Mécanisme physiopathologique.....	7
	II.4.1. Facteurs de risques.....	7
	II.4.1.1. Terrain génétique.....	7
	II.4.1.2. Facteurs infectieux.....	8
	II.4.1.3. Les facteurs hormonaux.....	9
	II.4.1.4. Le rôle du tabagisme.....	9
	II.4.1.5. Facteurs alimentaires.....	9
	II.4.1.6. Facteurs en relation avec le SNC.....	10
	II.4.2. Mécanismes lésionnels.....	11
	II.5.Clinique et diagnostique.....	17
	II.5.1. La PR au début.....	18
	II.5.2. PR au stade évolué.....	20
	II.6.Evaluation.....	25
	II.6.1. DAS 28.....	25
	II.6.2. ACR 20, ACR 50 et ACR 70.....	27
	II.6.3. HAQ.....	27
	II.7.Traitement de la PR.....	28
	II.7.1. Introduction.....	28
	II.7.2. Traitements médicamenteux.....	28
	II.7.2.1. Traitements symptomatiques.....	29
	II.7.2.1.1. Les antalgiques.....	29
	II.7.2.1.2. Les AINS.....	29
	II.7.2.1.3. Les glucocorticoïdes.....	30
	II.7.2.2. Traitements de fond «classiques».....	31
	II.7.2.2.1. Généralités.....	31

II.7.2.2.2.	Le méthotrexate.....	32
II.7.2.2.3.	Le léflunomide.....	36
II.7.2.2.4.	La Sulfasalazine.....	37
II.7.2.2.5.	Les antipaludéens de synthèse.....	39
II.7.2.2.6.	Les sels d'or.....	40
II.7.2.2.7.	D –pénicillamine.....	40
II.7.2.2.8.	Minocycline.....	41
II.7.2.2.9.	La ciclosporine.....	41
II.7.2.2.10.	Autres médicaments immunosuppresseurs.....	41
II.7.2.3.	<i>Traitements biologiques</i>	42
II.7.2.3.1.	Les anti-TNF α	42
II.7.2.3.2.	Le Rituximab.....	51
II.7.2.3.3.	Les autres traitements biologiques.....	61
II.7.2.4.	<i>Traitements médicamenteux locaux</i>	62
II.7.3.	Autres moyens thérapeutiques.....	63
II.7.3.1.	<i>La réadaptation fonctionnelle</i>	63
II.7.3.2.	<i>Traitement chirurgical</i>	63
II.7.3.3.	<i>La prise en charge psychologique</i>	63
III.	Partie pratique.....	64
III.1.	Objectif.....	65
III.1.1.	Objectif principal.....	65
III.1.2.	Objectifs secondaires.....	65
III.2.	Population et méthodes.....	65
III.2.1.	Type d'étude.....	65
III.2.2.	Population d'étude.....	65
III.2.3.	Critères d'inclusion.....	65
III.2.4.	Critères d'exclusion.....	65
III.3.	Recueil des données.....	66
III.4.	Analyse statistique.....	66
IV.	Résultats.....	67
IV.1.	Définition de la population d'étude.....	68
IV.2.	Répartition des cas de PR selon les caractéristiques sociodémographique de la population.....	68

IV.2.1.	Répartition des cas de PR selon le sexe.....	68
IV.2.2.	Répartition des cas de PR selon l'âge au moment de diagnostic de la maladie.....	69
IV.2.3.	Répartition des cas de PR selon l'âge au moment de diagnostic et le sexe.....	70
IV.3.	Répartition des cas de PR en fonction de stade d'évolution de la maladie.....	71
IV.4.	Répartition des cas de PR en fonction du bilan immunologique.....	72
IV.4.1.	Répartition des cas de PR débutante en fonction du profil immunologique	72
IV.4.2.	Répartition des cas de PR évoluée en fonction du profil Immunologique.....	73
IV.5.	Répartition des cas de PR selon les effets indésirables secondaires aux différents médicaments administrés.....	74
IV.5.1.	Répartition des cas de PR selon les effets indésirables secondaires au MTX.....	74
IV.5.2.	Répartition des cas de PR selon les effets indésirables secondaires à l'Hydroxychloroquine.....	75
IV.5.3.	Répartition des cas de PR selon les effets indésirables secondaires au RTX.....	76
IV.6.	Description de la stratégie thérapeutique dans la PR au niveau de service de médecine interne CHU Tlemcen.....	77
IV.6.1.	Prise en charge thérapeutique initiale.....	77
IV.6.2.	Prise en charge thérapeutique au cours du suivi.....	78
IV.6.3.	Description de la stratégie thérapeutique en fonction de stade de la maladie.....	79
IV.6.3.1.	<i>PR débutante</i>	79

IV.6.3.2.	PR évoluée.....	86
IV.7.	Evolution.....	89
IV.8.	Description des cas de biothérapie.....	91
V.	Discussion.....	102
V.1.	Les limites de l'étude.....	103
V.2.	Caractéristiques de l'échantillon.....	104
V.3.	Comparaison des principales caractéristiques.....	104
V.3.1.	Comparaison du profil épidémiologique des patients atteints de PR avec les données de la littérature.....	104
V.3.1.1.	Répartition des cas de PR selon les caractéristiques sociodémographiques de la population.....	104
V.3.1.1.1.	Répartition selon le sexe.....	104
V.3.1.1.2.	Répartition selon l'âge au moment de diagnostic.....	107
V.3.1.2.	<i>Répartition selon le stade de diagnostic.....</i>	108
V.3.1.3.	<i>Répartition selon le profil immunologique.....</i>	108
V.3.1.3.1.	PR au stade débutant.....	108
V.3.1.3.2.	PR au stade évolué.....	109
V.3.2.	La stratégie thérapeutique.....	110
V.3.3.	Les cas de biothérapie.....	115
VI.	Conclusion.....	116
	Annexes.....	119
	Références bibliographiques.....	128

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique qui touche principalement les articulations. C'est une affection, progressive et systémique implique le système auto- immun, considéré comme un rhumatisme de la femme jeune¹. C'est un véritable problème de santé publique, il s'agit d'une pathologie émergente qui n'existait pas avant dans les pays européens et africains (en France sa prévalence étant de l'ordre de 0.5 à 1 %² tandis qu'en Algérie elle est d'environ 0,7% à 1% ce qui représente actuellement 300.000 algériens atteints³). Elle pose à son début un problème avant tout diagnostique, à la phase d'état celui de l'état fonctionnel, en effet ,c'est une maladie qui peut débuter à tout âge de la vie notamment chez les sujets jeunes, plus de la moitié des malades va être obligée d'arrêter son activité professionnelle moins de 5 ans après le début de la maladie et dans 10% des cas la PR engendre une invalidité grave au moins de 2 ans, elle met en jeu le pronostic vital en conduisant à des complications (les atteintes cardiovasculaires, fibrose pulmonaire, syndrome sec ,syndrome de Raynaud...), ainsi la durée de vie des sujets atteints est au moyenne réduite de 5 ans et à tous les stades, elle posera des problèmes de stratégie thérapeutique². Malgré la disponibilité de plusieurs médicaments, environ 40% des patients ne répondent pas suffisamment à ceux-ci et d'autres alternatives doivent être considérées. La biothérapie utilisée actuellement dans le traitement de la maladie a fait l'objet d'études cliniques afin d'évaluer son efficacité⁴. La PR doit être prise en charge par des spécialistes en rhumatologie, seuls habilités à prendre en charge les malades. L'Algérie compte environ 250 rhumatologues, mais la majorité est concentrée à Alger³.

Les sujets atteints sont polymédiqués ce qui va poser un double problème, celui du coût élevé des traitements prescrits qui a été estimé en France entre 1812 et 11792€ par patient et par an pour les coûts directs et entre 1260 et 3794€ pour les coûts indirects et celui des effets indésirables apparus (type hépatique, pulmonaire, hématologique, allergique...)⁵. Pour toutes ces raisons nous nous sommes intéressées de faire ce travail dans le but ultime de prouver qu'un dépistage et un traitement précoce pourraient non seulement retarder et ralentir la progression de la maladie, modifier voire même éteindre ce processus inflammatoire avec retour à la normalité et donc améliorer la qualité de vie mais également pourraient diminuer les coûts en diminuant l'incapacité du travail, l'intervention chirurgicale, l'hospitalisation et les besoins de recours en moyen de long séjour au services sociaux³. Mais le but réel, peut être trop ambitieux, voire même prétentieux, est de sensibiliser les services concernés afin d'aboutir à la création d'un service de rhumatologie au niveau du CHU Tlemcen, car jusqu'à maintenant, les patients atteints de PR restent éparpillés entre le service de médecine interne et celui de la rééducation.

Notre objectif est de décrire la prise en charge thérapeutique suivie par le service de médecine interne du CHU de Tlemcen chez les patients atteints de PR et de la comparer avec celle retrouvée dans la littérature.

Revue bibliographique



II.1.Définition :

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques invalidants de nature auto-immune caractérisée par une atteinte de la synoviale. Elle induit des douleurs, des destructions et des déformations articulaires. Elle peut débuter à tout âge de la vie, son pic de fréquence se situe entre 40 et 60 ans. Elle se manifeste par une tuméfaction symétrique prédominante sur les articulations périphériques qui évolue vers une destruction articulaire et des déformations. C'est avant tout la présentation clinique qui permet de retenir le diagnostic de PR (atteinte inflammatoire articulaire ou ténosynoviale, à prédominance acromélique et bilatérale) ¹. Les examens biologiques viennent compléter ces données cliniques : syndrome inflammatoire (inconstant au début de la maladie), positivité du FR (inconstant et peu spécifique), positivité des AC anti CCP. La radiographie est indispensable ; c'est un élément important du diagnostic lorsqu'elle montre des lésions érosives, elle permet d'évaluer l'évolution des lésions structurales². Des critères de classification ont été établis afin de sélectionner une population homogène pour la recherche. Les critères couramment acceptés sont ceux de l'ARA revus en 1987(annexe1). Ces critères ont une sensibilité de l'ordre de 77-95% et une spécificité de 85- 98% en comparaison au « gold standard » que représente le diagnostic clinique établi par un spécialiste¹.

Plus récemment des critères ACR/EULAR ont été proposés qui s'appliquent aux formes sans érosion osseuse aux radiographies (annexe 2).

II.2.Historique :

C'est probablement Landre-Bauvais qui, en 1800, décrit pour la première fois des patients souffrant de PR. Le nom de « polyarthrite rhumatoïde » a été introduit en 1857 par Sir Alfred Garrod¹. Certains auteurs localisent ainsi l'origine de la PR dans le « nouveau monde » et pensent qu'il pourrait s'agir d'une maladie rapportée par les compagnons de Christophe Colomb⁷. Il pourrait également s'agir d'un changement dans les habitudes de vie qui exposerait certaines personnes en Europe à un nouvel antigène. Etant donné le rôle particulier du tabac dans la PR, il est intéressant de souligner qu'en Amérique l'habitude de fumer remonte à plus de 3000 ans, alors que le tabac n'existait pas encore en Europe.

II.3.Epidémiologie :

La PR a été identifiée dans toutes les races et les ethnies où elle a été recherchée. Des différences dans la prévalence et l'incidence de la maladie ont cependant été mises en évidence en fonction de l'origine géographique ou ethnique.

Sa prévalence : en Europe est estimée entre 0,5 et 1 % de la population générale². En Algérie sa prévalence étant d'environ 0,7% à 1 %, on estime, en effet, 300 000 le nombre d'Algériens atteints selon le docteur Mourad Djebbar rhumatologue d'Oran³. Elle est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

L'incidence : elle est évaluée en France au tour de 0,01%², en Algérie est de 0.015% soit 150 cas / 1 000 000³. Elle augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans avec un pic de fréquence maximum entre 40 et 60 ans ; mais elle peut aussi débiter chez le sujet âgé ou chez l'enfant.

Le risque de survenue d'une PR est 2 à 3 fois plus élevé dans la descendance d'un patient atteint de la maladie mais elle n'est pas une maladie génétiquement transmissible⁶.

II.4.Mécanisme physiopathologique :

II.4.1. Facteurs de risques :

La PR n'obéit pas à une transmission héréditaire de type mendélien. Il s'agit d'une affection auto-immun poly factorielle, apparaissant comme la résultante d'un ou plusieurs des éléments suivants :

II.4.1.1. Terrain génétique :

Il n'interviendrait qu'à hauteur de 30 %. La PR est deux à trois fois plus fréquente parmi les parents des sujets atteints que dans la population générale. En impliquant le mécanisme physiopathologique de la maladie; la PR a été associée d'une manière significative à certaines allèles HLA de classe II, DRB1*04 ou DRB1*01. Les gènes codants pour les molécules de classe II HLA-DR, situés sur le chromosome 6, comprennent HLA-DR α et plusieurs chaînes HLA-DR β , ces dernières contenant des régions d'hypervariabilité allélique. Ce sont des régions pour lesquelles la séquence varie entre les individus mais reste identique pour toutes les cellules d'un même individu.

La molécule HLA-DR4 possède cinq sous types : Dw4, Dw10, Dw13, Dw14 et Dw15. Les différences de structure entre ces sous types sont restreintes à des codants situés dans le premier domaine amino-terminal de la chaîne HLA-DR β 1, une région correspondant à la troisième région hypervariable parmi les sous types différents de DR4, seuls les allèles DRB1*0401, DRB1*0404 et DRB1*0405 sont associés à la maladie. Pour DR1, les allèles de susceptibilité sont DRB1*0101 et DRB1*0102. Les sous types Dw10, Dw13 de DR4 ne sont pas associés à la maladie.

Les allèles à risque partagent des séquences d'acides aminés identiques ou homologues entre les positions 70 et 74 de la troisième région hypervariable du domaine NH₂-terminal. Cet épitope partagé entre les acides aminés 70 et 74 est considéré comme conférant la susceptibilité génétique à la PR; il correspond à la séquence glutamine-leucine-arginine-alanine-alanine (c'est la séquence QKRAA).

Selon la théorie des épitopes partagés, le risque génétique de la PR lié aux molécules HLA est en rapport avec la présence de cette seule séquence d'acide aminé, ce qui fait que chaque allèle de susceptibilité a une influence équivalente.

Les allèles DRB1*04 sont présents dans 60% des cas dans la PR et les allèles DRB1*01 dans environ 30% des cas⁸.

II.4.1.2. Facteurs infectieux :

Plusieurs agents infectieux, bactériens ou viraux, ont été proposés comme agents étiologiques potentiels de la PR, sans qu'aucune démonstration n'ait pu être faite pour aucun d'entre eux. Les résultats les plus intéressants concernent l'EBV des Ac circulants anti EBV sont présents dans 80% des cas dans la PR. L'EBV est un activateur polyclonal des LB, ce qui conduit à une synthèse accrue d'Ig et du FR. Les patients atteints de PR ont un nombre élevé de LB circulant infectés par le virus et la réponse T cytotoxique vis à vis des réponses immunes induite par l'EBV est diminuée. Ces phénomènes pourraient toute fois être la conséquence et non la cause des désordres immunologiques observés dans la PR, comme en témoin le fait que les titres d'Ac anti EBV ne sont pas élevés au stade initial de la maladie. Par ailleurs, l'existence d'un mimétisme moléculaire entre la glycoprotéine virale gp110 d'EBV et les séquences de susceptibilités des molécules HLA-DR1 et HLA-DR4 pourrait expliquer le développement d'une réponse immune inadaptée vis à vis d'EBV. Le rôle des mycoplasmes ou d'autre virus a été évoqué, notamment le parvovirus B19, le virus HTLV-1, le virus de la rubéole, le cytomégalovirus ou des virus du groupe herpes.⁸

II.4.1.3. Les facteurs hormonaux :

Des facteurs hormonaux pourraient également intervenir dans la PR, car la maladie se déclenche souvent au cours de la ménopause ou après un accouchement⁹ (une rémission est fréquente au cours de la grossesse notamment à partir du deuxième trimestre, et la survenue d'une poussée est presque constante dans les semaines suivant l'accouchement). Par ailleurs la PR sera plus sévère en cas d'allaitement⁸.

Les contraceptifs œstro-progestatifs semblent limiter la sévérité de la maladie. Des dysfonctionnements des glandes surrénales sont observés chez des patients atteints de PR.

Lors d'un stress, la réponse de la glande corticosurrénale, qui produit le cortisol, serait insuffisante. Un faible taux de cortisol pourrait favoriser la progression de l'inflammation⁸.

II.4.1.4. Le rôle du tabagisme :

Récemment, le rôle du tabac dans le développement de la maladie a été démontré. Une étude cas-contrôle a montré que chez des jumeaux monozygotes et discordants quant à la présence d'une PR et à l'exposition au tabac, le jumeau malade était le plus souvent celui qui fumait. Ainsi, le risque de développer la maladie pour un fumeur est augmenté chez les hommes comme chez les femmes, mais avec un pourcentage nettement supérieur chez les hommes. Les différences entre hommes et femmes montreraient l'importance des facteurs hormonaux dans la maladie⁸.

II.4.1.5. Facteurs alimentaires :

Le rôle de facteurs alimentaires dans la survenue de la PR n'est pas bien démontré. Alors que certaines études ont montré que le risque de la PR était multiplié par trois chez les gros consommateurs de protéines par comparaison aux faibles consommateurs, les apports en vitamine D étaient faiblement associés à ce risque.

La fréquence de PR est plus faible dans les pays méditerranéens où l'on consomme moins de la viande rouge, un régime de type méditerranéen (riche en fruits et en légumes, pauvre en viande rouge) améliore les symptômes de la maladie, ainsi une augmentation élevée de la viande rouge augmente le risque de la PR.

C'est pourquoi il est recommandé de conseiller aux patients atteints d'une PR une diminution de leurs apports en viande rouge ne serait-ce que pour diminuer la morbidité cardio-vasculaire qui est augmentée chez les polyarthritiques. Une fois la maladie présente, le rôle bénéfique des acides gras polyinsaturés oméga-6 ou oméga-3a été évoqué⁶.

II.4.1.6. Facteurs en relation avec le SNC :

Ils sont fondés sur la fréquence de début de la PR après un choc psychoaffectif (accident, deuil, stress) qui peut aussi intervenir dans le déclenchement des poussées évolutives de la maladie².

II.4.2. Mécanismes lésionnels :

Le processus immunopathologique de la PR reste à éclaircir. Cependant on peut schématiquement le définir en trois phases⁹:

- **Première phase** : phase d'initiation avec migration cellulaire synoviale. C'est une phase non spécifique, dépendant de divers facteurs environnementaux correspondant cliniquement au rhumatisme inflammatoire débutant. Ce rhumatisme peut soit évoluer vers la guérison complète, soit vers la rémission souvent très prolongée, soit encore vers un rhumatisme inflammatoire chronique qui correspond à la seconde phase du processus.
- **Deuxième phase** : elle comporte une inflammation synoviale, un recrutement cellulaire et le développement d'une synovite subaigüe. C'est une phase évocatrice du rhumatisme inflammatoire chronique mais non spécifique.
- **Troisième phase** : elle comporte une angiogenèse importante, des contacts cellulaires, une prolifération synoviale et l'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire. Cette phase, où apparaissent les destructions osseuses et cartilagineuses irréversibles, est tout à fait spécifique de la PR mais de révélation tardive¹⁰.

Schématiquement la PR est due à un ou des Ag inconnus qui sont présentés au LT par une CPA grâce aux molécules HLA classe II. Le LT en général de type T4 (mémoire) devient ainsi actif et sera à l'origine de certaines réactions :

- Sécrétion de cytokines : par action directe ou par l'intermédiaire d'autres cellules.
- Activation des synoviocytes et des fibroblastes avec constitution du pannus.
- Stimulation du LB qui va se transformer en plasmocyte avec sécrétion du FR et d'autres Ig comme les AC anti CCP.

- Présentation d'Ag :

Elle se fait grâce à des CPA. Actuellement c'est la cellule dendritique qui suscite le plus d'intérêt car en plus de son rôle de CPA elle joue un rôle majeur dans l'immunité en intégrant les signaux entre les cellules présentes dans la synoviale. Elle peut de ce fait faire l'objet d'une thérapeutique ciblée.

- Reconnaissance de l'Ag :

Elle se fait essentiellement par les LTCD4 pour les exo-Ag. Après que ces derniers ont été intégrés par les molécules HLA de classe II. Ceci est rendu possible par la parenté entre l'Ag et la 3^{ème} région hypervariable de cette molécule et notamment les séquences d'acides aminés situés entre la position 72 et 74 (Epitope partagé). Ce concept est élargi récemment aux positions 70 et 71.

La modulation du risque est maximale en fonction de l'acide aminé qui est en 70 (maximale si lysine, moyenne si arginine, faible si alanine ou acide glutamique).

La présence des LTCD8 en grand nombre dans la synoviale suscite beaucoup d'intérêt.

En fait ces cellules sont à l'origine de la reconnaissance d'endo-Ag et explique en partie l'échec du traitement ciblant les LT CD4.

Initialement naïf le LT activé est de type mémoire il va être à l'origine de plusieurs phénomènes. L'activation du LT est de mieux en mieux connue grâce aux voies de Costimulation (Fig1) dont les principales entre le CD28 et son ligand CD80-CD86. Actuellement la découverte d'une nouvelle molécule la CTLA-4 dont le rôle est de bloquer cette Costimulation ouvre une nouvelle voie thérapeutique. Le produit est disponible (Abatacept) et les résultats sont promoteurs¹¹.

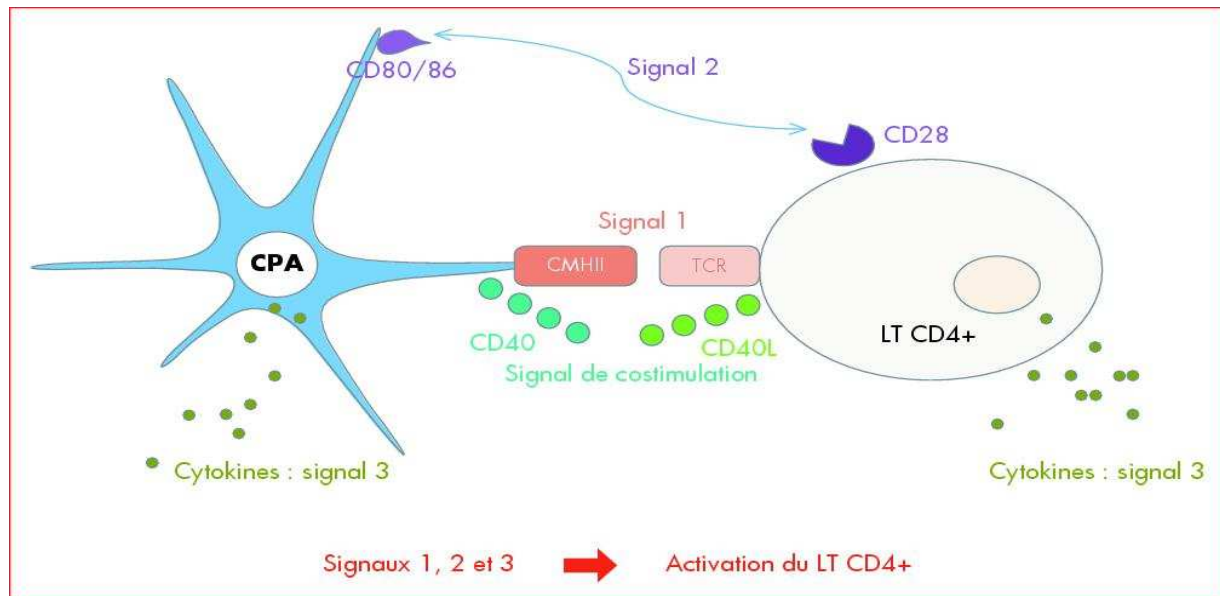


Figure 1 : Voies de Costimulation entre la CPA et le LT.

Le LT activé va alors orchestrer certaines réactions :

Sécrétion de cytokines soit directement ou par l'intermédiaire d'autres cellules (les macrophages par exemple).

Dans la PR il existe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires dont les principales sont le $TNF\alpha$, IL1, IL6 et les cytokines anti-inflammatoires (Fig2). Le but des traitements ciblés est de rétablir l'équilibre en inhibant les cytokines pro-inflammatoires ou en apportant les anti-inflammatoires ¹². L'action des cytokines est complexe. Elles agissent par un mode autocrine, paracrine ou endocrine. Leur action s'étale à plusieurs niveaux que nous verrons ultérieurement.

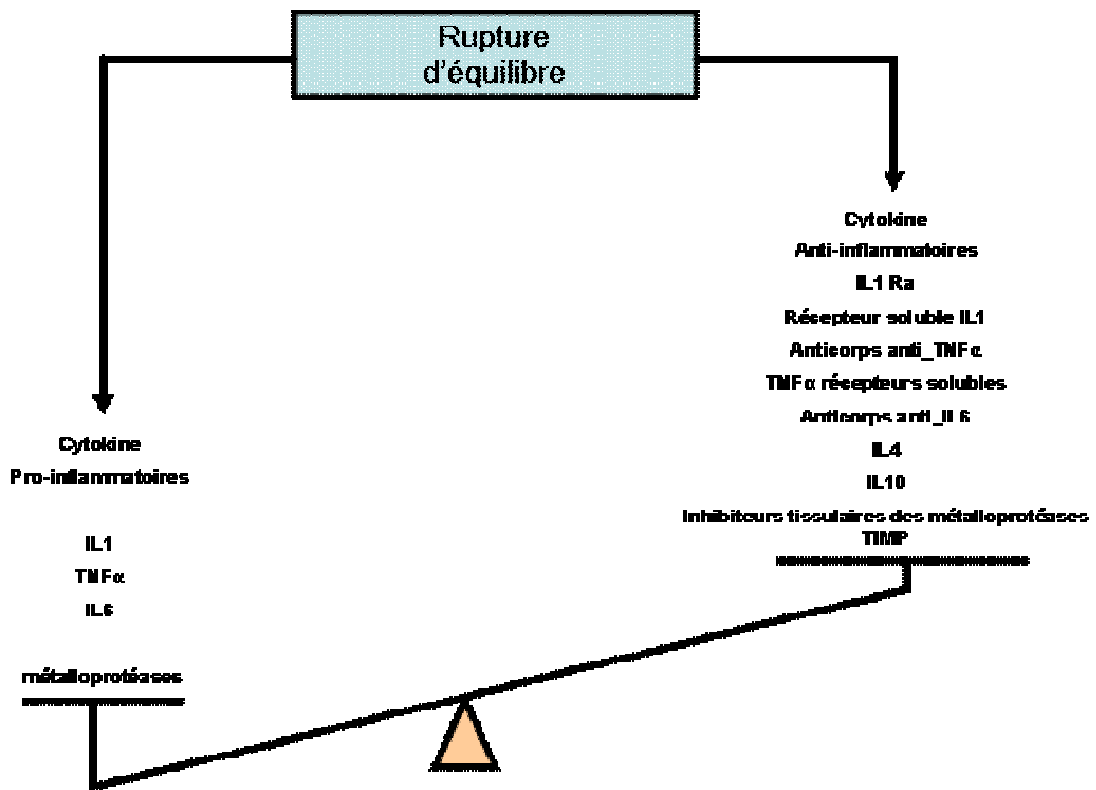


Figure 2 : Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires(10)

- Activation du LB :

Actuellement le langage entre LT et LB est mieux connu et se fait par l'intermédiaire du système BLys ou BAFF dont le blocage constitue une nouvelle voie thérapeutique (Fig3). Les essais thérapeutiques à base d'Ac ou de récepteur soluble de BLys ont donné de bons résultats.

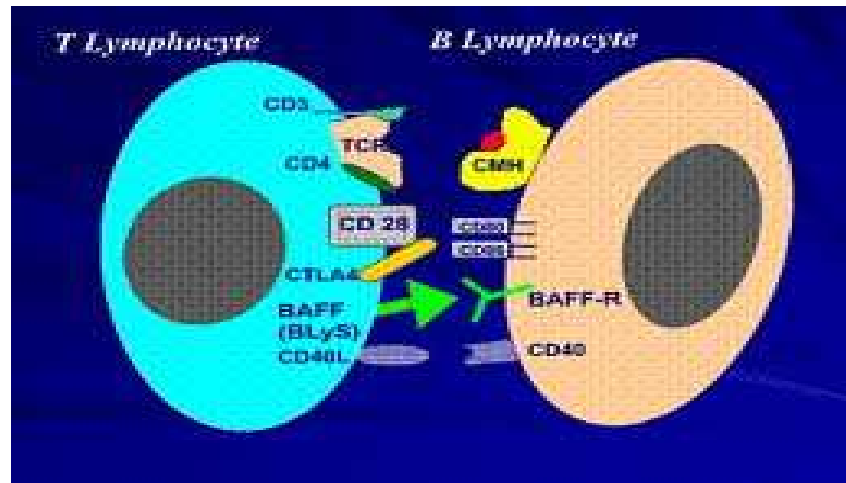


Figure 3 : Activation du LB par le système BLys.

Une fois le LB activé il devient l'instigateur de plusieurs effets :

- a- La production de cytokines pro-inflammatoires.
- b- La présentation d'Ag au LT avec le maintien de son activation.
- c- Il se transforme en plasmocyte avec production d'Ig: FR et AC anti CCP par exemple. Ces Ig peuvent maintenir un rétrocontrôle avec maintien de la stimulation du LB ; d'où leur intérêt aussi bien diagnostique que pronostique.

Le LB joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la PR et dans le maintien des phénomènes inflammatoires. De ce fait il constitue une cible thérapeutique notamment par les AC anti CD20 (RTX) dont l'efficacité est actuellement démontrée.

- Activation des synoviocytes et des fibroblastes :

La PR est considérée comme une maladie systémique au départ avec localisation articulaire.

En effet la synoviale est peu ou pas vascularisée. Dans la PR elle se trouve inondée de cellules inflammatoires qui ont migré à travers l'endothélium c'est le phénomène d'angiogenèse.

Ceci est rendu possible grâce aux cellules d'adhésion (ICAM ; VCAM) aux cytokines pro-angiogéniques et certains facteurs de croissance (VGEF ; CMSF.....). Actuellement l'inhibition ou le blocage de certaines de ces molécules empêche cette migration, nous prenons par exemple l'inhibition du VGEF par un AC spécifique qui empêche l'apparition de l'arthrite.

En plus de l'angiogenèse; le pannus synovial résulte aussi d'une prolifération importante et non freinable des synoviocytes par anomalie de l'apoptose qui est définie par la mort cellulaire programmée. Le pannus constitue une véritable tumeur qui continue à proliférer. L'apoptose joue un rôle primordial dans l'immunopathogénie de la PR. Les principaux éléments de sa régulation sont le système Fas- Fas ligand et surtout la protéine p53. Celle-ci existe dans chaque cellule.

Elle est considérée comme gardien du génome et chaque fois qu'elle détecte une anomalie elle ordonne le décès de la cellule. Les souris Knock Out (dépourvues de la p53 développent des arthrites destructrices)¹⁴.

- Erosions et destruction articulaire :

Elles constituent l'étape terminale du mécanisme physiopathologique de la PR. L'activation des synoviocytes par le LT ou par les cytokines inflammatoires va libérer certaines enzymes: les métalloproteases. Celles-ci vont entraîner la dégradation du cartilage, la mise à nue puis la destruction de l'os sous chordal.

Actuellement l'ostéolyse est mieux expliquée par le système Rank/Rank Ligand/Ostéprotégérine dont l'inhibition empêche l'apparition des érosions mais ne prévient pas l'inflammation (Fig4). Ceci s'explique en pratique par la dissociation qu'on voit dans certaines PR très inflammatoires sans être érosives ou l'inverse¹⁵.

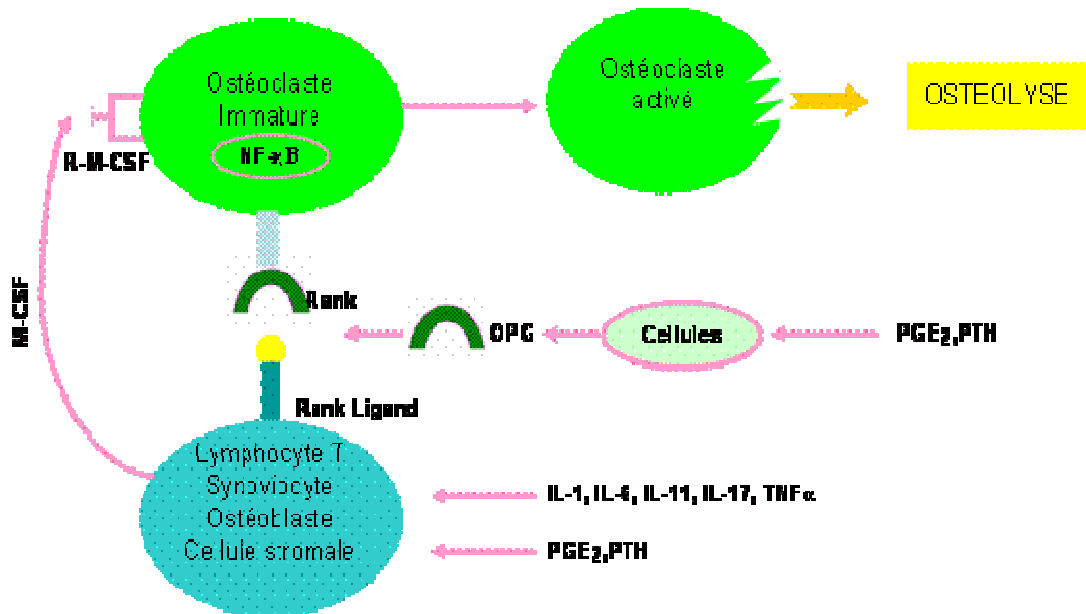


Figure 4 : Rôle du système Rank- Rank ligand Ostéoprotégérine dans l'ostéolyse.

II.5.Clinique et diagnostique :

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique polysynovial, qui conduit plus au moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et à terme, à l'incapacité fonctionnelle. Il réalise ainsi une atteinte acromélique à tendance symétrique évoluant par poussées permettant de décrire des formes de début, des formes avérées et des formes anciennes et séquellaires avec des manifestations extra articulaires¹⁶ (annexe 3).

II.5.1. La PR au début :

- La clinique :

-Signes articulaires aux mains :

L'atteinte des mains inaugure les signes articulaires : douleur et enraidissement matinal des poignets et des doigts constituent les signes fonctionnels d'appel, une tuméfaction (gonflement en fuseau des interphalangiennes) est notée dès l'inspection et une douleur à la pression à la mobilisation des doigts qui est limitée.

- Vont orienter vers une PR débutante :

-La topographie des arthrites : l'atteinte porte sur les poignets, les MCP, et les IPP, surtout des IIème et IIIème doigts, respectant les IPD.

-Les arthrites sont fixes, bilatérales et grossièrement symétriques.

-L'enraidissement douloureux est maximal le matin au réveil et cède après un temps variable de dérouillage grossièrement proportionnel au degré de l'inflammation ; il s'accompagne parfois d'une ténosynovite des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts (gonflement des gaines tendineuses).

-Autres atteintes articulaires : l'atteinte des mains et des poignets s'associe souvent à des arthrites des avant-pieds : MTP surtout¹⁷.

- Le diagnostique

-Examen général :

L'état général est en règle conservé : tout au plus note-t-on une fébricule, un amaigrissement modéré, une asthénie, l'examen clinique est normal. Il existe parfois des adénopathies superficielles d'aspect inflammatoire.

-Radiographie :

A ce stade, les radiographies ne montrent pas grande chose : parfois on note une déminéralisation juxta-articulaire " en bande " des MCP mais les interlignes articulaires sont respectés dans leur hauteur et leur forme. La présence, à ce stade, de pincement de l'interligne ou d'érosions osseuses témoigne d'une forme particulièrement agressive de PR¹⁸.

-Echographie :

Pour confirmer l'existence des synovites et des ténosynovites.

-Biologie :

a. Syndrome inflammatoire :

Certains signes témoignent du caractère inflammatoire de l'atteinte articulaire :

- La Vs est augmentée.
- L'hémogramme est peu modifié : discrète anémie (11 à 12 g d'Hb/dl), rarement hyperleucocytose ou hyperplaquettose.
- Présence de CRP.

b. Facteur rhumatoïde :

Les réactions de détection des FR (latex et Waaler-Rose) sont parfois négatives à ce stade (40 % des cas environ des polyarthrites vues en service hospitalier), ce qui bien sûr n'élimine pas le diagnostic.

c. AC anti CCP : Ces AC sont présents chez 90 % des polyarthrites avec FR et 15 % des polyarthrites sans FR. On les détecte par ELISA à partir de peptides riches en citrulline (acide aminé résultant de la déimination de l'arginine)¹⁸.

II.5.2. PR au stade évolué :

Le diagnostic est facile

- Clinique

-Les mains :

Les signes articulaires prédominent encore aux mains :

- Les gonflements touchent les poignets et les doigts.
- Ils sont toujours grossièrement symétriques.
- Ils s'accompagnent d'un enraidissement douloureux maximal au réveil.

Les destructions articulaires et capsuloligamentaires aboutissent à des déformations caractéristiques : de profil la main rhumatoïde prend un aspect en dos de chameau (gonflement dorsal du poignet et gonflement des MCP sont séparés par une dépression qu'accentue l'atrophie musculaire des interosseux), les doigts sont déviés vers le bord cubital de la main, classique " coup de vent " initialement réductible (figure 5)



Figure 5 : Des mains en coup de vent

Les articulations IPP, d'abord renflées en fuseau, s'enraidissent soit en flexion (aboutissant aux doigts en boutonnière, pouce en " Z ") soit en extension (doigts en col de cygne). La tête cubitale est parfois le siège d'une mobilité anormale, en touche de piano, et peut se luxer en arrière, venant menacer les tendons extenseurs qui peuvent se rompre (figure 6).



Figure 6 : Main en tête cubitale.

Aux signes articulaires peuvent s'associer un amincissement de la peau, une atrophie des muscles et parfois un érythème vermillon de la paume de la main.

-Pieds : les atteintes sont volontiers associées à celles de la main :

Elles touchent les MTP qui sont tuméfiées, douloureuses, limitées; les signes sont ici aussi grossièrement symétriques ; des déformations vont s'installer par effondrement de l'arche plantaire antérieure et subluxations MTP (avant-pied rond, orteils rétractés en marteau ou en griffe, hallus valgus aboutissant à un avant-pied triangulaire). Une atteinte médiotarsienne ou tibiotarsienne est plus rare.

-Grosses articulations des membres : elles ne sont pas épargnées. Leur atteinte garde souvent un caractère de symétrie. Elle se traduit par un gonflement douloureux spontanément et à la mobilisation, aboutissant à une limitation de l'amplitude articulaire. Ainsi sont habituellement touchés: les genoux, les coudes, les épaules. La hanche est rarement atteinte.

-Petites articulations : leur atteinte est beaucoup plus rare (temporo-maxillaires surtout).

-Rachis cervical : il est fréquemment le siège de douleurs inflammatoires; son atteinte peut aboutir à une luxation atloïdoaxoïdienne, antéropostérieure longtemps asymptomatique, ou verticale risquant de comprimer le tronc cérébral ou la moelle. La PR épargne le rachis dorsal et lombaire¹⁸.

- Le diagnostique

-Examen général : il cherche :

Un phénomène de Raynaud surtout, des nodules cutanés rhumatoïdes, de grande valeur diagnostique : fermes, indolores, mobiles, de taille variable (quelques millimètres à plusieurs centimètres), recouverts d'une peau normale, ils siègent électivement dans la région olécrânienne, les crêtes cubitales ou au voisinage des articulations atteintes.

-Radiographie :

Les signes radiographiques associent:

- Un épaissement des parties molles.
- Une déminéralisation des épiphyses.
- Un pincement de l'interligne articulaire traduisant l'amincissement du cartilage.
- Des érosions osseuses juxta cartilagineuses au voisinage des zones de réflexion synoviale.
- Des géodes sous-chondrales mais pas d'ostéophytes¹⁸.

-Autres imageries : L'IRM est sans doute l'examen d'imagerie le plus sensible pour dépister les géodes et l'œdème inflammatoire épiphysaire.

L'échographie avec doppler puissance permet à moindre frais de détecter les synovites actives et les érosions débutantes¹⁸.

-Biologie

a. Signes inflammatoires :

Selon l'évolutivité de l'atteinte rhumatismale, les signes biologiques d'inflammation sont plus ou moins accentués: Vs, hyper α -2-globulinémie, hyper γ globulinémie, présence de CRP, hypercomplémentémie.

b. Facteur rhumatoïde et anti corps anti peptides citrullinés :

Les recherches de FR par les réactions d'agglutination du latex ou d'hémagglutination de Waaler-Rose sont habituellement positives (85% de PR). Il faut exiger un taux de 1/64 pour le Waaler-Rose et de 1/80 pour le latex.

Ces réactions ne sont pas spécifiques de la maladie rhumatoïde et un résultat positif doit être interprété en fonction du contexte clinique. Les AC anti CCP sont spécifiques de la PR (98% de spécificité) et présents chez 85% des PR avérées. L'association des deux auto-AC est quasi-pathognomonique de la PR.

c. Autres anticorps :

D'autres AC sont plus rarement rencontrés: AAN (25% des PR) surtout, en général à un taux faible posant parfois des problèmes de diagnostic différentiel¹⁸.

- Ponction articulaire :
 - L'examen du liquide synovial apporte de précieux renseignements. La ponction sera faite avec des précautions d'asepsie rigoureuse.
 - Le liquide est souvent de viscosité diminuée.
 - La cellularité est variable souvent entre 5 000 et 50 000 éléments à majorité de polynucléaires. Certains polynucléaires contiennent des inclusions cytoplasmiques arrondies et prennent un aspect en grains de raisins. Un tel aspect n'est pas spécifique de la PR.
 - Le liquide est riche en albumine et en Ig.
 - Il existe fréquemment des FR et des AC anti CCP (mais pas plus fréquemment que dans le sérum).
 - Le taux de complément synovial est habituellement effondré, témoin de la consommation intra articulaire des facteurs du complément par les complexes immuns¹⁸.

II.6.Evaluation :

Evaluer l'activité inflammatoire de la maladie et la réponse au traitement est essentiel tant pour la pratique clinique, aide à la décision thérapeutique d'introduire, maintenir ou intensifier un traitement de fond que pour la recherche clinique. Dans la pratique clinique quotidienne, l'activité inflammatoire de la maladie est évaluée par la mesure des marqueurs sériques de l'inflammation, le compte des articulations périphériques douloureuses ou tuméfiées et l'utilisation d'EVA pour la douleur ou l'activité globale de la maladie (évaluation par le patient et/ou le médecin). Différents scores incluant plusieurs paramètres cités plus haut ont été développés puis validés. En plus d'une mesure reproductible et sensible aux changements, ils offrent un outil permettant d'évaluer et de comparer la réponse aux traitements dans les études cliniques. Parmi ces scores :

- Le DAS développé par EULAR et le score de l'ACR évaluent l'activité inflammatoire de la maladie et la réponse clinique à un traitement.
- Le RADAI permet de suivre l'activité inflammatoire de la PR au moyen d'un questionnaire rempli par le patient²².
- Le HAQ évalue l'impact de la maladie sur les activités de la vie quotidienne^{23.24}.

II.6.1. DAS 28 :

Le DAS est une mesure continue permettant d'évaluer l'activité inflammatoire de la maladie²⁰. Il s'agit d'un calcul basé sur le NAT, le NAD et la Vs. Un score simplifié a été développé, le DAS28 (Figure 7) qui, au lieu des 66/68 articulations de la version initiale, évalue la douleur et la tuméfaction de 28 articulations, facilitant ainsi son application clinique^{25.26}.

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,7 \times \text{Ln}(Vs)] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

Figure 7 : Formule utilisée pour le calcul du DAS28.

Il s'agit d'une mesure linéaire dont les valeurs se situent entre 0 et 9,4. L'écart minimal de 0.6 est cliniquement relevant. Le DAS28 a été validé afin d'évaluer l'activité de la maladie²⁷ ainsi que la réponse au traitement²⁸.

Tableau 1 : Evaluation de l'activité de la maladie (27).

DAS 28	Activité de la maladie
DAS<2.6	Rémission
2.6≤DAS≤3.2	Faible
3.2<DAS≤5.1	Modérée
DAS>5.1	Elevée

Tableau 2 : Evaluation de la réponse au traitement, critères de l'EULAR(28).

DAS actuel	Diminution du DAS		
	>1.2	>0.6 et ≤1.2	≤0.6
DAS≤ 3.2	Bonne	Modérée	Nulle
3.2<DAS≤ 5.1	Modérée	Modérée	Nulle
DAS>5.1	Modérée	nulle	Nulle

II.6.2. ACR 20, ACR 50 et ACR 70 :

Parallèlement aux critères d'évaluation de la réponse au traitement développés par l'EULAR, l'ACR établit les scores ACR 20, ACR 50 et ACR70. Ils sont définis par une amélioration d'au moins 20% (respectivement 50% ou 70%) du nombre d'articulations douloureuses et tuméfiées ainsi qu'un progrès d'au moins 20% (respectivement 50% ou 70%) dans 3 des 5 domaines suivants: douleur, évaluation globale d'activité de la maladie par le patient et le médecin, handicap fonctionnel et syndrome inflammatoire sérique.

Il a été déterminé qu'un score ACR 20 correspondait à l'amélioration subjective observée par un clinicien et permettait de différencier un traitement actif d'un placebo²¹. La validité des critères de réponse au traitement établi par l'ACR et l'EULAR semble équivalente²⁹.

II.6.3. HAQ :

Le HAQ est un questionnaire destiné au patient et dont l'objectif est d'évaluer la capacité fonctionnelle dans les actes de la vie quotidienne. Il est composé de 20 questions qui explorent 8 domaines (l'habillage, la marche, l'hygiène, la capacité à prendre des objets, à se lever, à s'alimenter, à ouvrir une porte ou un récipient et à exécuter des tâches ménagères) et intègre l'utilisation de moyens auxiliaires^{24,25}. La valeur globale du HAQ est une moyenne des 8 domaines et se situe entre 0 et 3 (0 = pas de limitation et 3 = limitation extrême). A partir d'une différence de 0.19 deux individus identifient leur capacité fonctionnelle comme un peu meilleure ou un peu moins bonne³⁰.

II.7. Traitement de la PR :

II.7.1. Introduction :

La prise en charge thérapeutique de PR a connu de profonds changements au cours de ces dernières années. Ces changements sont dus à la mise à disposition d'outils médicamenteux plus performants et à la démonstration scientifique de nouveaux concepts, ce qui a conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à des objectifs plus ambitieux. Parmi les nouveaux outils, il faut citer des traitements de fond comme le léflunomide, la plus grande utilisation des associations thérapeutiques et surtout la mise à disposition de biothérapies au premier rang desquelles se situent les anti-TNF α . Les nouveaux concepts ont comporté notamment la démonstration de la nécessité de l'instauration d'un traitement efficace le plus précocement possible, la démonstration de la supériorité des traitements « intensifs » précoces ou encore l'apport de la surveillance étroite de l'activité de la maladie afin de réadapter régulièrement la stratégie thérapeutique³¹.

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires, le maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle³².

II.7.2. Traitements médicamenteux :

Le traitement médicamenteux de la PR comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, AINS, corticoïdes), d'autre part des traitements dits de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie. Ces derniers agissent toujours de manière plus ou moins différée, il est ainsi nécessaire de les associer à des thérapeutiques à visée symptomatique qui pourront être éventuellement arrêtées secondairement en fonction du résultat obtenu par les traitements de fonds.

Les malades atteints de PR reçoivent souvent plusieurs médicaments ; il faut donc être vigilant sur les éventuelles interactions médicamenteuses.

II.7.2.1. Traitements symptomatiques :

II.7.2.1.1. Les antalgiques :

Bien que l'on manque de données scientifiques (une évaluation de l'utilisation des antalgiques dans la PR a été effectuée par l'American Pain Society en 2002), ils sont volontiers utilisés dans le traitement de la PR. Le plus utilisé est le paracétamol à la posologie de 2 à 4 g par jour. S'il est insuffisant, on peut utiliser des antalgiques de palier 2. Les morphiniques sont exceptionnellement utilisés sauf en cas de phénomène aiguë. Ils seront utilisés en cure courte.

On évitera les AINS commercialisés à faible dose comme antalgique et en vente libre (Ibuprofène, Naproxène) car ceux-ci potentialiseraient les effets secondaires notamment digestifs et rénaux des AINS.

II.6.2.1.1. Les AINS :

Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique. Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. On utilise volontiers des formes retard qui permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes. La toxicité des AINS est surtout digestive et la iatrogénie liée aux AINS (et aussi aux corticoïdes) intervient de manière non négligeable dans l'augmentation de mortalité observée dans la PR.

Les coxibs sont des inhibiteurs sélectifs de la COX de type 2 et ont montré leur capacité à réduire de 50 à 80 % le risque de complications digestives graves^{33,34}.

Si la principale différence entre AINS et coxibs porte sur la tolérance digestive, les autres événements indésirables semblent globalement comparables entre les différents produits, qu'il s'agisse d'un AINS «classique» ou d'un coxib en particulier sur le plan rénal et cardiovasculaire. Une augmentation du risque thrombotique a été notée dans les études au long cours avec certains coxibs^{35,36} mais les données récentes indiquent qu'elle s'applique à l'ensemble des AINS qu'il s'agisse d'AINS «classiques non sélectifs» ou de coxibs³⁷. Il est donc recommandé d'être aujourd'hui particulièrement vigilant chez les sujets ayant des antécédents cardiovasculaires à type d'IDM ou d'AVC et de limiter autant que possible la posologie et la durée des traitements.

II.7.2.1.3. Les glucocorticoïdes :

La corticothérapie a un intérêt majeur au cours de la PR. Ses indications ont beaucoup évolué depuis quelques années. L'action rapide et brillante des corticoïdes permet souvent de contrôler certaines situations difficiles³⁸. Jusqu'alors il avait été considéré que la corticothérapie avait un effet suspensif sur les symptômes mais qu'elle était sans action sur la destruction articulaire.

Des travaux récents ont montré qu'à faible dose une corticothérapie prolongée pourrait freiner la destruction ostéo-cartilagineuse^{39,40}. Cette notion qui semble surtout démontrée au début de la maladie reste néanmoins discutée.

La corticothérapie orale repose sur les dérivés de la Prednisone et de la prednisolone. La posologie qui est préconisée se situe généralement et initialement de l'ordre de 10 à 15 mg d'équivalent Prednisone par jour, cette dose étant progressivement réduite jusqu'à obtention de la dose dite minimale efficace.

Cette corticothérapie même à faible dose nécessite un régime hyposodé et, si elle est prolongée et supérieure à 7,5 mg/jour de Prednisone, une prévention de l'ostéoporose cortico-induite après densitométrie osseuse par un bisphosphonate et une supplémentation vitamino-calcique. A noter que des travaux récents confortent le rôle potentiellement délétère de la corticothérapie au long cours dans la PR augmentant le risque d'accidents thrombotiques (IDM et AVC).

La corticothérapie sous forme IV à fortes doses peut être utilisée dans des cas particuliers : poussée articulaire majeure de PR, complications viscérales et notamment vascularites. On utilise alors de la méthylprednisolone à une posologie variant de 100 mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite⁴¹.

II.7.2.2. Traitements de fond «classiques»

II.7.2.2.1. Généralités :

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

L'efficacité clinique des traitements de fond de la PR a été appréciée dans la plupart des cas dans des études contrôlées randomisées sur des périodes de six mois étant donné l'effet retardé de ces médicaments.

Aucun critère clinique ou biologique ne permet actuellement de prévoir la réponse d'un patient donné à l'un de ces traitements de fond ni de prédire la survenue des effets indésirables.

L'efficacité à long terme des traitements de fond de la PR sera évaluée sur la maintenance thérapeutique, sur la survenue de rémission et surtout sur l'effet structural.

L'induction d'une rémission clinique est un objectif majeur dans le traitement de la PR et s'évalue sur des critères stricts^{42.43}. Il est cependant souvent difficile de savoir si la rémission induite est due à l'évolution spontanée de la maladie ou au traitement mis en place. Cependant on a montré que chez les patients en rémission sous traitement, l'arrêt du traitement de fond entraînait une rechute chez 50 % d'entre eux au cours de l'année suivant l'arrêt^{44.45}, on conseille généralement de n'arrêter un traitement de fond chez un patient en rémission, que si la rémission est complète et ancienne (plus d'un an) et si l'on a pu arrêter les traitements symptomatiques (corticoïdes, AINS).

L'effet à long terme se juge surtout sur l'effet structural c'est-à-dire sur la capacité à réduire la progression radiographique et donc à réduire la destruction ostéo-cartilagineuse. En dehors des traitements biologiques, seuls le MTX, le léflunomide et la sulfasalazine ont montré de façon claire la capacité à réduire la progression radiographique de la PR par rapport à un placebo^{46.47}. Moins utilisée, la ciclosporine a également un effet structural probable. La tolérance du traitement de fond de la PR doit être également parfaitement évaluée et parfaitement connue des prescripteurs. Les effets indésirables sont fréquents et imposent fréquemment l'arrêt du médicament.

Ils sont heureusement rarement graves mais justifient une surveillance extrêmement précise à la fois clinique et biologique parfaitement codifiée⁴⁸.

II.7.2.2.2. Le méthotrexate :

MTX est un antimétabolite. C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR ("Gold Standard") à l'échelon mondial^{32.49.50}.

Il est actuellement commercialisé sous forme de comprimés sous le nom de Novatrex® ou de Méthotrexate®. Il existe également une forme injectable (Méthotrexate®, Ledertrexate®).

➤ Mécanisme d'action :

Le MTX a de multiples mécanismes d'action⁴⁹. L'effet rapide du produit permet de supposer qu'il a un effet plus anti-inflammatoire qu'immunodépresseur.

Le MTX agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate réductase et par conséquent en bloquant la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Par ailleurs, en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le MTX libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire.

➤ Métabolisme :

La biodisponibilité moyenne du MTX varie de 45 à 80 % ; elle n'est pas influencée par l'alimentation, les variations intra-individuelles de la biodisponibilité restent modestes. Le MTX est lié pour 35 à 50 % dans le sang à l'albumine. En cas d'hypoalbuminémie, ce qui est fréquent au cours des PR sévères, le taux de MTX libre peut être anormalement élevé.

Le MTX s'accumule de façon plus importante dans le rein, le foie et les poumons, la peau et les cellules intestinales. Sa concentration dans le liquide synovial est la même que celle dans le sérum, elle est 10 fois plus grande dans la synoviale rhumatoïde et l'os cortical ou spongieux que dans le plasma^{32,49}. Le métabolisme du MTX dépend de la dose. Dans le cas de la PR où les doses sont faibles, peu de métabolites du MTX sont retrouvés dans le plasma. La majeure partie de la dose est excrétée telle quelle dans les urines au cours des 24 premières heures après l'administration⁵¹.

Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7-OH-MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps, notamment dans les hépatocytes et les cellules intestinales.

Ceci peut expliquer des effets toxiques retardés survenant même après l'interruption du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. Aussi, toute altération de la fonction rénale peut retentir sur l'élimination du MTX et entraîner des effets toxiques⁵². L'excrétion du MTX est également biliaire (10 à 30 %), avec un cycle entéro-hépatique et fécal (4 à 6 %). Le MTX est retrouvé dans la salive et dans le lait.

➤ Efficacité dans la PR :

La posologie recommandée en France est de 7,5 à 15 mg par semaine. Une récente réunion nationale d'experts retient une posologie initiale conseillée du MTX dans la PR au minimum de 10 mg/semaine en prenant en compte la sévérité de la maladie et le terrain du patient (rencontres d'experts – Chantilly – Juin 2005). Il est souvent utile d'augmenter cette posologie jusqu'à 20 mg par semaine voire plus, en fonction du poids et de la tolérance, chez les sujets insuffisamment répondeurs. Les mêmes doses peuvent être proposées par voie IM avec parfois une meilleure efficacité surtout aux doses supérieures et des effets indésirables notamment digestifs différents. Le pourcentage de malade répondant au MTX varie de 50 à 60 %.

L'efficacité du produit est « rapide », apparaissant en 4 à 6 semaines. La réponse maximale survient en général dans les 6 premiers mois. Une rémission selon les critères de l'ACR est rapportée dans 6,8 à 14 % des cas.

L'arrêt du MTX s'accompagne souvent d'un rebond précoce de la PR 4 semaines plus tard. Outre l'amélioration de l'activité clinique, on constate fréquemment une évolution favorable des indices fonctionnels et de qualité de vie.

Plusieurs études ont démontré la possibilité de réduire les corticoïdes de 30,2 à 65 % de la dose initiale. Le pourcentage de malades pouvant interrompre la corticothérapie varie de 12,6 à 33,3 %^{32,49}.

L'efficacité du MTX sur la progression radiographique de la PR a été démontrée au cours d'études récentes^{46,47}. Il s'agit d'un ralentissement de la progression radiographique et non d'un arrêt comme ceci peut être observé au cours des traitements anti-TNF. N'oublions pas toutefois qu'environ un malade sur deux n'a aucune progression radiologique significative sous MTX et avec des reculs de 1 à 2 ans.

Le MTX est également actuellement considéré comme le médicament d'ancrage lorsque l'on veut envisager des associations thérapeutiques que ce soit avec un traitement de fond «classique» ou avec une biothérapie⁵³.

➤ Interactions médicamenteuses :

Certaines interactions médicamenteuses ont été rapportées chez les patients recevant du MTX. L'association MTX-AINS était classiquement contre-indiquée, cependant des études pharmacocinétiques ont montré qu'il n'y avait pas d'interaction significative entre le MTX à faible dose utilisé dans la PR et différents AINS⁵⁴. Il est donc possible d'utiliser un AINS ou un coxib en association au MTX.

L'addition d'acide folique au MTX peut être utile pour lutter contre certains effets secondaires liés aux propriétés antifoliques de la drogue, comme la stomatite, l'alopécie, l'anorexie, les troubles gastro-intestinaux, l'élévation des transaminases ou la cytopénie. Une diminution des paramètres pharmacocinétiques a cependant été notée lors de cette association⁵⁵ pouvant faire craindre une diminution d'efficacité.

Il est le plus souvent recommandé d'utiliser systématiquement l'association acide folique-MTX, on propose l'acide folique (Speciafoldine® 5 mg) en une prise par jour, 1 à 4 comprimés le plus souvent à posologie hebdomadaire équivalente à celle du MTX. L'acide folinique (Lederfoline®) est à réserver à certains effets indésirables particulièrement sévères, notamment hématologiques.

II.7.2.2.3. Le léflunomide :

Le LEF (Arava®) est le plus récent des traitements de fond chimiques de la PR. Dans la PR, le LEF a fait la preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparable au MTX et représente actuellement la meilleure alternative dans cette indication.

➤ Mécanismes d'action :

Le LEF est un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en son métabolite actif, l'A 77 1726. Son mécanisme d'action principal est une inhibition compétitive de la dihydrorotate-déhydrogénase, une enzyme clé de la voie de la synthèse de novo des bases pyrimidiques. Le LEF ralentit la prolifération des cellules à multiplication rapide et en particulier, des LT activés impliqués dans les réactions auto-immunes dans la PR. Les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxicité et l'immunodépression induite par la molécule ⁵⁶.

➤ Métabolisme :

La demi-vie du métabolite actif est longue, de l'ordre de 15 et 18 jours, avec une élimination hépatique et rénale. Le LEF persiste pendant environ deux ans dans l'organisme car la molécule est réabsorbée dans un cycle entéro-hépatique. La réabsorption peut être interrompue par l'utilisation de cholestyramine ou de charbon activé.

L'activité de la molécule est proportionnelle à sa concentration sérique à l'équilibre. Après l'administration quotidienne de 10 à 25 mg de LEF, cette concentration est atteinte en deux mois à trois mois. L'utilisation d'une dose de charge (100 mg/j pendant 3 jours) permet d'obtenir plus rapidement la dose efficace.

➤ L'efficacité dans la PR:

Elle a été démontrée dans plusieurs grandes études contrôlées, versus placebo ^{57.58}. L'efficacité de la molécule apparaît globalement comparable à celle du MTX ou de la sulfasalazine, qui se traduit par une diminution significative des paramètres d'activité de la maladie et des indices fonctionnels et sur la progression des lésions radiologiques, elle a également été bien démontrée dans des études contrôlées contre placebo de six à douze mois ⁴⁷. L'efficacité du LEF a été observée chez les polyarthrites d'apparition récente ou tardive ⁵⁸.

Le taux de maintenance du LEF dans la PR a été comparé au MTX et aucune différence significative entre les deux molécules, n'a été rapportée à deux ans.

La posologie habituelle de 20 mg/j. Le traitement d'attaque de 100 mg/j pendant trois jours, qui était initialement recommandée ne doit plus être proposée en raison de fréquents effets indésirables sans gain démontré d'efficacité ⁵⁹. L'utilisation d'une dose de 10 mg/ jour peut être parfois proposée.

II.7.2.2.4. La Sulfasalazine :

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide, la sulfapyridine, reliés entre eux par un pont azoïque. Cette molécule très ancienne, commercialisée sous le nom de Salazopyrine® a surtout été utilisée dans le

traitement des entérocolopathies inflammatoires et a déjà été testée il y a de très nombreuses années avec succès dans la PR. Ce n'est que depuis le début des années 80 que, par analogie avec son effet dans les entérocolopathies inflammatoires, la sulfasalazine a été évaluée avec succès dans la PR.

➤ Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de la sulfasalazine est mal connu. C'est la sulfapyridine qui est la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires.

➤ Métabolisme :

Après administration orale, la sulfasalazine est absorbée par l'intestin grêle à raison de 10 à 30 %. Elle est scindée par les bactéries coliques en sulfapyridine et en acide 5-aminosalicylique. La sulfapyridine est presque entièrement absorbée et est éliminée dans les urines après avoir subi une acétylation hépatique. Chez les acétyleurs lents, la demi-vie de la molécule est allongée. L'acide 5-aminosalicylique a une action essentiellement digestive. Il est éliminé dans les selles.

➤ L'efficacité dans la PR :

L'efficacité clinique de la sulfasalazine dans le traitement de la PR a été démontrée par des études contre placebo ainsi que des essais comparatifs avec les sels d'or, la pénicillamine, le MTX ou le léflunomide⁶¹. Son effet apparaît au bout de 3 à 4 mois.

Si l'effet clinique à 1 an paraît globalement comparable à ce qui est constaté avec le MTX et le léflunomide, il y a fréquemment avec la sulfasalazine un échappement thérapeutique expliquant notamment le taux de maintien thérapeutique faible, de 51% à 1 an et de moins de 20% à 5 ans. Par contre, l'effet sur la progression radiographique a été démontré notamment au cours d'une étude versus placebo et léflunomide⁶¹.

La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500mg par jour pendant 1 semaine, 2 comprimés par jour la 2^{ème} semaine, 3 comprimés par jour la 3e semaine, 4 comprimés (2g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés par jour. La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La sulfasalazine ne doit pas être employée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en G6 PD. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiant.

II.7.2.2.5. Les antipaludéens de synthèse :

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

➤ Mécanisme d'action :

Le mode d'action des APS reste obscur. Ils s'accumulent dans les lysosomes, inhibent les enzymes lysosomiales et captent des radicaux libres.

De plus ils inhibent le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont de plus un effet immunosuppresseur. En effet la chloroquine peut inhiber in vitro les réponses lymphocytaires aux mitogènes.

L'action des APS rejoint donc celle des sels d'or car elle semble intéresser de façon préférentielle le système des phagocytes mononucléés.

➤ L'efficacité dans la PR:

L'efficacité clinique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine est modeste, mais réelle ce qui fait réserver ces médicaments aux formes les plus bénignes de la PR. Cette efficacité est très retardée et n'apparaît qu'après 4 à 6 mois. Les APS n'ont jamais montrés leur efficacité sur la progression radiographique ce qui fait qu'ils ne doivent pas être proposés, du moins seul, dans les PR érosives⁶².

II.7.2.2.6. Les sels d'or :

Jusqu'au milieu des années 80 et l'avènement du MTX, les sels d'or injectables ont été le traitement de référence de la PR. L'efficacité des sels d'or essentiellement empirique au début a ensuite été démontrée par des études contrôlées. La réponse thérapeutique est cependant tardive, rarement avant 3 à 4 mois de traitement. Le maintien thérapeutique est relativement faible surtout du fait de la fréquence des effets secondaires³².

II.7.2.2.7. D -pénicillamine :

La pénicillamine est un composé dérivé de la pénicilline. Des études ont montré qu'elle pouvait être utilisée pour traiter la PR, pour la première fois en 1950. Son utilisation a décliné avec le recours de plus en plus généralisé à d'autres DMARD tels que le MTX.

Il a été démontré que la pénicillamine est bénéfique, pour toutes les gammes de dosages, en termes d'activité de la maladie, de douleur, d'articulations sensibles, d'évaluation globale du médecin et de Vs. Ses bénéfices sont similaires à ceux d'autres médicaments, tels que les DMARD.

Les patients traités par D-pénicillamine sont davantage sujets à des réactions indésirables^{31.32}.

II.7.2.2.8. Minocycline :

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline, à la dose de 200 mg/jour a une efficacité confirmée mais modeste sur les paramètres cliniques usuels. Si la tolérance de la minocycline est globalement bonne, il reste difficile aujourd'hui de définir de façon précise la place de la minocycline dans l'arsenal thérapeutique de la PR (molécule qui par ailleurs ne dispose pas d'AMM dans cette indication)^{31.32}.

II.7.2.2.9. La ciclosporine :

La ciclosporine (Néoral®) est le premier médicament a avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. Elle module en effet l'activité des LT-CD4 qui jouent un rôle central dans la pathogénie de la PR. Dans ces lymphocytes, elle inhibe notamment la transcription du gène de l'IL2 et d'autres cytokines (IL4, Interféron γ). La posologie initiale recommandée est de 2.5mg/kg/jour en 2 prises orales. Cette posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg/kg/jour en fonction de la tolérance rénale. Elle est indiquée dans les formes sévères de PR réfractaires aux autres traitements de fond. Elle peut être utilisée en association au MTX. Elle a un probable effet limitant la progression radiographique de la PR⁴⁸.

II.7.2.2.10. Autres médicaments immunosuppresseurs :

- L'azathioprine (Imurel®) est prescrite à la posologie de 2 à 3 mg/kg/jour. L'azathioprine peut également être utilisée en association aux anti-TNF à la place du MTX.
- Des agents alkylants tels que le cyclophosphamide (Endoxan®) le sont à la posologie de 750 mg/m² en perfusion I.V. ou le chloraminophène (Chlorambucil®) à la posologie de 0.1 à 0.2 mg/kg/jour par voie orale.

Ces médicaments sont essentiellement réservés actuellement aux manifestations extra-articulaires de la PR réfractaire aux autres traitements. Ils nécessitent une surveillance clinique et biologique stricte en raison notamment des risques hématologiques.

II.7.2.3. Traitements biologiques :

Les inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique importante.

II.7.2.3.1. Les anti-TNF α .

a. Définition :

De nombreuses molécules sont capables de moduler de manière non spécifique le TNF α , telles que la thalidomide, la pentoxifylline, voire les corticoïdes ou le MTX. Les développements thérapeutiques actuels utilisent cependant des molécules spécifiques qui sont soit des Ac monoclonaux anti-TNF α , soit des récepteurs solubles de la cytokine (tableau 7).

- **L'infliximab :** l'infliximab (Remicade®) est un Ac chimérique anti-TNF α , IgG1 qui a une forte affinité pour le TNF α et dont la demi-vie est de 8-9.5 jours. L'infliximab est actuellement indiqué dans la PR pour la réduction des signes et symptômes chez les patients ayant une maladie active, lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inappropriée et chez les patients ayant une PR active, sévère et évolutive de l'adulte, non précédemment traitée par le MTX ni les autres DMARDs. L'efficacité et la sécurité ont été démontrées seulement en association avec le MTX.
- **L'adalimumab :** l'adalimumab ou Ac monoclonal D2E7 (Humira®) est totalement humanisé. Ce produit d'une demi-vie de 14 jours est utilisé en injection SC (40 mg toutes les 2 semaines) en association au MTX ou en monothérapie.

L'adalimumab est indiqué chez les patients ayant une PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond y compris le MTX est inadéquate.

- **L'etanercept et les autres récepteurs solubles du TNF α** : les deux récepteurs solubles du TNF α , p55 et p75 ont été utilisés en thérapeutique. Le lenercept (récepteur soluble p55) a vu son développement arrêté précocement, et le PEG sTNR-RI (onercept) (p55 également) est actuellement en cours d'évaluation et aucune donnée clinique n'est à ce jour disponible. L'etanercept (Enbrel) est une protéine de fusion comportant d'une part, un fragment FC d'une IgG humaine et d'autre part, deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF α , sa demi-vie est de 70 heures. Il est utilisé en injection SC à 25 mg 2 fois par semaine, en monothérapie ou en association au MTX.

Il est indiqué chez les patients ayant une PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le MTX et chez ceux ayant une PR sévère active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX.

Tableau 3 : Les différents traitements anti-TNF actuel

Anticorps monoclonaux	Récepteurs solubles
CA2 – Infliximab [°]	TNF p 75 - IgG1 Etanercept [°]
D2E7 Adalimumab [°]	TNF p 55r - IgG1
CDP– 870* (antiFABfrag PEG)- Certoluzimab	PEGs TNR-RI (p55)
CNTO148 – Golimumab*	

[°] Médicament commercialisé * molécule en développement

b. La cible et mécanisme d'action :

Le TNF α fait partie au même titre que l'IL1, l'IL 6, ou l'IL 18, des cytokines à action pro-inflammatoire. L'action biologique du TNF α et l'activation de la cellule cible nécessite la liaison de la cytokine avec ses récepteurs membranaires p55 ou p75. Ces récepteurs membranaires existent également à l'état soluble et sont actuellement considérés comme des inhibiteurs naturels du TNF α dont ils peuvent diminuer la biodisponibilité en se complexant avec lui ⁶⁴. Le TNF α joue un rôle important pour le développement du système immunitaire, l'organisation morphologique de la rate et des ganglions lymphatiques et la régulation lymphocytaire T et B. Il joue un rôle dans la prévention des infections et a de multiples propriétés immunomodulantes et pro inflammatoires. C'est un médiateur précoce de l'inflammation avec des effets vasculaires, cellulaires et sur d'autres facteurs solubles. Ainsi, le TNF α augmente l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, stimule l'angiogenèse et a une action pro coagulante, en diminuant la thrombomoduline. Il active les LT, les neutrophiles et les macrophages. Il induit la prolifération et l'activation des fibroblastes, des synoviocytes et des chondrocytes. A ce niveau, il favorise dans l'articulation, la constitution du pannus synovial et la sécrétion par ces cellules d'enzymes protéolytiques capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os. Il peut agir également sur les cellules stromales pour déclencher l'activation des progéniteurs des ostéoclastes et ainsi l'ostéolyse. Le TNF α induit également la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires, notamment IL1, IL6, le GMCSF, IL8. Il agit en synergie avec l'IL1 sur les mécanismes de l'inflammation et de la destruction articulaire.

Le TNF α peut également induire la synthèse de chémokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs non spécifiques de l'inflammation tels que les prostaglandines, les leucotriènes, l'oxyde nitrique ou les ions superoxydes.

A l'état physiologique, le TNF α est en équilibre avec des cytokines dites anti-inflammatoires telles que les récepteurs solubles du TNF α qui sont ses inhibiteurs naturels, l'IL4, l'IL10, l'IL13. Une rupture de la balance de cet équilibre peut induire des processus pathologiques. A travers ces nombreux effets biologiques, cette molécule est susceptible de jouer un rôle dans de nombreux processus tels que la douleur, la fièvre, la surveillance anti-infectieuse et anti-tumorale, l'hématopoïèse, l'apoptose.

c. Recommandations d'utilisation des traitements anti-TNF dans la PR :

Si les traitements anti-TNF actuellement disponibles sont certainement les médicaments les plus efficaces dont on dispose dans le traitement de la PR, il existe néanmoins un certain nombre d'inconnues ne permettant pas la généralisation de leur utilisation :

- Il n'existe pas de données scientifiques suffisantes sur leur intérêt dans les PR toutes débutantes (moins de 6 mois d'évolution) et en particulier il n'y a pas d'argument démontrant qu'ils soient à long terme supérieurs aux traitements conventionnels devant toute PR débutante.

- Il n'y a pas de données sur l'induction potentielle d'une rémission durable avec ces traitements. Ils apparaissent, pour le moment essentiellement suspensifs, avec fréquente rechute lors de leur arrêt.

La durée de traitement nécessaire et utile reste à définir.

- La PR est une maladie très hétérogène avec des formes sévères mais également des formes tout à fait bénignes⁶⁵, des formes actives inflammatoires et des formes " froides " érosives avec peu de synovite. Si les traitements anti-TNF sont certainement utiles dans les formes actives et sévères, il

n'y a aucun argument pour actuellement indiquer ces médicaments dans les autres formes de la maladie.

- Les effets secondaires à long terme sont pour le moment inconnus, notamment sur le plan infectieux et néoplasique.

Enfin ces nouveaux médicaments ayant un coût direct très élevé, de 10 à 100 fois supérieur aux traitements conventionnels, le rapport coût/utilité du médicament devra être évalué pour chaque patient tant que ces médicaments n'auront pas montré qu'ils pouvaient peut-être être également un facteur de gain économique (diminution des actes chirurgicaux, diminution des hospitalisations, diminution des arrêts de maladie, diminution des incapacités au travail...).

- **Recommandations pour l'initiation d'un traitement anti-TNF :**

Les traitements anti-TNF doivent être prescrits en fonction du libellé d'AMM fourni pour chaque médicament par l'Agence Européenne et l'AFSSAPS. Conformément aux propositions des experts internationaux, ces médicaments doivent être proposés chez les patients ayant une PR certaine et ayant eu un échec à au moins un traitement de fond, dont le MTX utilisé suffisamment longtemps (3 mois) aux doses maximales tolérées (15 à 20 mg par semaine), ceci en dehors de réactions d'intolérance et de contre-indications au MTX ^{66,67}. Les anti-TNF ne doivent actuellement être proposés qu'en cas de PR active (et potentiellement sévère). Il a été proposé de définir une PR active en fonction du DAS. La notion de sévérité potentielle n'a pas pu être parfaitement définie car n'étant pas actuellement consensuelle mais elle peut être néanmoins appréciée à l'échelon individuel en fonction du degré de sévérité radiologique et du retentissement sur la qualité de vie.

Tout traitement anti-TNF doit être initié et surveillé par un médecin ayant d'une part l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR, y compris l'utilisation des drogues immunomodulatrices, et ayant d'autre part l'expérience de l'évaluation des traitements de la PR en termes d'efficacité et de toxicité.

Même si l'etanercept voire l'adalimumab peuvent être proposés en monothérapie, il est recommandé d'utiliser les trois anti-TNF actuellement disponibles en association avec le MTX.

L'association avec d'autres traitements de fond de la PR est théoriquement possible mais non recommandée par les agences du fait de l'insuffisance de données scientifiques dans le domaine.

Néanmoins, l'association avec le léflunomide est actuellement bien documentée et fait de cette association une alternative à celle comportant du MTX^{70,71}.

En dépit des résultats intéressants d'études dans les PR récentes de moins de trois ans d'évolution disponibles avec les trois anti-TNF, il n'est pas recommandé de proposer habituellement ces médicaments en première intention dans la PR débutante sauf en cas de maladie particulièrement sévère avec notamment atteinte structurale précoce.

Dans tous les cas, une surveillance extrêmement étroite doit être proposée afin de justifier dès que possible une adaptation thérapeutique si la PR reste active ou témoigne de signes de sévérité particuliers³¹.

En dehors des critères d'évolutivité qui doivent toujours être recherchés (à l'interrogatoire, lors de l'examen clinique, par un bilan biologique : Vs, CRP, par une radiographie des mains-poignets de face et des pieds de face et éventuellement d'autres articulations atteintes), le bilan préthérapeutique doit notamment rechercher les contre-indications absolues ou relatives avant l'instauration d'un traitement anti-TNF α ⁷¹.

- **Recommandations pour la poursuite d'un traitement anti-TNF :**

La réponse thérapeutique aux agents anti-TNF doit être évaluée régulièrement. Ceci nécessite un “ monitoring ” régulier. Elle doit être évaluée en fonction de critères validés comme ceux de l'EULAR.

Ceci nécessite une évaluation numérique du nombre d'articulations douloureuses à la pression, du nombre d'articulations gonflées, de la Vs et/ou de la CRP et le plus souvent d'autres paramètres cliniques validés : l'évaluation globale de la douleur par le patient(EVA), l'évaluation globale par le médecin et l'évaluation fonctionnelle (score HAQ). Il est inutile, coûteux et dangereux de poursuivre un traitement anti-TNF chez un patient non répondeur.

En l'absence de réponse clinique (habituellement très rapide) après une période de 12 semaines, le patient doit être considéré comme non répondeur et le traitement arrêté. Si le patient est répondeur, une réévaluation est ensuite nécessaire toutes les 12 à 16 semaines. Les traitements anti-TNF doivent être également arrêtés en cas de survenue d'effets secondaires sévères. Bien que nous disposions d'un certain nombre d'études ouvertes, il n'y a pas actuellement de données suffisantes permettant de savoir si la non réponse à un traitement anti-TNF implique l'absence de réponse à un autre anti-TNF. En conséquence si l'état du patient le justifie, il paraît actuellement possible, en cas d'échec thérapeutique à un premier traitement anti-TNF, d'en envisager un second voire un troisième. Il est clair actuellement que les agents anti-TNF ne guérissent pas la PR et que leur arrêt est habituellement associé à une rechute de la maladie après une période variable ⁷¹.

d. Les effets indésirables des traitements anti-TNF

- Les effets locaux :

Les réactions locales concernent tous les anti-TNF administrés par voie SC (etanercept, CDP870, anticorps D2E7). Elles sont fréquentes (10 à 50 %). Elles se traduisent par des douleurs, un prurit, une rougeur voire un hématome au point d'injection. Elles n'entraînent qu'exceptionnellement l'arrêt du médicament.

- Les effets généraux :

Ces effets généraux se voient essentiellement avec l'infliximab, au moment ou dans les 2 heures qui suivent la perfusion. Il peut s'agir de céphalées, de fièvre, de frissons, de nausées, de réactions vagues, de prurit, d'urticaire, de réactions cardio-pulmonaires. Ces manifestations surviennent le plus souvent lors de l'une des trois premières perfusions. Elles imposent rarement l'arrêt du traitement.

Des réactions d'hypersensibilité retardées survenant 3 à 12 jours après la perfusion ont été observées dans une étude clinique chez des patients atteints d'une maladie de Crohn, après une période de 2 à 4 ans, sans traitement par infliximab.

- Infections :

Le TNF α joue un rôle important dans la défense de l'homme contre les agents infectieux. Les complications infectieuses représentent une préoccupation légitime au cours du traitement de la PR par traitement anti-TNF. L'évaluation de ce risque infectieux doit faire partie des éléments du bilan préthérapeutique et de surveillance des anti-TNF et peut également représenter un facteur limitant de leur utilisation. Il faut craindre surtout le risque de complications bactériennes graves, il peut également s'agir d'infections virales ou mycosiques sévères ou encore d'infections opportunistes.

Ainsi, on a mis l'accent sur le risque de réactivation tuberculeuse chez les patients atteints de PR, traités par anti-TNF. Ceci a été initialement décrit chez les patients traités par infliximab mais a maintenant été rapporté avec tous les anti-TNF y compris avec l'etanercept, pour lequel la survenue de tuberculose est cependant nettement plus rare (2 à 4 fois) qu'avec les Ac monoclonaux.

Des recommandations internationales et en France les recommandations de l'AFSSAPS ont inclus le dépistage de la tuberculose dans le bilan préthérapeutique.

- Néoplasies : le TNF α ayant un rôle dans la surveillance anti-tumorale, on pouvait craindre l'apparition de tumeurs solides et surtout de syndromes lymphoprolifératifs. 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 sur le marché.

- Immunogénicité et auto-immunité :

Des Ac dirigés contre l'infliximab ont été retrouvés chez 24 à 37 % des patients. Ces patients sont plus susceptibles de développer des réactions au moment des perfusions.

L'adjonction de MTX a permis de réduire de façon importante, l'incidence de ces Ac. Des Ac anti-adalimumab ou beaucoup plus rarement anti-etanercept peuvent également être constatés. Certains auto-Ac et notamment des Ac anti-ADN natif ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Ces Ac semblent plus fréquents sous infliximab que sous etanercept mais ont très rarement des conséquences cliniques.

- Autres effets indésirables :

Récemment, des cas d'augmentation des transaminases, de leucopénie ou de thrombopénie et de vascularites cutanées et risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés⁷².

e. Contre-indications à l'utilisation des traitements anti-TNF :

- Infections évolutives, infections chroniques, antécédents (d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée), pathologie prédisposant aux infections (diabète non équilibré...), néoplasie ou hémopathie maligne récentes (< 5 ans), insuffisance cardiaque congestive, maladies démyélinisantes, névrite optique, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, grossesse et allaitement⁷².

II.7.2.3.2. Le Rituximab

a. Définition :

Le RTX est un AC monoclonal chimérique murin humanisé contre le CD20 obtenu par génie génétique. Il comporte les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine (figure 8).

Initialement utilisé avec succès dans les lymphomes B sévères, le RTX a montré son intérêt dans certaines affections auto-immunes en permettant de rétablir la tolérance lymphocytaire B⁷³.

Le RTX est un AC thérapeutique ciblant sélectivement les cellules B, sans affecter les cellules souches, les cellules pro-B ou les plasmocytes, qui peuvent donc continuer à exercer normalement leur rôle protecteur⁷⁴. Les cellules B jouent un rôle clé dans la cascade inflammatoire, qui consiste en une série de réactions entraînant une inflammation de la synovie, une perte de cartilage et une érosion osseuse caractéristique de la maladie.

En fait elles sont de bons présentateurs d'auto-Ag capables d'activer des LT auto-réactifs sécrétant différentes cytokines : lymphotoxines, TNF α et l'Il-10, elles sont également responsables de la production d'auto- AC : FR et AC anti CCP⁷⁵.

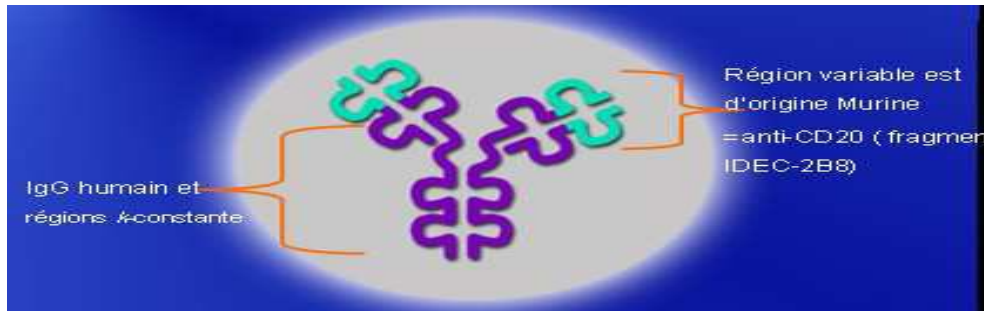


Figure 8: Structure de l'AC anti CD20 ou RTX⁷⁵.

b. La cible et le mécanisme d'action :

- La cible : le CD20

Le CD 20 est un marqueur très spécifique des LB exprimé en grande quantité à la surface des lymphocytes pré-B et des LB matures. En revanche il n'est pas exprimé à la surface des souches hématopoïétiques des cellules pro-B ni des plasmocytes sauf pour un petit contingent ou dans des circonstances pathologiques. De façon beaucoup plus marginale le CD 20 est exprimé pour une faible quantité (<5%) de LT. Malgré de nombreuses études le rôle physiologique de CD20 est assez mal connu. En particulier les souris déficientes en CD 20 (CD20 knock-out) n'ont pas d'anomalie immunophénotypique particulière.

Le CD est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 K Da qui pourrait participer à la régulation des flux calciques. Son activation par des Ac (dont le RTX) dirigé contre sa portion extramembranaire (capable d'induire un "cross Link") permet la transduction d'un signal aboutissant à l'activation et la différenciation du LB. Le CD 20 est donc une «bonne» cible thérapeutique pour 2 raisons importantes :

- C'est un marqueur présent sur les LB mais absent sur les cellules souches et la grande majorité des plasmocytes ce qui permet de maintenir un taux d'Ig relativement stable et d'éviter potentiellement certaines infections.
- Le CD 20 est exprimé en assez grande quantité à la surface cellulaire et ne semble pas sécrété ou libéré dans la circulation⁷⁶.

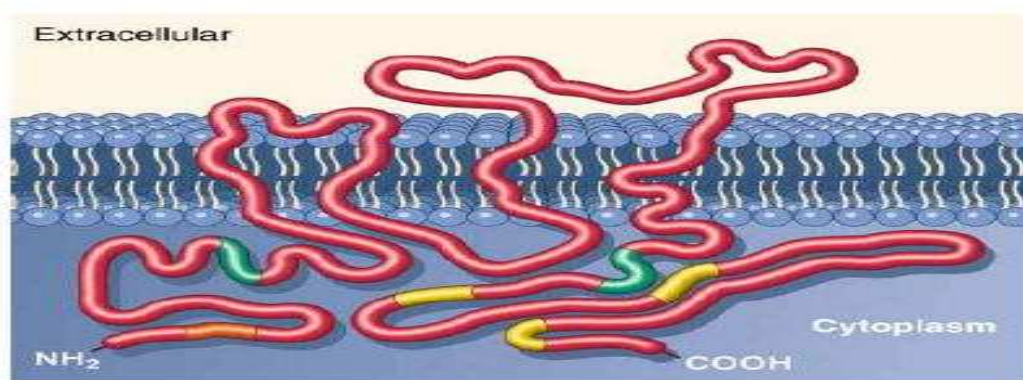


Figure 9: Structure de l'Ag CD20 (d'après Pescovitz M.D., 2001)

- Mécanisme d'action du RTX :

Le RTX est un AC monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain. Il est formé des régions variables murines anti-CD20 fusionnées avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associé à une chaîne légère kappa. La portion Fc de l'IgG humaine a été sélectionnée pour sa capacité à fixer le C (figure13) et entraîner une cytotoxicité de type ADCC.

Les principaux mécanismes d'action du RTX ont été étudiés dans ces lymphoproliférations^{77,79}.

Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB tumoraux : apoptose, CDC et ADCC.

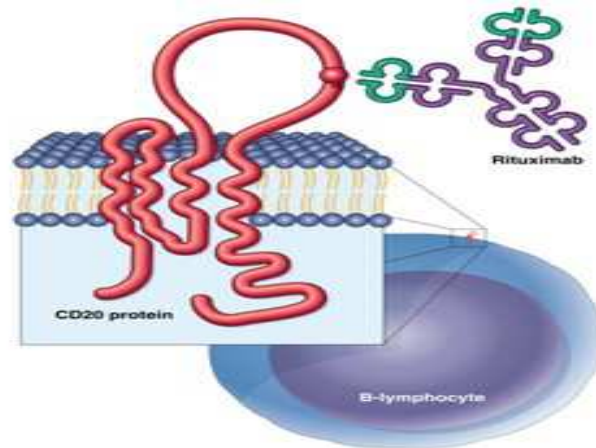


Figure 10: Interaction de l'AC (RTX) avec l'Ag (CD 20). (73)

- L'apoptose (figure 11) : le RTX est capable d'induire l'apoptose en particulier dans la leucémie lymphoïde chronique⁷⁹. Cette apoptose ne semble pas dépendante de la voie du TNF (TNF R1) et de la voie Fas/Fas L mais plutôt de la voie mitochondriale (cytochrome C) aboutissant à l'activation de la caspase 3. Dans un modèle cellulaire très particulier (lignée lymphoïde 2 F7 dérivée d'un lymphome de Burkitt lié au VIH), il a été démontré que le RTX était capable de réduire l'expression de Bel-2 par la synthèse autocrine d'IL-10 et celle d'autres molécules anti-apoptiques (XIAP, Mcl-1). En conclusion, l'importance de l'apoptose comme mécanisme effecteur du RTX reste encore hypothétique, dépendant probablement de la cellule cible et du type d'Ac monoclonal anti-CD20 utilisé. Ainsi, le tocilizumab (IgG2a anti-CD20) n'a pas les mêmes propriétés effectrices que le RTX⁸⁰.



Figure 11 : Apoptose induite par le RTX. (74)

- CDC (figure12) :

La CDC permet d'exprimer la lyse cellulaire par une activation du C via la portion Fc de RTX. Ce phénomène, démontré in vitro, a certainement une pertinence in vivo, même si sa corrélation avec l'efficacité clinique est discutable. De plus l'activation de C pourrait aussi expliquer certains effets indésirables.

La régulation de ce mécanisme est liée aux protéines inhibitrices du C, en particulier CD35 ou CR55 (complément receptor type1), CD46 ou MCP (membrane cofactor protein), CD55 ou DAF (Decay Accelerating Factor) et CD59 ou MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis)⁸¹.

L'étude de l'expression de ces protéines inhibitrices du C peut prédire in vitro l'efficacité de la CDC induite par le RTX, mais la corrélation avec l'efficacité clinique est discutée.

La sensibilité à la CDC semble également liée à d'autres phénomènes notamment à la mobilité de la molécule CD20 dans les radeaux lipidiques (« lipid raft ») et à certaines protéines kinases (PKC, PKA)⁷⁰.

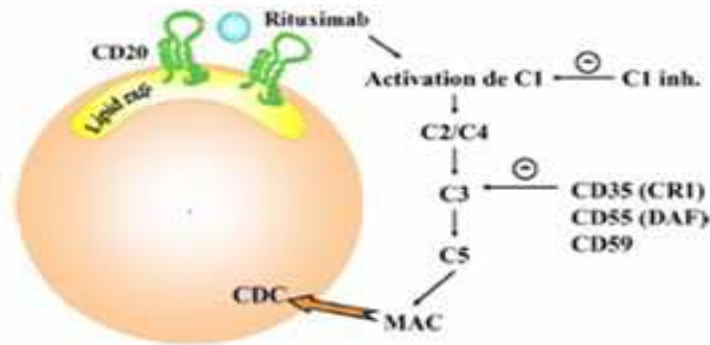


Figure 12 : Cytotoxicité dépendante du complément induite par le RTX. (73)

- ADCC (figure13) :

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK et aussi polynucléaires) capables de fixer la portion Fc du RTX. Cette fixation s'effectue par les récepteurs des portions Fc (Fc gamma-receptor) dont il existe trois formes : des récepteurs activateurs de haute affinité (Fc gamma-RI ou CD64) et de faible affinité (Fc gamma-RIIA ou CD16) et des récepteurs inhibiteurs (Fc gamma-RIIB ou CD32).

Ces récepteurs ont un rôle majeur comme l'illustre le fait que les souris déficientes en Fc gamma-RIIB sont hypersensibles au mécanisme d'ADCC⁸².

Ainsi le polymorphisme de ces Fc gamma récepteurs est susceptible de moduler l'efficacité du RTX, ce qui est l'un des premiers exemples de pharmacogénomie prédictive.

Dans les maladies auto-immunes, un travail publié récemment a démontré que le polymorphisme de Fc gamma-RIIA (158 V/158V) pourrait moduler la déplétion en LB.

En revanche il n'a pas été observé de corrélation avec le polymorphisme de Fc gamma-RIIA. Cette ADCC semble aussi dépendante du C⁷³.

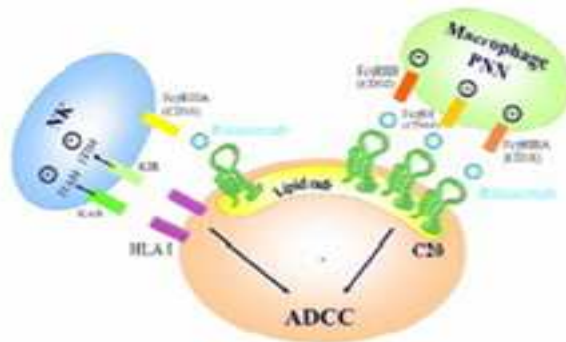


Figure 13 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps induite par le RTX. (73).

c. Recommandations d'utilisation de RTX dans le traitement de la PR :

Le RTX en association au MTX est actuellement indiqué en cas de PR grave chez un adulte qui présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements de fond, notamment à un ou plusieurs anti-TNF (AMM du produit). De plus, comme l'a souligné un groupe d'experts rhumatologues⁸³, la prescription de RTX peut être discutée en cas de contre-indication au traitement anti-TNF (notamment de lymphome dans les antécédents) et de réponse insuffisante aux traitements de fond comme le MTX.

Lorsque la PR reste active malgré un traitement continu par un anti-TNF, il est possible soit de changer d'anti-TNF, soit de débiter une nouvelle biothérapie telle que le RTX ou l'abatacept. Une récente étude d'observation, non randomisée, réalisée dans une cohorte de malades souffrant de PR (Swiss Clinical Quality Management RA Cohort) laisse penser que le passage au RTX pourrait être plus efficace que le passage à un autre anti-TNF.

Alors que AMM marocaine recommande le RTX en première intention si PR avec intolérance ou échec au MTX à dose efficace tolérée pendant 3 mois de traitement ou si PR active et évolutive avec DAS28>5,2 ou>3,2 avec corticodépendance et des lésions d'évolutivité structurales⁸⁴.

d. Efficacité dans la PR :

Edwards et Cambridge ont décrit les 5 premiers patients, atteints de PR réfractaire au traitement conventionnel, traités par RTX⁸⁵. Le traitement associait un peu comme la chimiothérapie d'un lymphome, 4 perfusions hebdomadaires du RTX (initialement 300 mg, puis 60 mg) associées à 2 perfusions de cyclophosphamide (750 mg) et une corticothérapie

per os (30 à 60 mg/jour). Les 5 patients ont eu une excellente réponse clinique, de type ACR 70 chez trois d'entre eux. Cette efficacité est maintenue au moins 6 mois et 2 patients ont été retraités après 34 et 49 semaines, permettant à nouveau une excellente réponse (ACR 70). Ces résultats ont été confirmés par deux autres études ouvertes comprenant chacune 22 patients (dont les 5 patients de la première étude ouverte) et l'autre 5 patients atteints de polyarthrite réfractaire au traitement conventionnel (dont le MTX). Ces deux études, menées selon un schéma comprenant aussi du cyclophosphamide et des corticoïdes. Des données de suivi de l'étude de Leandro et al ⁸², ont été présentées récemment permettant d'observer que le taux d'auto-AC, en particulier les FR et les AC anti CCP baissent significativement (notamment les IgA et IgG), alors que le taux d'AC antimicrobien (anti-tétanos, anti-pneumocoque) n'est pas modifié. Parallèlement, les taux d'Ig (IgG, IgA, IgM) diminuent légèrement mais cette réduction n'est pas significative sauf chez quelques patients (de l'ordre de 10%).

Les LB réapparaissent progressivement après avoir été indétectables dans le sang périphérique en moyenne pendant 8,4 mois. Cette reconstitution précède la réapparition des auto-AC avec, dans près de 80% des cas, une rechute clinique survenant 0 à 17 mois après la réapparition des LB.

Dans une autre étude ouverte, 7 patients atteints de la polyarthrite réfractaire aux traitements conventionnels et à l'infliximab ont été traités par le RTX (sans cyclophosphamide et corticoïdes). Tous les patients ont répondu au traitement, mais l'efficacité semble moindre avec seulement 3 patients qui ont eu une réponse ACR 20⁸⁶.

e. Administration:

1. Prémédication systémique avant chaque perfusion : un antalgique (ex: paracétamol), un antihistaminique (ex: diphényldramine).
2. Perfusion IV lente de la solution diluée.

1^{ère} perfusion:

- Deux flacons de 500 mg, dilués dans le sérum salé 9%, durée moyenne de 5,2 heures.
- Vitesse initiale de perfusion: 50 mg/h, augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h au maximum.

2^{ème} perfusion:

Deux semaines après la première.

-Deux flacons de 500 mg, dilués de la même façon.

-Vitesse de perfusion: 100 mg/h, augmentée par palier de 100 mg/h toutes les 30 min jusqu'à 400 mg/h.

NB: la solution titrée pour perfusion ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

-L'administration du RTX doit être faite en milieu hospitalier avec tous les moyens de réanimation immédiatement disponibles.

f. Posologie:

La posologie du RTX recommandée chez l'adulte est : une cure de deux grammes par an au total

-J1: 1g en perfusion IV lente -J15: 1g en perfusion IV lente.

En association:

-MTX per os à une dose >10mg/sem.

-Corticothérapie:

A j1 (juste avant la perfusion du RTX, perfusion de 100mg de méthylprednisolone)

A j2: 60mg de prednisolone per os, puis idem de j4 à j7, puis 30mg/j jusqu'au 14^{ème} jour⁸⁵.

g. Surveillance de la perfusion:

Surveillance étroite des patients, tout au long de la 1^{ère} perfusion :

- La perfusion doit être interrompue dès l'apparition des signes évidents de réaction grave (dyspnée sévère, bronchospasme, hypoxie).

- Reprise de la perfusion si disparition complète de tous ces symptômes d'une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale.

- Si réapparition de ces réactions indésirables, envisager l'arrêt du traitement au cas par cas (les réactions légères ou modérés liées à la perfusion cèdent à une simple réduction de la vitesse de perfusion).

- Prudence chez les patients avec antécédents d'insuffisance respiratoire chronique ; ayant une neutropénie ou thrombopénie sévère.

h. Mises en gardes particulières:

- Réactions anaphylactiques ou autres réactions d'hypersensibilité dans les minutes qui suivent le début de la perfusion (mettre à disposition adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes).
- L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion du RTX doit faire l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.
- Pour les patients avec antécédents cardiaques (angor, troubles du rythme)⁸⁷.

i. Effets indésirables du RTX :

Globalement la tolérance du RTX est bonne comme le confirme la très large expérience dans les lymphomes avec plus de 500.000 patients traités.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions d'intolérance (malaise, fièvre, frisson, céphalées, hypotension) observées dans plus de la moitié des cas lors de la 1ère perfusion. Ces symptômes s'améliorent en ralentissant le débit de perfusion et ils tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures. Les authentiques réactions allergiques sont théoriquement possibles soit immédiates (anaphylactiques) soit retardées mais elles sont très rares. La relation entre ces accidents et l'apparition d'Ac anti-chimériques est possible sans être formellement établie.

Dans certaines études consacrées à la PR il y a un petit contingent (de l'ordre de 10%) de sujets qui ont développé une hypogammaglobulinémie significative qui porte sur les IgM et les autres isotypes. Comme cela a été suggéré dans d'autres observations cette hypogammaglobulinémie semble plus fréquente en cas de traitement immunosuppresseur associé.

Le risque d'infection semble particulièrement faible malgré la déplétion en LB et ses conséquences. Chez l'adulte au cours des lymphomes seules quelques infections le plus souvent virales ont été observées. Des infections bactériennes plus sévères (pneumocoque..) peuvent être observées.

Des neutropénies de causes diverses ont été observées sous RTX. Ces neutropénies peuvent être transitoires mais il s'agit le plus souvent de neutropénies retardées survenant 1 à 5 mois après la dernière perfusion de RTX. Leur prévalence semble variable (002 à 13%).

L'hypothèse la plus simple est celle d'une lyse des polynucléaires par la fixation du RTX sur leur Fc receptor membranaire. Néanmoins il existe probablement des mécanismes dysimmunitaires comme le suggère dans certains cas l'apparition d'Ac anti-neutrophiles et des perturbations immunitaires lymphopénie anémie hémolytique hypogammaglobulinémie) attribuée à des modifications du répertoire B.

En résumé malgré ces effets indésirables le RTX est une biothérapie qui semble particulièrement bien tolérée. Chez l'adulte en particulier il a l'avantage de ne pas entraîner sauf exception d'immunosuppression profonde et prolongée ce qui au moins en théorie réduit le risque d'infection et de néoplasie observé avec la plupart des immunosuppresseurs classiques. Reste à démontrer quelle sera la tolérance dans les maladies auto-immunes et notamment la PR mais les premiers résultats semblent très favorables^{88.89.90}.

J. Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des composants, hypersensibilité connue aux protéines murines, précaution pour les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé de cellules malignes circulantes, du fait des syndromes de lyse tumorale et de relargage des cytokines, administration rapide ou en bolus, toute femme en âge de procréer et traitée par RTX doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 12 mois après son arrêt, allaitement (les IgG passent dans le lait maternel), grossesse(aucune étude n'a été réalisée, les IgG passant la barrière placentaire, peuvent induire une déplétion lymphocytaire chez le fœtus. Le traitement ne sera envisagé que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel)⁹¹.

II.7.2.3.3. Les autres traitements biologiques :

a. L'anakinra :

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'IL-1. Il est actuellement indiqué dans la PR active et réfractaire de l'adulte. Il s'emploie sous forme d'injections SC à 100 mg/jour. Il a montré une efficacité satisfaisante mais moindre à la fois sur les signes cliniques et sur l'évolution radiographique que les anti-TNF.

Par contre sa tolérance notamment sur le plan infectieux est bonne. Il peut exister des réactions importantes aux points d'injection ou des réactions allergiques transitoires.

Le risque oncogène paraît actuellement nul mais un nombre insuffisant de patients a été traité de manière prolongée pour conclure. Du fait de son efficacité modérée et de son coût proche des anti-TNF, ce médicament est actuellement peu utilisé et souvent réservé aux contre-indications aux anti-TNF⁹².

b. L'abatacept :

L'abatacept ou CTLA4-Ig (Orencia®) est un inhibiteur des voies de costimulation (CD80/CD86-CD28) entre les CPA et les LT. Ce médicament a montré une efficacité clinique et radiographique très intéressante proche de celle des anti-TNF et jusqu'à présent une excellente tolérance y compris sur le plan infectieux. Il a même été récemment montré que l'on pouvait obtenir une réponse clinique chez 50% des patients ayant échoué aux anti-TNF. Enfin une association aux anti-TNF chez les patients insuffisamment répondeurs à ces médicaments semble également intéressante à la fois sur le plan de l'efficacité et de la tolérance. Ce médicament s'administre actuellement en perfusion IV mensuelle à 10 mg/kg tous les 30 jours.

L'Orencia vient d'être commercialisé en France dans l'indication « PR certaine, active et évolutive de l'adulte, après échec d'au moins un agent anti-TNF »⁹³.

II.7.2.4. Traitements médicamenteux locaux :

Des ponctions articulaires évacuatrices en particulier sur les grosses articulations doivent être effectuées chaque fois que nécessaire. Des infiltrations péri-articulaires de corticoïdes sont parfois réalisées mais on se méfiera du risque de rupture tendineuse.

Une infiltration de corticoïde intra-articulaire peut être proposée en cas de synovite persistante en dépit du traitement général. Il sera préféré des produits retard, en particulier l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®). Si la synovite récidive après une à trois infiltrations locales de corticoïdes, on peut avoir recours à une synoviorthèse.

Les synoviorthèses peuvent être soit isotopiques (Yttrium 90, Rhénium 196, Erbium 169) soit très rarement chimiques car l'acide osmique est actuellement exceptionnellement disponible.

Les synoviorthèses doivent être proposées précocement à un stade où les lésions radiographiques sont absentes ou peu évoluées. Ce traitement donne souvent d'excellents résultats volontiers prolongés.

Un corticoïde est généralement associé pour réduire les réactions douloureuses qui sont rares après synoviorthèse isotopique, plus fréquentes avec l'acide osmique (environ 20 à 25 % des cas)³¹.

II.7.3. Autres moyens thérapeutiques :

II.7.3.1. La réadaptation fonctionnelle :

- Education du malade : l'éducation et l'information du malade doivent être personnalisées. Les principes généraux sont les suivants : maintien du mouvement, vie aussi normale que possible, poursuite de l'activité professionnelle si elle est compatible avec l'état articulaire, réduction des interdits. Contrairement à l'idée reçue, le maintien du mouvement est bénéfique³².
- Rééducation : elle doit être proposée le plus tôt possible car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. Elle doit être douce, indolore, cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. Elle est globale et non localisée à une articulation. Elle est évidemment personnalisée et nécessite une excellente coopération de la part du malade. Les séances sont courtes, répétées et alternées avec des plages de repos.
- La rééducation est réalisée par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes spécialisés dans le cadre de la prise en charge globale. Elle est facilitée par des agents physiques comme la fangothérapie, le froid, la parafinothérapie pour les mains et la balnéothérapie. Il s'agit d'une mobilisation de type actif ou passif aidé, éventuellement associée à quelques massages peu appuyés à visée antalgique ou décontracturante^{32,94}.

II.7.3.2. Traitement chirurgical :

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défailante et à apporter l'indolence³².

II.7.3.3. La prise en charge psychologique :

L'approche médico-psychologique du malade atteint de PR est un temps très important dans la compréhension de la maladie et la prise en charge thérapeutique. Le début de la maladie est souvent précédé de certains éléments de vie (traumatisme affectif...). D'autre part, la PR peut entraîner des remaniements de la dynamique de la personnalité avec des périodes de déstabilisation⁶².

Partie pratique



III.1.Objectif :

III.1.1.Objectif principal:

Décrire la prise en charge thérapeutique de la PR au niveau de service de médecine interne du CHU Tlemcen par rapport à celle rapportée dans la littérature.

III.1.2.Objectifs secondaires :

- Décrire le profil épidémiologique de la population atteinte de PR.
- Définir les différentes formes de la PR ainsi qu'un échec thérapeutique.
- Décrire la prise en charge diagnostique de la maladie.
- Préciser les indications de la biothérapie.

III.2.Population et méthodes:

III.2.1.Type d'étude:

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective.

III.2.2.Population d'étude:

L'étude a concerné les patients pris en charge dans le service de médecine interne du CHU de Tlemcen pour une PR durant une période allant de 2010 à 2013.

III.2.3.Critères d'inclusion:

Tous les patients admis dans le service pour une PR quel que soit la forme présentée ont été retenus ; les critères requis sont:

- Patients hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU de Tlemcen, présentant au moins quatre (4) des sept (7) critères diagnostiques de l'ARA.
- Patients présentant une PR et dont le dossier médical comporte les items étudiés.

III.2.4.Critères d'exclusion:

- Les patients dont les dossiers ne comportant pas la totalité des items étudiés (incomplets).

III.3. Recueil des données:

Pour chaque patient, une fiche d'enquêtes a été établie comportant deux volets (annexe 7) :

Le 1^{er} portant sur l'identification du malade : les caractéristiques sociodémographiques générales.

Le 2^{ème} portant sur le corps du questionnaire comportant :

-Le motif d'hospitalisation.

-Les manifestations cliniques et le nombre de critères de l'ARA.

-Les données biologiques : le bilan inflammatoire (Vs, CRP, FNS et l'électrophorèse des protéines plasmatiques) et le bilan immunologique (FR et AC ANTI CCP).

-Critère d'évaluation : DAS.

-Le traitement avec les différentes classes de médicaments administrés.

-L'évolution: apparition d'un échec thérapeutique.

III.4. Analyse statistique :

A été effectuée en utilisant le logiciel SPSS pour la saisie et l'analyse des données. Une étude descriptive des données collectées à savoir (les caractéristiques sociodémographiques, les différentes formes cliniques, le bilan immunologiques, les effets indésirables secondaires aux différents médicaments administrés....) des patients a été effectuée. Elle consistait à la mesure de certains paramètres tels que la fréquence spécifique et les moyennes, certaines situations nous ont amenées à croiser entre les variables pour mesurer la relation.

Résultats

IV.1.Définition de la population d'étude:

Seuls les dossiers correctement fournis (comportant la totalité des items étudiés) ont été analysés soit 36 dossiers sur un total de 64, qui ont été répartis selon certains critères.

IV.2.Répartition des cas de PR selon les caractéristiques sociodémographiques de la population:

IV.2.1.Répartition des cas de PR selon le sexe:

Tableau 1: Répartition des patients atteints de PR au niveau du service de médecine interne de 2010 à 2013 selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage %
Femme	29	80.6
Homme	7	19.4
Total	36	100

Notre étude a concerné 29 femmes (80.6%) et 7 hommes (19.4%) avec un *sex ratio* de 0.24 comme l'indique le tableau 4.

IV.2.2. Répartition des cas selon l'âge au moment de diagnostic de la maladie :

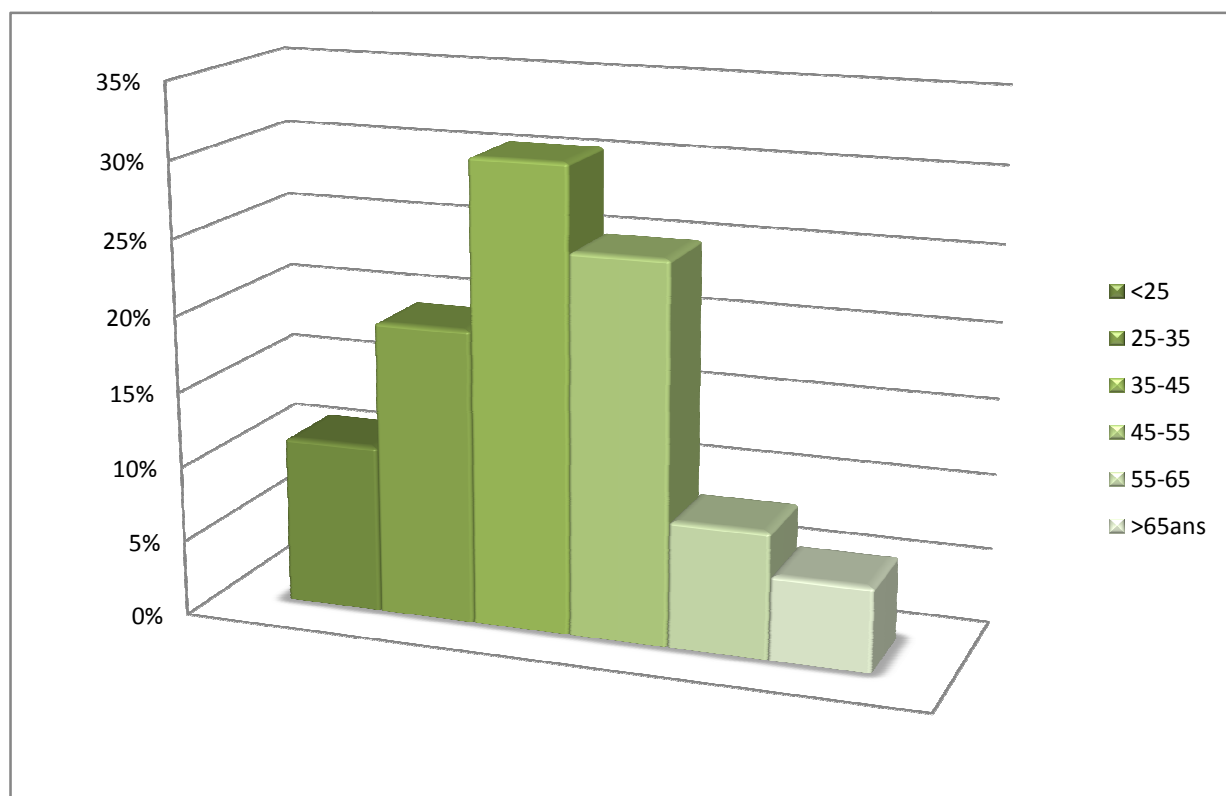


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge au moment de diagnostic de la maladie.

La fréquence a commencé à s'élever à partir de l'âge de 25 ans jusqu'à 55 ans avec un pic de fréquence se situant entre 35 à 45 ans et des extrêmes allant de 16 à 73 ans (Figure 14).

IV.2.3. Répartition des cas de PR selon l'âge au moment de diagnostic et le sexe :

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de leur âge moyen au moment de diagnostic.

Sexe	Femme	Homme
Age moyen (ans)	35.9	61

Selon le tableau 5, l'âge moyen des femmes au moment du diagnostic était de 35.9 ans \pm 4, alors que pour les hommes, il était de 61 ans \pm 10.3.

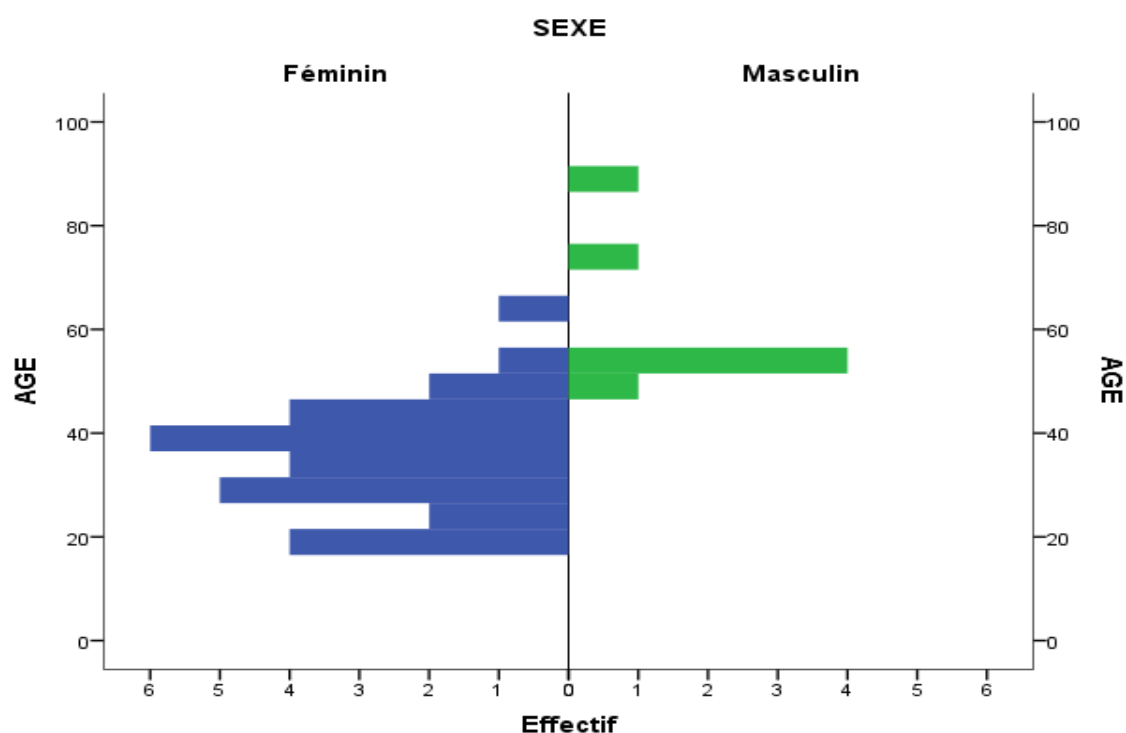


Figure 2 : Répartition des patients atteints de PR selon le sexe et l'âge au moment de diagnostic.

Selon la figure 15, la PR est une maladie qui peut apparaître à tout âge de la vie mais chez la femme elle peut se déclencher à l'âge jeune tandis que chez l'homme, son apparition est tardive.

IV.3. Répartition des cas de PR en fonction de stade d'évolution de la maladie :

Tableau 3 : Répartition des cas selon la durée d'évolution moyenne de la maladie.

Sexe	Femme	Homme
La durée d'évolution (ans)	6.7	4.3

Le tableau 6 montre qu'il y a une différence dans la durée d'évolution de la PR selon le sexe, en effet l'hospitalisation a concerné des femmes à un stade plus évolué (6.7 ans) par rapport aux hommes (4.3 ans).

La durée d'évolution moyenne de la PR chez les femmes était de 6.7ans \pm 2.3 et chez les hommes était de 4.3 ans \pm 2.3, ce qui montrera que l'hospitalisation a concerné des formes non compliquées et des formes avancées de PR.

Tableau 4 : Répartition des patients atteints de PR en fonction de stade d'évolution de la maladie

Le stade d'évolution	Femmes	Hommes	Effectif	Pourcentage%
PR débutante	14	3	17	47,2
PR évoluée	15	4	19	52.8
Total	29	7	36	100

Selon le tableau 7, les formes débutantes ont concerné 17 patients soit 47.2% tandis que les formes évoluées ont été retrouvées chez 19 patients soit 52.8%.

IV.4. Répartition des cas de PR en fonction du bilan immunologique**IV.4.1. Répartition des cas de PR débutante en fonction du profil immunologique :**

Tableau 5 : Répartition des patients atteints de PR en fonction des résultats du FR au stade débutant.

FR	Effectif	Pourcentage %
Positif	10	58.8
Négatif	7	41.2
Total	17	100

La recherche du FR dans le cas d'une PR débutante se révélant positive dans 58.8% des cas. (Tableau 8)

Tableau 6 : Répartition des patients atteints de PR en fonction des résultats des AC anti CCP au stade débutant.

AC anti CCP	Effectif	Pourcentage %
Positif	15	88.2
Négatif	2	21.8
Total	17	100

Les AC anti CCP ont apparu positifs dans 88.2% des cas. (Tableau 9)

IV.4.2.Répartition des cas de PR évoluée en fonction du profil immunologique :

Tableau 7 : Répartition des patients atteints de PR en fonction des résultats du FR au stade évolué.

FR	Effectif	Pourcentage %
Positif	16	84.2
Négatif	3	15.8
Total	19	100

La recherche du FR dans le cas d'une PR évoluée a été réalisée, se révélant positive dans 84.2%.(Tableau 10)

Tableau 8 : Répartition des patients atteints de PR en fonction des résultats des AC anti CCP au stade évolué.

AC anti CCP	Effectif	Pourcentage %
Positif	16	84.2
Négatif	3	15.8
Total	19	100

Les AC anti CCP ont apparus positifs dans 84.2% des cas selon le tableau indiqué ci-dessus.

II.5. Répartition des cas de PR selon les effets secondaires aux différents médicaments administrés :

II.5.1. Répartition des cas de PR selon les effets indésirables secondaires au MTX :

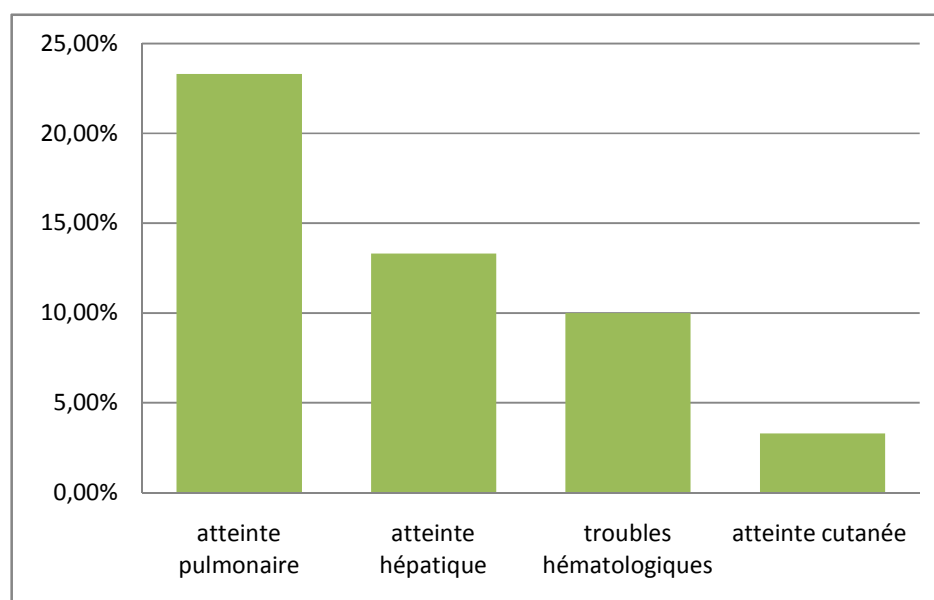


Figure 3 : Répartition des patients atteints de PR selon les effets indésirables secondaires au MTX.

La série a compris 30 patients sous MTX dont 14 cas soit 46.7% entre eux ont développé des effets indésirables (Figure 16):

- Type pulmonaire apparus chez 07 cas soit 23.3%.
- Type hépatique apparus chez 04 cas soit 13.3 %.
- Type hématologique apparus chez 03 cas soit 10%
- Type allergique apparus chez 01 seul cas soit 3.3%.

II.5.2. Répartition des cas de PR selon les effets indésirables secondaires à l'Hydroxychloroquine :

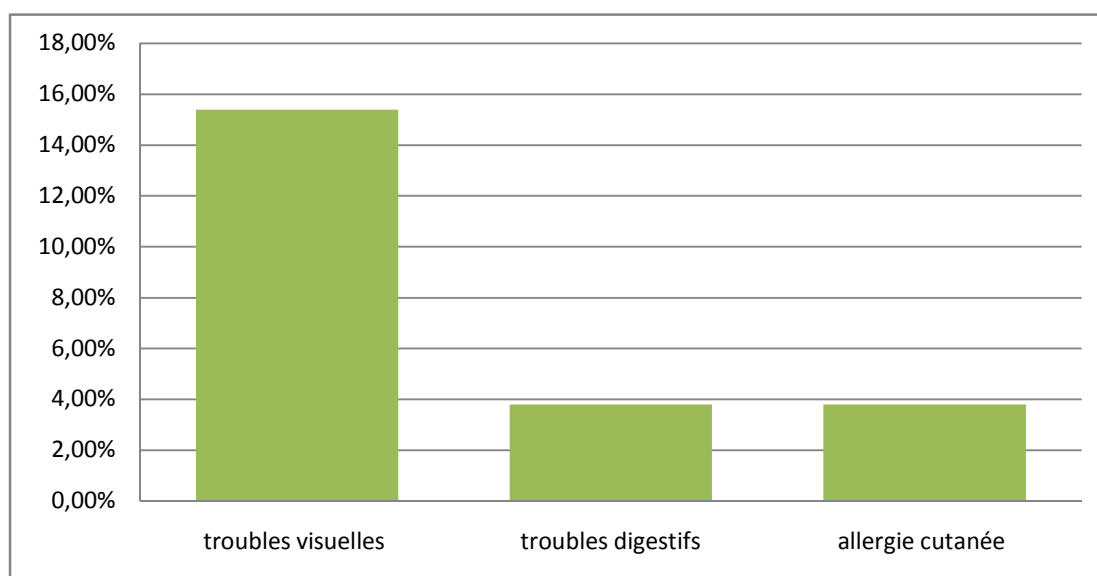


Figure 4 : Répartition des patients atteints de PR selon les effets indésirables secondaires à l'Hydroxychloroquine.

Il y avait 26 patients sous Hydroxychloroquine : 06 cas d'entre eux soit 23.1% ont présenté des effets indésirables (Figure 17) :

-Des troubles visuelles : apparus chez 04 patients soit 15.4%.

-Une allergie cutanée : apparus chez 01 seul cas soit 3.8 %.

-Des troubles digestifs : apparus chez 01 seul cas soit 3.8%.

Dans tout ces cas l'arrêt du traitement est impératif.

IV.5.3. Répartition des cas de PR selon les effets indésirables secondaires au RTX :

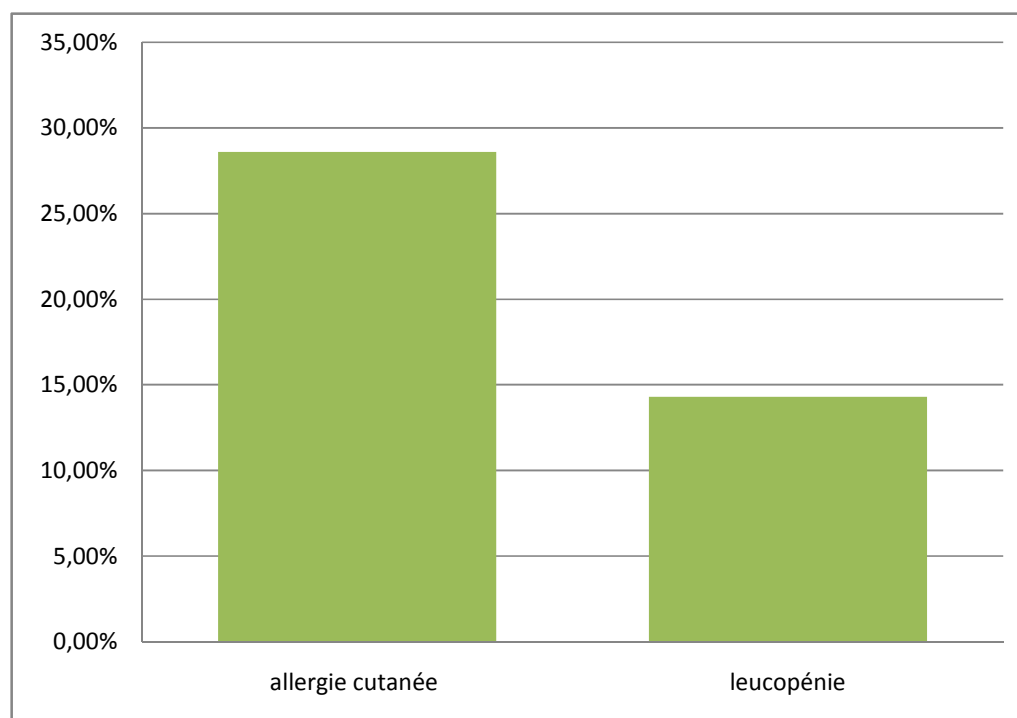


Figure 5 : Répartition des patients atteints de PR selon les effets indésirables secondaires au RTX.

Parmi les 08 patients sous biothérapie :

- 07 ont reçu le RTX dont 02 ont développé une réaction allergique soit 28.6 % et 01 cas a présenté des troubles hématologique type leucopénie soit 14.3%.
- 01 cas était sous anti TNF α : n'a développé aucun effet indésirable.

II.6. Description de la stratégie thérapeutique de la PR au niveau de service de médecine interne CHU Tlemcen :

La stratégie thérapeutique suivie dans le service de médecine interne du CHUT, tient compte :

- Du stade de la PR ;
- De l'activité de la maladie et de sa sévérité actuelle ou potentielle ;
- Ainsi que des caractéristiques du patient, de ses souhaits et de ses comorbidités.

II.6.1. Prise en charge thérapeutique initiale :

L'instauration d'un traitement de fond au moment du diagnostic a été réalisée chez 94,4 % des patients (soit 34 cas) dont :

- 41.2 % (soit 14 cas) de patients traités en monothérapie (un traitement en première intention) :

-MTX 57.1 %.

-Hydroxychloroquine 28.6%.

-Sulfasalazine 14.3 %.

- Les 58.8 % (soit 20 cas) restant ont bénéficié d'emblée d'une association de plusieurs traitements de fond à savoir :

-MTX+Hydroxychloroquine pour 75 % des cas.

-MTX+ Salazopyrine pour 5% des cas.

-Hydroxychloroquine+Salazopyrine pour 10% des cas.

-Hydroxychloroquine+Salazopyrine+ LEF pour 5% des cas.

-MTX+ Salazopyrine +Hydroxychloroquine pour 5% des cas.

II.6.2. Prise en charge thérapeutique au cours du suivi :

Le MTX a pris la première place comme le traitement de fond le plus prescrit (Tableau 12) et a présenté la meilleure maintenance thérapeutique avec un faible taux d'intolérance et d'inefficacité (Tableau 13). La biothérapie et les antipaludéens de synthèse viennent en suite. Les autres traitements de fond ne présentaient pas une aussi bonne maintenance.

Les biothérapies dans cette étude ont été prescrites chez 08 patients soit 22.2% :

- Parmi eux 07 cas ont reçu un traitement à base de RTX :

02 cas ont développé une réaction allergique ;

01 cas a présenté des troubles hématologique type leucopénie.

- Le cas qui était sous Adalimumab n'a développé aucun effet indésirable.

Tableau 9 : Répartition des prescriptions et fréquence des arrêts.

Traitement	Prescriptions n(%)	Traitement en cours n(%)	Nombre total d'arrêts n(%)
MTX	30(83.3%)	21(70%)	9(30%)
LEF	4(11.1%)	0(0%)	4(100%)
Anti paludéens de synthèse	27(75%)	18(66.7%)	9(33.3%)
Salazopyrine	12(33.3%)	7(58.3%)	5(41.7%)
Adalimumab	1(2.8 %)	1(100%)	0(0%)
RTX	7(19.4%)	4(57.2%)	3(42.8%)

Le pourcentage total de prescriptions donne une idée des habitudes de prescription générale. Le traitement encore en cours le jour de l'enquête donne une idée de la maintenance thérapeutique comme pour le MTX qui garde la place prépondérante en proposition initiale. Le tableau 11 confirme l'excellente maintenance de ce traitement de fond largement au-dessus des autres.

Le tableau 13 regroupe les différentes raisons d'arrêts :

Tableau 10 : Raisons des arrêts de prescriptions.

Traitement	Echappement thérapeutique ou inefficacité	Effets indésirables (Intolérance)
MTX	10%	20%
LEF	75%	25%
Anti paludéens de synthèse	11.1%	22.2%
Salazopyrine	33.4%	8.3%
Adalimumab	0%	0%
RTX	0%	42.8%

II.6.3. Description de la stratégie thérapeutique en fonction de stade de la maladie :

Pour mieux comprendre la stratégie thérapeutique on doit connaître qu'est ce qu'une PR débutante avec ou sans signes de sévérité (annexe 5) et quels sont les critères d'échec thérapeutique (annexe 6).

La stratégie thérapeutique envisagée chez nos patients est la suivante :

II.6.3.1. PR débutante :

- **PR débutante sans signes de sévérité :**

Comme indiqué dans le tableau 14, le traitement commence par une *monothérapie* comportant généralement de : l'hydroxychloroquine ou le MTX, tandis que devant une activité élevée une association MTX+Hydroxychloroquine est préconisée.

- **Devant une activité faible avec $2.6 \leq DAS \leq 3.2$** , un traitement à base d'AINS est mis en place.
- **Lorsqu'il s'agit d'une activité modérée avec $3.2 < DAS \leq 5.1$** , un traitement à base de MTX ou d'Hydroxychloroquine est préconisé.
- **En revanche, dans le cas d'une activité plus élevée, avec un $DAS > 5.1$** (voir tableau 15) une association MTX+ Hydroxychloroquine est indiquée.

- les corticoïdes sont justifiés dans les premiers mois de la maladie en association à ce traitement de fond.

-La posologie des corticoïdes est de 10 à 15mg/j au moment des poussée puis on fait une dégression jusqu'à l'arrêt.

-Une association de traitement de fond + AINS est possible.

-D'autre part, un contrôle très étroit de l'activité clinique est indispensable sur des paramètres objectifs que sont le nombre d'articulations gonflées et le nombre d'articulations douloureuses, la VS, la CRP et DAS.

Tableau 11 : Traitement de fond administré devant une PR débutante sans signes de sévérité.

Traitement administré	Effectif
AINS	1
Hydroxychloroquine	5
MTX	2
MTX+ Hydroxychloroquine	2
Total	10

Tableau 12 : stratégie thérapeutique devant une PR débutante sans signes de sévérités avec un échec thérapeutique et une allergie cutanée secondaire au MTX.

Age d'apparition de la maladie	31ans								
Durée d'évolution	4 ans								
Critères d'ARA	-Dérouillage matinal >30 mn. -Arthralgies touchant : les poignets, les coudes, les épaules ; les IPP et les MCP. -Tuméfaction du : coude droit, poignet droit, les MCP droit et gauche, les IPP droit et gauche et les 2 genoux. -Atteinte bilatérale symétrique. - FR +								
Bilan inflammatoire	Vs	CRP	Alb%	α 1%	α 2%	β %	γ %	FNS	
	***	+	55**	10.4***	7.6**	14.1**	15**	AMH	
Bilan immunologique	FR				AC anti CCP				
	+				+				
Activité de la maladie	NAD		NAT		Vs(mm)		DAS		Activité
	14		22		62		7.9		Elevée
1 ^{er} schéma thérapeutique	-Précortyl 5mg ; 2cp /j-Hydroxychloroquine 200 mg ; 1cp/j. -MTX 3,5 mg ; 3cp/sem.- Acide folique 5mg ; 2cp/sem.								
Critères d'échec thérapeutique	-Intolérance : Allergie cutané type prurit secondaire au MTX. -Echappement thérapeutique.								
2eme schéma thérapeutique	Une cure de RTX.								
* : basse, ** : normale, *** : élevée, AMH : anémie microcytaire hypochrome, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAT : nombre d'articulations tuméfiées.									

En cas d'échec thérapeutique type échappement ou inefficacité primaire rencontré chez 03 cas, un traitement plus agressif doit être envisagé soit :

- remplacement par une autre alternative (passage de l'Hydroxychloroquine vers le MTX)
- association thérapeutique (voir tableau 16) ;
- une biothérapie (voir tableau 15).

Tableau 13 : Stratégie thérapeutique devant une PR débutante sans signes de sévérité avec un échec thérapeutique.

Age d'apparition de la maladie	21 ans							
Durée d'évolution	1an							
Critères d'ARA	-Raideur matinale d'une heure. -arthralgies: les deux poignets, les deux genoux et les deux coudes, MCP et IPP des deux mains. -arthrite symétrique et bilatérale. -FR +.							
Bilan inflammatoire	Vs	CRP	Alb%	α 1%	α 2%	β %	γ %	FNS
	***	+	35.8*	3**	8**	14**	30.2***	**
Bilan immunologique	FR				AC anti CCP			
	+				+			
Activité de la maladie	N.A.D	N.A.T	Vs 1 ^{ère} h		DAS calculé		Activité	
	24	0	55 mm		4.66		Modérée	
1 ^{er} schéma thérapeutique	-AINS -Hydroxychloroquine 200mg,1cp/J							
Critères d'échec thérapeutique	-Inefficacité primaire avec une réponse <ACR 20(pas d'amélioration clinique qui se traduit par une accentuation du syndrome articulaire touchant les membres inférieurs et biologique avec une Vs de 88mm).							
2 ^{ème} schéma thérapeutique	-Solutred 5mg,1cp 2/j-Hydroxychloroquine 200mg,1cp 2 /j-MTX 2.5 mg,3cp/sem - Acide folique 5mg, 1cp/sem							
* : basse, ** : normale, *** : élevée, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAT : nombre d'articulations tuméfiées.								

- **PR débutante avec signes de sévérité :**

Il n'y avait pas d'attitude thérapeutique standardisée suivie au niveau de service de médecine interne en cas d'une PR sévère et plusieurs associations thérapeutiques étaient possibles ; tout en gardant la corticothérapie comme traitement de poussée (voir tableau 17).

Tableau 14 : Traitement administré devant une PR débutante avec signes de sévérité.

Traitement administré	Effectif
Hydroxychloroquine+ MTX	3
Hydroxychloroquine + Salazopyrine	1
Hydroxychloroquine+ LEF	1
Hydroxychloroquine+ Salazopyrine+ LEF	1
Hydroxychloroquine+ Salazopyrine+ MTX+AINS	1
Total	7

-03 cas sur 07 ont présenté un échec thérapeutique, ce qui a conduit soit à remplacer ce schémas thérapeutique par un autre chez 01 seul cas (tableau 18) soit de passer à la biothérapie chez 02 cas (tableau19).

Tableau 15 : Stratégie thérapeutique devant une PR débutante sévère d'emblée.

Age d'apparition de la maladie	34 ans							
Durée d'évolution	1an							
Critères d'ARA	-Raideur matinale >1h -arthralgies : des MCP et IPP des deux mains, les deux genoux, des deux épaules, deux poignets. -Gonflement de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} MCP de la main droite. -arthrite symétrique et bilatérale							
Signes de sévérité	-déminéralisation diffuse en bandes des mains.							
Bilan inflammatoire	Vs	CRP	Alb%	α1%	α 2%	β%	γ%	FNS
	***	-	49.2*	2.5**	8.2**	6.8*	33.2***	**
Bilan immunologique	FR				ACPA			
	-				+			
Activité de la maladie	N.A.D		N.A.T		Vs 1 ^{ère} h	DAS calculé		Activité
	24		2		40 mm	4.14		Modérée
1 ^{er} schéma thérapeutique	-Prednisone 10mg/j-Hydroxychloroquine 200mg,1cp/j -Arava 20mg/j pendant 2 ans							
Critères de l'échec thérapeutique	Echappement thérapeutique avec une réponse < ACR 20 : -les poussées ont devenues de plus en plus rapprochées. -tuméfaction de genou gauche.							
2 ^{ème} schéma thérapeutique	-Prednisone 10mg / j-Hydroxychloroquine 200mg,1cp/j -MTX 2.5mg ;3cp/sem-Acide folique5mg,2cp/sem							
* : basse, ** : normale, *** : élevée, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAT : nombre d'articulations tuméfiées.								

Tableau 16: Stratégie thérapeutique en cas d'une PR débutante sévère d'emblée

Age d'apparition de la maladie	52 ans								
Durée d'évolution	5ans								
Critères d'ARA	-Raideur matinale de 3h à 4h. -arthralgies :des deux poignets, épaule gauche, des MCP des deux mains, deux chevilles -téno-synovite des chevilles -arthrite symétrique et bilatérale.								
Signes de sévérité	-Les coudes :présence de nodules sous cutanées. -Démérialisation osseuse modérée avec pincement d'interligne articulaire (pied gauche et pied droit). -Mains : déminéralisation osseuse bilatérale,ostéolyse de la tête cubitale et de l'extension distale P1 P2 de pouce.								
Bilan inflammatoire	Vs	CRP	Alb%	α 1%	α 2%	β %	γ %	FNS	
	***	-	48.6*	3.2**	14.4***	14.9***	18.9**	AMH	
Bilan immunologique	FR				AC anti CCP				
	+				+				
Activité de la maladie	N.A.D		N.A.T		Vs 1 ^{ère} h		DAS calculé		Activité
	15		2		50 mm		5.14		Elevée
1 ^{er} schéma thérapeutique	-AINS-Salazopyrine 500 mg-Hydroxychloroquine 200mg,2cp/J -MTX 2.5mg,3cp/sem-Acide folique 5mg,1cp/sem								
Critères de l'échec	-inefficacité primaire avec une baisse de DAS entre 0.6 et 1.2: réponse insuffisante avec persistance des poussées.								
2 ^{ème} schéma thérapeutique	-Passer au RTX : une seule perfusion à j0 ; la 2 ^{ème} non reçue à j15.								
Effets indésirables	-Allergie cutanée suite à la biothérapie.								
3 ^{ème} schéma thérapeutique	-Prednisone 10mg /j-Profenid 100 mg,1 / J-Paracétamol 2 /j- Hydroxychloroquine 200 mg 2/j-Salazopyrine 500 mg 2 /j-MTX 2.5mg ,5cp /sem- Acide folique 2cp/sem								
* : basse, ** : normale, *** : élevée, AMH : anémie microcytaire hypochrome, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAT : nombre d'articulations tuméfiées.									

II.6.3.2. PR évoluée :

Selon l'activité de la maladie deux situations ont été rencontrées :

1. **Pour 13 cas dont l'évolution est restée modérément active** : sans corticodépendance, ni progression radiographique, un changement du traitement de fond a été indiqué:
 - En monothérapie (par exemple remplacement du MTX par le LEF ou Salazopyrine).
 - Ou association de deux traitements de fond (par exemple MTX et Salazopyrine ou MTX et Hydroxychloroquine) (tableau 20).

Tableau 17: stratégie thérapeutique suivie en cas d'une PR au stade évolué avec activité modéré.

Age d'apparition de la maladie	51 ans							
Durée d'évolution	6 ans							
Critères d'ARA	-Déroutillage matinal de 1h. -Arthralgies touchant : les poignets, le MCP droit et les deux jambes. -Tuméfaction de : 5eme IPP droit, 4 IPP gauches. -Atteinte bilatérale et symétrique. - FR +							
Critères d'évolution	-Le poignet bloqué, le pouce en Z et déformation en dos de chameaux des mains - Déformation en pied triangulaire.							
Bilan inflammatoire	Vs	CRP	Alb%	α 1%	α 2%	β %	γ %	FNS
	***	-	32.8*	2.8**	8.3**	18.9***	20.6***	**
Bilan immunologique	FR				AC anti CCP			
	+				+			
Activité de la maladie	N.A.D	N.A.T	Vs à la 1 ^{ère} h		DAS		Activité	
	5	2	28mm		4.2		Modérée	
le schéma thérapeutique suivi à titre externe	-AINS+corticoïdes							
Le schéma thérapeutique prescrit par les internistes de service	-AINS -Hydroxychloroquine 200 mg; 1cp/j -.MTX 3,5 mg; 3cp/sem.-Acide folique 5mg ; 2cp/sem.							
* : basse, ** : normale, *** : élevée, NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAT : nombre d'articulations tuméfiées.								

2. **Pour 05 cas la PR est restée évolutive :** avec une corticodépendance ou une progression radiographique et un échec aux autres traitements de fond, la meilleure option était l'association MTX à une biothérapie.

-Une autre DMARD type Salazopyrine a été indiquée pour *le cas 3* qui a présenté des contre-indications au MTX. Par la suite il a développé un échec thérapeutique type échappement, conduisant à augmenter au maximum la posologie de l'anti-TNF α (passage de 40 à 80 mg d'Adalimumab chaque 15 jours).

-En cas de contre-indication aux anti-TNF α observée chez *le Cas 2* le choix a été porté sur un traitement à base de RTX associé au MTX, devant une discussion d'un échec thérapeutique au RTX après 2 cures de 2 ans d'intervalle ce qui a conduit à augmenter la posologie de MTX à 15 mg/sem.

3. **Pour le cas restant la PR a atteint un faible niveau d'activité :** avec DAS=2.8, une désescalade est possible, en commençant par réduire, puis interrompre les AINS et la corticothérapie, puis en diminuant progressivement la posologie de la biothérapie (plutôt que les autres DMARD) avec une surveillance semestrielle du patient. Si la rémission se maintient, un arrêt total du (ou des) traitement de fond peut être tenté, en prévenant le patient qu'une rechute est toujours possible.

La corticothérapie par voie générale :

Elle a été prescrite chez la quasi-totalité des patients :

-Soit à posologie faible (0,2 mg/kg par jour) et de manière transitoire.

-Soit à posologie faible (0,15 mg/kg par jour) et de manière continue.

-Soit à posologie moyenne ou forte (0,5 à 1 mg/kg par jour).

Dans tous les cas, la posologie minimale efficace doit être choisie, en dose unique matinale ou en deux prises quotidiennes.

La durée doit être la plus courte possible et le sevrage complet (après réduction progressive de la dose) doit être l'objectif constant. Toute corticodépendance (impossibilité de diminuer la posologie de corticoïdes à moins de 0,1 à 0,15 mg/kg par jour) doit faire envisager une modification du traitement de fond, qui devra permettre la réduction ou le sevrage complet. La prévention des complications cardiovasculaires, métaboliques et osseuses doit être systématiquement envisagée dès que la durée de la corticothérapie dépasse trois mois.

IV.7. Evolution :

- Les complications du traitement de la PR sont dominées par ceux dues au MTX représentées par :

-Une atteinte pulmonaire observée chez 22.3% (soit 07 cas) qui se traduit soit :

Par un syndrome interstitiel diffus chez 04 cas.

Soit par un épanchement pleural chez 03 cas.

Ce qui a conduit à l'arrêt impératif du traitement sauf dans le cas où la fonction pulmonaire a été conservée.

-Une atteinte hépatique observée chez 13.3 %(soit 04 cas): en fonction de statut du patient et de la balance bénéfice /risque un arrêt du traitement ou une régression de la posologie est recommandée.

-Une atteinte hématologique chez 10% (soit 03 cas) : est représentée par l'anémie microcytaire hypochrome sévère rencontré chez 01 seul cas, la pancytopenie surtout thrombopénie qui se traduit par des épistaxis chez 01 autre cas, une leucopénie et une neutropénie chez le cas restant.

Cela conduit à l'arrêt de ce traitement dans certains cas en fonction de la balance bénéfice /risque.

-Une atteinte cutanée : type allergique apparus chez 3.3%(soit 01 seul cas) : conduit à l'arrêt du traitement.

- Les complications dues au Plaquenil prennent la seconde place, on cite :

-Les troubles visuelles notées chez 15.4% (soit 04 cas).

-Les troubles digestifs notées chez 3.8% (soit 01 seul cas).

-L'allergie cutanée notée chez 3.8% (soit 01 seul cas).

Dans tout ces cas l'arrêt du traitement est impératif.

- Pour les patients qui ont reçus le RTX, on signale l'apparition de deux types d'effets indésirables après la 1^{ère} perfusion à j0 :

-Une allergie cutanée est observée chez 28.6%(soit 02 cas).

-Une leucopénie est observée chez 14% (soit 01 seul cas).

Ce qui conduit à son arrêt et donc les patients ne reçoivent pas la perfusion à j15.

Parmi les 36 patients, on note 11 qui ont fait un échec thérapeutique (type inefficacité ou échappement) nécessitant un changement de la stratégie thérapeutique

Concernant les patients sous biothérapie, 01 cas a présenté un échec thérapeutique type échappement (Cas **n°3**) et pour le **Cas n°2** l'échec thérapeutique reste à discuter.

L'évolution a été jugée relativement bonne chez le reste des patients.

II.8. Description des cas mis sous biothérapie:

Tableau 18 : Caractéristique de la maladie en fonction du traitement par biothérapie.

Nombre de patients sous biothérapie	8
Age moyen (ans)	41.4±6.8
Nombre de cas présentant des déformations avec atteinte cartilagineuse ayant reçus une biothérapie	1
Nombre de cas présentant un échec aux traitements de fond	8

L'âge a influencé la prise en charge des patients pour l'indication de biothérapies. On a observé 71.4 % (soit 06 cas) de prescription de biothérapie chez les moins de 50 ans (sujets jeunes) contre 28.6 % (soit 02 cas) chez les plus de 50 ans.

En plus de l'âge, il y avait **d'autres critères** qui ont été pris en compte pour l'administration de la biothérapie, celui de **l'absence de l'atteinte cartilagineuse et de déformations** et celui de **l'échec thérapeutique** aux autres traitements de fond (Voir tableau 21).

Dans ce qui va suivre nous avons préféré décrire 03 patients correctement suivis parmi les 08 qui ont bénéficié d'un traitement biologique, les résultats sont présentés si dessous.

Cas n° 1 :

I. Description :

Il s'agit de la patiente G.F âgée de 66 ans, mère de 10 enfants, suivie pour une PR apparue à l'âge de 41 ans.

II. Antécédents :

- Antécédents médicaux :

Ulcère gastrique depuis l'âge de 63 ans.

PR incertaine suivie depuis 15 ans à titre externe sous un traitement à base de corticoïdes sous forme injectable et orale.

- Antécédents gynécologiques :

Ménarchie, ménopausée depuis l'âge de 41 ans.

III. Motif d'hospitalisation :

Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une PR évolutive depuis 15 ans.

IV. Clinique :

-Raideur matinale de durée > 1h

-Arthralgie au niveau de : la nuque, les deux genoux, les deux épaules et les deux coudes.

-Déformation :

Les membres supérieurs : le pouce en Z, déformation en boutonnière et le poignet en légère flexion.

Les membres inférieurs : le grand orteil en flexion, la cheville en flexion dorsale et le genou en légère flexion.

-Difficulté de la mobilisation qui s'aggrave de jours en jours avec des douleurs importantes.

V. Bilan immunologique :

- FR +
- AC anti CCP +

VI. Bilan biologique :

- Vs=42 mm, 57mm
- CRP +
- FNS : Anémie microcytaire hypochrome.

VII. Le traitement :

- 1^{er} schéma thérapeutique :

-Solupred 5mg 1 ,5 cp /j

-AINS.

-Sulfate de chloroquine 100 mg ,2cp/j

-MTX 2,5 mg ,3 / sem en une seule prise.

-Acide folique 5mg ,1cp/sem

- Résultats :

Après 3 mois, amélioration de l'état général mais les arthralgies persistent.

- CAT : traitement au long cours (durée de 2 ans)

-Solupred 5 mg, 4 cp matin, 3 cp soir puis dégression de la dose de 5 mg chaque semaine.

-Salazopyrine 500 mg, 1cp /j pendant la 1^{ère} sem, puis 2cp/j la 2^{ème} sem jusqu'à 4cp/j à la 4^{ème} sem.

-Sulfate de chloroquine 100 mg, 1 cp 2 /J

-MTX 2,5 mg, 4 cp /sem -Acide folique 5mg, 1cp/sem

-Séances de rééducations.

- Résultats :

Poussée clinique et biologique de la PR :

-Aggravation des arthralgies au niveau des MCP et IPP des deux mains avec apparition des arthrites au niveau des deux chevilles, poignet en dos de chameaux, déformation des chevilles en Hallus Valgus, avec une Vs=60mm et une CRP=96mg/l.

-Apparition d'un syndrome interstitiel pulmonaire.

- CAT : traitement à long cours (durée d'un an) :

-Arrêt de MTX

-Solupred 20 mg, 1cp/j

-LEF 20mg, 1cp/j

-Sulfate de chloroquine 100 mg, 1 cp, 2 /j

- Résultats :

-La patiente a eu une poussée clinique et biologique de PR.

-Apparition d'une leucopénie.

- CAT :

-Arrêt de l'Arava

-Corticothérapie à forte dose : Solumedrol 60 mg /j

-Sulfate de chloroquine 100 mg, 1cp, 2/j.

- Résultats : après 3 mois :

-Clinique :

Toute mobilisation passive ou active est limitée et douloureuses.

Tuméfaction des poignets.

-Biologie :

Vs=60mm, CRP= 87 mg/l, FNS : Anémie microcytaire hypochrome.

- CAT :

-Cortancyl 5 mg, 3cp matin et 1 cp soir.

-Hydroxychloroquine 200 mg, 1 cp 2/j

-Salazopyrine 500mg, 1cp/j puis 2cp/j.

- Résultats : après 4 mois :

-Une poussée clinique et biologique très active marquée par des douleurs importantes et perturbation du bilan inflammatoire.

-Une dyspnée secondaire au Salazopyrine.

- CAT :

Administration d'une cure de RTX.

- Résultats : après la 1^{ère} cure :

- Régression notable des arthrites, douleurs uniquement au niveau de l'épaule (nécrose de la tête humérale), C3 et C4.

- Amélioration du bilan inflammatoire Vs=10 mm CRP négative.

❖ Une poussée clinique et biologique après 8 mois de la 1^{ère} cure de RTX marquée par :

-Des polyarthralgies qui sont très invalidantes et douloureuses avec un DAS=6.17

-Un bilan inflammatoire perturbé :

Vs=45mm, 81mm, CRP=98mg/l

- CAT:

Administration d'une 2^{ème} cure de RTX.

- Résultat :

Bonne amélioration clinique (régression des arthrites et des arthralgies) et biologique.

Cas n°2 :

I. Description :

Il s'agit de la patiente Z.N âgée de 53 ans mère de 02enfants suivie pour PR apparu à l'âge de 43 ans.

II. Antécédents :

- Antécédents médicaux :

-PR suivie pendant 6 ans à titre externe sous un traitement à base de Prednisone 20 mg 3 /j+ AINS+ Ca

-HTA a l'âge de 48 ans

-Ostéoporose à l'âge de 48 ans sous Bisphosphonate 1 cp/sem.

-Syndrome sec oculaire à l'âge de 48 ans.

- Antécédents chirurgicaux :

-Opérée pour une lithiase vésiculaire

- Antécédents gynécologiques :

-Ménarchie depuis 14 ans

-Ménopausée à l'âge de 48 ans

-Insuffisance lutéale

-Fibrome utérin à l'âge de 48 ans

III. Motif d'hospitalisation :

Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une PR évolutive depuis 6 ans.

IV. Clinique :

-Raideur matinale de durée > 30 mn-Arthralgies au niveau des MCP et IPP des deux mains.

-Début de déformations de doigt en saucisse avec limitation des mouvements de l'épaule gauche et du rachis cervicale.

V. Bilan immunologique :

➤ FR : +

➤ AC anti CCP : +

VI. Bilan biologique :

- Vs=40mm ; 76mm
- CRP= 9.88 mg/l
- FNS : anémie microcytaire hypochrome

VII. Signes radiologiques :

- Erosion de la tête métacarpienne.
- Déminéralisation diffuse.

VIII. Le traitement :

- 1^{er} schéma thérapeutique :

- Précortyl 5mg/j
- Hydroxychloroquine 200 mg 1cp 2/j
- MTX 2,5 mg 3cp/sem. -Acide folique 5mg, 1cp/sem

- Résultat: après 3 mois :

-Clinique :

La patiente ne répond pas avec aggravation des arthralgies.

Développement d'un échec au MTX.

-Biologie :

Vs= 30mm, CRP est négative

- CAT :

Administration de la 1^{ère} cure de RTX.

- Résultat :

Amélioration de l'état général :

-Régression des douleurs.

-VS=22 mm, CRP est négative.

- CAT : traitement à long cours :

-Précortyl 5mg ,2 cp/j au moment des poussées.

-AINS

-Hydroxychloroquine 200mg 2cp/j.

-MTX 2,5 mg 6cp/sem. - Acide folique 5mg ; 1cp/sem.

- Résultat :

Une poussée clinique est biologique très active de PR marquée par :

- Douleur de la hanche gauche et suspicion de nécrose de la tête fémorale suite aux corticoïdes.
- Raideur matinale de durée > 1 heure
- DAS= 6,44
- Arthrites bilatérales et symétriques des deux épaules ; les deux genoux, les deux coudes, les deux chevilles, les poignets, les IPP et les MCP des deux mains même les IPD.
- Limitation des mouvements articulaires.
- Nodules rhumatoïdes.
- Début de déformation des mains en coup de vent cubital.
- La patiente a développé un échec au MTX (dose maximale tolérée par la patiente c'est 10 mg/ sem).

- CAT :

- Arrêt de corticoïdes.
- Administration d'une 2^{ème} cure de RTX.
- Sortie sous : Prednisone 5mg, 1cp/j
MTX 2.5 mg, 4cp/sem
Hydroxychloroquine 200mg 2cp /j.

Résultat :

Bonne amélioration de l'état général: disparition de toutes arthralgies et arthrites, CRP = 12 mg/l et Vs =56 mm.

- Après 6 mois de la 2^{ème} cure, une poussée clinique (arthralgies au niveau du poignet, du coude et les MTP droits, arthrites des MCP et du poignet de la main droite et une déformation au niveau des pieds) avec un DAS =4.8et biologique avec une Vs=50 mm.

Ce qui nous a mené à discuter un échec au RTX.

- CAT : Bolus de corticoïdes 20 mg pdt 3j(IV lente) puis Précortyl 5mg, 1cp/j
MTX 2.5 mg, 6cp/sem.

Cas n°3:

I. Description :

Il s'agit de la patiente B.H âgée de 36 ans, mère de 02 enfants, la maladie est apparue à l'âge de 28 ans soit 3 mois après l'accouchement.

II. Antécédents :

- Antécédents médicaux :

-Rectocolite hémorragique(RCH) depuis l'âge de 31 ans traitée par Salazopyrine 4 à 6 cp /j.

-Goitre ; sous levothyrox 25 µg/j.

-PR évoluant depuis 8 ans traitée à titre externe avec développement d'une corticodépendance au Précortyl, pour le sevrage, il y avait un passage au MTX qui a été arrêté suite au développement d'une cytolysé hépatique et remplacé par l'Imurel, ce dernier a été arrêté suite à des troubles hématologiques.

-Pyélonéphrite à répétition.

III. Motif d'hospitalisation :

Discussion thérapeutique de RCH et d'une PR évoluant depuis 8 ans.

IV. Clinique :

-Raideur matinale de durée > 30min

-Arthrites touchant les IPP.

-Arthralgies au niveau des deux mains (MCP, IPP, poignets).

-Déformation en col de cygne des extrémités des doigts.

V. Bilan immunologique :

➤ FR +

➤ AC anti CCP –

VI. Biologie :

➤ Vs=80mm, 120mm.

➤ CRP=75.51mg/l

➤ FNS normale.

VII. Traitement :

Traitements prescrits à titre externe :

- 1^{er} schéma thérapeutique :

-Précortyl 5mg, 1cp/j.

-Salazopyrine 500 mg pour traiter la RCH.

-MTX 2.5mg ,3cp/sem.

-Acide folique 5mg, 1cp/sem

- Résultats :

La patiente a développé une cytolysé hépatique avec échec au MTX.

- 2^{ème} schéma thérapeutique:

-Arrêt de MTX.

-Précortyl 5mg, 1cp/j.

-Salazopyrine 500mg.

-Imurel.

- Résultats :

-La patiente a développé une pancytopenie sévère.

-DAS=4.6.

CAT :

- Hospitalisation en 2013 au niveau de service de médecine interne.

-Arrêt de l'Imurel.

-Précortyl 5 mg, 1cp/j.

-Salazopyrine 500 mg, 1cp à 4 cp/j.

-Hydroxychloroquine 200 mg, 2cp/j

-Anti TNF α 40 mg, 1 inj/15 j pendant 12 semaines.

- Résultats après 6 injections d'Anti TNF α :

-Amélioration de l'état clinique et du bilan inflammatoire :

DAS=3,76.

Douleurs uniquement au niveau des deux genoux et de la cheville.

CRP=32mg/l

Vs=54 mm, 92 mm.

❖ Une poussée clinique de PR après 15 jours avec un DAS=4,6(pas d'arthrites,8 articulations douloureuses, EVA=2), Vs=52mm ;CRP=28.15mg/l, troubles digestifs.

❖ La patiente a développé un échec à l'anti TNF α .

- CAT :

-Précortyl 5 mg ,2cp/j puis dégression à 1 mg/j.

-Salazopyrine 500mg.

-Arrêt de Hydroxychloroquine suite aux troubles digestifs (diarrhées).

-Augmenter la dose d'Anti TNF α à 80 mg, 1 inj/15j.

- Résultat :

Amélioration notable de l'état général :

-Pas d'arthrites.

-Pas d'arthralgies.

-DAS= 2

-CRP négative

-Vs=10mm

Discussion

V.1. Les limites de l'étude :

- La stratégie de prise en charge n'est pas standardisée, elle diffère d'un patient à un autre ce qui nous a rendu difficile de constituer un groupe d'étude homogène.
- Les dossiers incomplets (insuffisance de données) étaient un frein à l'exploitation de certaines variables importantes (sur 64 dossiers recrutés seuls 36 ont été analysés).
- L'absence de centralisation des données sur l'évolution de la maladie après la sortie des patients (patients suivis par des médecins différents) reste un obstacle pour l'évaluation ou le suivi à long terme ??
- De même, le caractère rétrospectif peut entraîner un biais d'information de fait qu'on n'était pas en contact direct avec le patient (perte d'information)

La discussion de notre étude s'est basée sur la représentativité de l'échantillon et sur les résultats obtenus.

V.2.Caractéristiques de l'échantillon:

Notre étude est rétrospective et a porté sur l'analyse et le traitement des informations fournies par la consultation des 36 dossiers pendant notre stage qui a duré 9 mois, en établissant des fiches d'enquête qui résumaient les principales caractéristiques à étudier (annexe 7).

Les dossiers sont ceux de patients atteints de la PR des deux sexes âgés entre 16 et 73 ans, hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU de Tlemcen durant une période allant de 2010 à 2013.

V.3.Comparaison des principales caractéristiques:

On a comparé nos résultats à quelques études internationales s'étant intéressées à un ou plusieurs aspects de notre étude.

V.3.1.Comparaison du profil épidémiologique des patients atteints de PR avec les données de la littérature

V.3.1.1.Répartition des cas de PR selon les caractéristiques sociodémographiques de la population

V.3.1.1.1.Répartition selon le sexe :

La PR est une pathologie à nette prédominance féminine dont 80.6% des patients sont de sexe féminin et 19.4% de sexe masculin avec un *sex ratio* de 0.24.

Dans la littérature, la prévalence se caractérise par une importante disparité selon le sexe puisque le *sex ratio* est de 3 à 4 femmes pour 1 homme à l'âge moyen de la maladie.

Cette forte prévalence chez les femmes est expliquée par des variations hormonales ; en effet, la rémission fréquente constatée durant la grossesse appuie l'hypothèse d'une relation étroite entre le système immunitaire et le système neuroendocrinien.

Explication : un dysfonctionnement des axes hormonaux régulateurs (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et axe hypothalamo-hypophyso-gonadique) existe chez les patients polyarthritiques en relation avec l'inflammation chronique. Il en résulte un taux inadéquatement bas de cortisol, ainsi qu'une hypoandrogénie relative (surrénalienne et gonadique). Les androgènes ont des propriétés immunosuppressives et sont, à ce titre, protecteurs de la PR. L'hypoandrogénie relative, sérique et synoviale, correspond : chez l'homme, à la perte d'un facteur protecteur et, chez la femme, à l'existence d'un facteur aggravant. En ce qui concerne les hormones dites féminines, la progestérone possède également des propriétés immunosuppressives. Pour les estrogènes, il existe une relation dose/effet avec une concentration physiologique immunostimulatrice et proliférative au sein du tissu synovial. Cependant, les fluctuations hormonales (ménopause, grossesse...), plus qu'un taux donné d'hormone sexuelle, pourraient jouer un rôle prépondérant dans le déclenchement de la polyarthrite. La mise en évidence des effets hormonaux sur l'incidence et la physiopathologie mène à s'interroger sur la mise en place d'une hormonothérapie comme traitement adjuvant de la polyarthrite⁹⁵.

D'après le tableau 22, nos résultats concordent avec les données de la littérature. Ils sont ainsi proches du ceux de service de rhumatologie de l'hôpital de Charl Nickol en Tunisie ; qui rapporte une étude regroupant 60 patient⁹⁶.

Il en est de même pour le travail du CHU Ibn Sina à Rabat au Maroc regroupant 49 patients⁹⁷ avec **une importante prédominance féminine** et *un sex ratio* de **0.25**.

Par contre, nos chiffres sont différents de ceux retrouvés en Egypte et en Italie avec respectivement des *sex ratio* de 0.12⁹⁸ et 0.37⁹⁹.

Tableau 1 : *Sex ratio* selon les séries.

Séries	Nombre de cas	Nombre de femmes	Nombre d'hommes	<i>Sex ratio</i>
Egypte	80	71	9	0.12
Congo	36	28	8	0.28
Maroc	49	39	10	0.25
Italie	264	192	72	0.37
Tunisie	60	48	12	0.25
Notre série	36	29	7	0.24

V.3.1.1.2. Répartition selon l'âge au moment de diagnostic:

L'âge moyen de nos patients au stade du diagnostic de PR a été de 40.8 ans avec des extrêmes allant de 16 à 73ans. Ce qui est proche des résultats rapportés par le département de rhumatologie et de rééducation au niveau de l'hôpital universitaire d'Ain Shams au Caire, qui a regroupé 80 patients avec un âge moyen de 41.9 ans⁹⁸.

Nos chiffres sont différents de ceux retrouvés en Tunisie avec un âge moyen de 50.7 ans⁹⁶ (Tableau 23).

Les résultats représentés sur la figure 15 viennent confirmer les données de la littérature qui objectivent que la PR est une maladie qui peut apparaître à tout âge de la vie, chez la femme elle peut se déclencher à l'âge jeune tandis que chez l'homme, son apparition est tardive².

Tableau 2 : Age moyen selon les séries.

Séries	Age moyen (ans)
Egypt	41.9
Tunisie	50.7
Congo	43.5
Maroc	45
Notre série	40.8

V.3.1.2.Répartition selon le stade de diagnostic :

Plus de la moitié de la population recrutée soit 52.8% a été diagnostiquée à un stade évolué de la maladie, ce taux important peut s'expliquer par la méconnaissance de la PR par les praticiens de la santé et le manque de sensibilisation des patients.

V.3.1.3.Répartition selon le profil immunologique:

V.3.1.3.1.PR au stade débutant :

Les Ac type AC anti CCP étaient positifs dans 88.2% des cas, ce taux vient confirmer les données de la littérature illustrées dans le tableau 24 qui suggèrent que ces Ac sont pratiquement retrouvés chez la quasi-totalité des patients avec apparition précoce ce qui leur confèrent une grande sensibilité et surtout une grande spécificité^{100, 101}.

Le FR apparaît positif dans 58.8% des cas ce qui est proche des données rapportées par une étude en France qui montre qu'il est souvent absent au début de la maladie et manque de spécificité pour la PR¹⁰² (Tableau 25).

Tableau 3 : Positivité des AC anti CCP au cas de PR débutante selon les séries.

Séries	Pourcentage (%)
Tunisie	70
France	90
Notre étude	88.2

Tableau 4 : Positivité du FR en cas de PR débutante selon les séries.

Séries	Pourcentage(%)
Tunisie	76.4
Maroc	69
France	60
Notre série	58.8

V.3.1.3.2.PR au stade évolué :

Les Ac type AC anti CCP et le FR étaient positifs dans 85 % des cas.

Nos résultats viennent confirmer les données de la littérature illustrées dans les tableaux 26 et 27 ⁹⁸.

Tableau 5 : Positivité des AC anti CCP en cas de PR au stade évolué selon les séries.

Séries	Pourcentage (%)
France	85
Notre série	84.2

Tableau 6 : Positivité du FR en cas de PR au stade évolué selon les séries.

Séries	Pourcentage (%)
France	85
Egypte	67.5
Notre série	84.2

V.3.2.La stratégie thérapeutique :

Les stratégies thérapeutiques dans la PR notamment dans la polyarthrite débutante, ont profondément changé au cours des dernières années. Ceci a été constaté dans notre série par la disponibilité de nouvelles armes thérapeutiques et à la démonstration scientifique de nouveaux concepts tels :

- qu'une nouvelle orientation du diagnostic devant une polyarthrite débutante ;
- la nécessité d'une prise en charge très précoce dès les 3 à 6 premiers mois de la maladie ;
- un contrôle régulier de l'activité clinique fondé sur des indices objectifs ;
- un contrôle régulier de la progression radiographique ;
- la supériorité d'un traitement intensif par rapport à une monothérapie.

Ces nouveaux concepts et outils thérapeutiques ont permis d'être plus ambitieux sur les objectifs thérapeutiques. Il ne paraît plus suffisant actuellement d'améliorer simplement les patients atteints de PR mais l'objectif doit être d'obtenir la rémission clinique et de prévenir la destruction articulaire authentifiée par des radiographies¹⁰³.

Notre enquête pratique confirme que le choix du traitement est basé sur :

- Le stade de la PR
- L'activité de la maladie et de sa sévérité actuelle ou potentielle
- Ainsi que des caractéristiques de patient, de ses souhaits et de ses comorbidités.

Ceci souligne un respect global des recommandations de l'HAS¹⁰⁴.

Au niveau de l'attitude thérapeutique, chez ces patients diagnostiqués, on a constaté aussi une incontestable réactivité des médecins internistes de CHU de Tlemcen dans la prescription d'un traitement de fond immédiatement après le diagnostic dans 94.4% des cas.

Ce résultat montre une bonne conformité des internistes aux recommandations de l'EULAR et celles de l'HAS avec une prescription du **MTX** en première intention trois fois sur quatre^{105, 106} alors que la prescription des **biothérapies** semble en **progression**. Cette fréquence de prescription de MTX semble plus élevée que celle observée dans la cohorte ESPOIR où le MTX était prescrit dans 64,7 % des cas. En revanche, **la Salazopyrine** en monothérapie était plus fréquemment prescrite dans cette cohorte : 12,7 % contre 8.33 % dans notre enquête. La prescription du **LEF** était de l'ordre de 6,7 % versus 0 % et les autres traitements de fond 3% versus 8.33%. Enfin, dans notre enquête, la biothérapie n'a été jamais prescrite en première intention alors que 0,4 % des cas sont notés dans la cohorte ESPOIR¹⁰⁷. Il est probable qu'une partie de ces discordances soit expliquée par le profil relativement différent des patients dans les deux études puisque ESPOIR est un suivi de rhumatismes inflammatoires débutants alors que notre analyse s'intéresse à des patients affectés de PR définies.

Selon l'HAS, l'EULAR et l'ACR, la stratégie thérapeutique au cours d'une PR est la suivante :

- En cas de PR débutante sans signes de sévérité :

Il ne semble pas raisonnable d'envisager chez toute polyarthrite débutante un traitement par association thérapeutique ou par biothérapie. Un certain nombre de ces polyarthrites évolueront de façon favorable, avec absence de progression radiographique.

Cependant, il semble logique, de commencer le traitement par une *monothérapie* comportant généralement de : MTX, Hydroxychloroquine, Salazopyrine ou LEF.

Un changement de ce schéma thérapeutique a été recommandé en cas de :

-Présence d'intolérance à l'un de ces traitements, un passage vers une autre alternative a été objectivé.

-Développement d'un échec thérapeutique (inefficacité ou échappement), une association de plusieurs DMARD's ou une biothérapie associée à un autre traitement de fond généralement le MTX a été envisagée.

➤ En cas de PR sévère : une association de plusieurs DMARD's a été recommandée.

De même, en cas d'échec thérapeutique une biothérapie associée à un traitement de fond a été indiquée.

➤ En cas de PR évolutive :

A ce stade, la stratégie thérapeutique a été personnalisée et pourra associer les différents moyens thérapeutiques que nous avons vus. Elle sera basée sur le niveau d'activité clinique et biologique de la PR à un moment donné, la sévérité de la maladie évaluée sur les clichés radiographiques, les capacités fonctionnelles, les indices de la qualité de vie et les manifestations extra articulaires ainsi qu'en fonction de l'âge, l'état psychologique et les comorbidités du patient. Elle a associé les différents moyens thérapeutiques que nous avons vus.

D'une manière générale, une surveillance régulière clinique, biologique et radiographique, en fonction de chaque potentiel évolutif, sera indispensable pour poser au mieux les indications thérapeutiques.

En cas d'activité modérée : la stratégie thérapeutique consistait à utiliser une monothérapie ou une association de plusieurs DMARD's.

-En cas d'une activité élevée : la meilleure solution était d'associer le MTX à la biothérapie. En cas d'intolérance ou de contre indications au MTX, il doit être remplacé par d'autres alternatives tels que LEF, Salazopyrine.

En cas de **contre-indication aux anti-TNF α** le choix a été porté sur :

- Soit sur l'association de deux ou plusieurs DMARD.
- Sur un traitement par RTX associé au MTX.

En cas d'échec thérapeutique type échappement à l'anti TNF, différentes options sont possibles :

1. Augmenter au maximum la posologie de DMARD associé.
 2. Augmenter au maximum la posologie de l'anti-TNF α (passage de 40 à 80 mg d'Adalimumab par semaine).
 3. Autre biothérapie : Abatacept, Rituximab, tocilizumab.
- La corticothérapie par voie générale reste efficace sur les symptômes et les signes de la PR, mais son efficacité structurale n'a pas été démontrée. Les recommandations de prescription de la corticothérapie sont :
 - Soit à posologie faible (0,2 mg/kg par jour) et de manière transitoire pour contrôler les symptômes, en période de poussée et en attendant l'efficacité d'un traitement de fond.
 - Soit à posologie faible (0,15 mg/kg par jour) et de manière continue, en cas de contre-indication (ou après échec) des traitements de fond et des biothérapies.
 - Soit à posologie moyenne ou forte (0,5 à 1 mg/kg par jour) en cas de complications extra-articulaire (séríte, vascularites...).

Ce résultat montre la bonne adhésion des professionnels du service de médecine interne de CHU Tlemcen aux recommandations de HAS¹⁰⁴, l'ACR¹⁰⁵ ainsi à celles de l'EULAR¹⁰⁶.

En ce qui concerne la biothérapie, elle n'est pas pratiquement jamais prescrite en première intention au niveau de service de médecine interne CHU Tlemcen, mais plutôt en recours une fois constatée l'insuffisance des traitements de fond usuels ce qui est totalement en accord avec celui recommandé par l'HAS.

Dans cette revue les biothérapies ne sont pas proposées aux patients potentiellement les plus graves mais plutôt aux patients non suffisamment améliorés par le MTX et d'autres traitements de fond tels que Hydroxychloroquine et Salazopyrine. (ce qui bien sûr, ne correspond pas encore aux dernières recommandations qui tendent plus à traiter sur un potentiel défavorable que d'adapter la stratégie à un statut momentané^{107, 110}). Cependant, en analysant les huit malades de la série, classés comme ayant potentiellement une PR plus évolutive, tous ont eu un traitement initial par MTX puis ils ont bénéficié d'une biothérapie au cours du suivi, ce qui est en accord avec les recommandations de l'HAS.

L'âge apparaît comme facteur discriminant dans le choix thérapeutique : la biothérapie est préférée chez les patients jeunes ayant une PR active sévère alors que les autres traitements de fond sont préférés chez les patients les plus âgés.

Selon l'HAS (commission de la transparence 2006), le RTX est indiqué en cas d'une PR active sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate et une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti TNF¹¹¹ donc on doit toujours commencé par ce dernier associé au MTX ce qui n'est pas identique à celui rencontré dans notre enquête, car on a commencé par le RTX chez la majorité des patients nécessitant une biothérapie, ceci peut être expliqué par la non disponibilité des anti TNF, en effet ce n'est qu'à partir de 2011 que cette molécule est utilisé au niveau de service de médecine interne de Tlemcen.

Le Professeur Ladjouze, chef service de Rhumatologie CHU de Mostefa Bacha Alger, traite actuellement plusieurs patients sous RTX, sans passer par les anti-TNF, qui ont des effets secondaires, notamment le risque de réactivation de la tuberculose.

En plus, le RTX est beaucoup moins coûteux. Actuellement, il présente un meilleur intérêt thérapeutique par rapport aux anti-TNF, précise-t-elle¹¹². De même l'AMM marocaine recommande le RTX en première intention si PR avec intolérance ou échec au MTX à dose efficace tolérée pendant 3 mois de traitement ou si PR active et évolutive avec DAS28 >5,2 ou >3,2 avec corticodépendance et des lésions d'évolutivité structurales⁸⁴.

V.3.3.Les cas de biothérapie :

Cas n°1 :

Dans le cas de la patiente G.F, l'administration de la 1^{ère} cure de la biothérapie, malgré son âge avancé et les déformations qu'elle présentait, avait comme seul objectif de faire régresser les arthralgies et cela après un échec ou intolérance des traitements de fond à savoir :

-L'atteinte oculaire secondaire au Hydroxychloroquine.

-L'atteinte pulmonaire pour le MTX et Salazopyrine.

-Ostéoporose, HTA, la cataracte et lipomatose pour le traitement symptomatique par les corticoïdes.

Le choix de la biothérapie a été porté sur le RTX et non pas sur l'anti TNF en raison de son efficacité sur l'atteinte pulmonaire de la patiente (un syndrome interstitiel lymphocytaire sur LBA) et du risque infectieux qui est moindre et une bonne efficacité sur la PR active.

Une 2^{ème} cure de RTX a été administrée après 8 mois suite à une poussée clinique et biologique du fait que la patiente a présenté une bonne réponse clinique et biologique lors de la 1^{ère} cure.

Cas n° 2 :

Dans le cas de la patiente Z.N , l'administration de la 1^{ère} cure de biothérapie avait pour but :

- d'atteindre un faible niveau d'activité voire une rémission.
- de prévenir l'handicap fonctionnel.
- d'améliorer la qualité de vie.

Cette décision a été prise suite aux critères suivants :

- Age jeune de 48 ans.
- PR très active.
- Des signes objectivant une inflammation clinique (synovites) et biologique (Vs= 30mm, anémie inflammatoire).
- Echappement thérapeutique au MTX.
- Contre indication à l'anti TNF (électrophorèse des protéines montre une gammopathie monoclonale).
- Balance cout/tolérance.

Une 2^{ème} cure a été réadministrée après 2ans et non pas 6 mois, vu que la patiente a bien répondu à la 1^{ère} cure et était en rémission.

Cas n°3 :

Dans le cas de la patiente B.H, l'administration d'une cure de biothérapie avait pour objectif :

- d'atteindre un faible niveau d'activité voire une rémission.
- de prévenir l'handicap fonctionnel.
- d'amélioration de la qualité de vie.

L'Anti TNF α a été introduit suite aux critères suivants :

-Age jeune de 36 ans.

-PR évoluée avec signes de sévérité.

-L'absence d'autres traitements de fond pour la malade vue les multiples intolérances à savoir pancytopenie à l'Imurel, troubles digestifs au Hydroxychloroquine et cytolysé hépatique au MTX.

Notons aussi que l'anti TNF α cible les deux maladies à la fois (PR et la rectocolite hémorragique).

Conclusion

CONCLUSION

La connaissance des facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic et la disponibilité des nouvelles classes thérapeutiques biologiques issues de la recherche a contribué à l'amélioration de la stratégie thérapeutique permettant de proposer une prise en charge personnalisée à chaque risque évolutif.

Le but du traitement de la PR est d'obtenir la plus faible activité de la maladie voire la rémission clinique, de prévenir les dégâts structuraux et d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients.

Cette étude nous a permis de mieux connaître cette pathologie relativement fréquente, handicapante et grave. Cela nous a permis aussi de nous familiariser avec les malades et de deviner leur souffrance.

Cela nous a permis de savoir décrire les stratégies de prise en charge thérapeutique de la PR suivie au niveau de service de médecine interne CHU Tlemcen et aussi d'améliorer nos connaissances en informatique. Nous avons appris comment réaliser les différentes étapes d'une enquête épidémiologique.

A la fin de ce travail, nous proposons les recommandations suivantes :

- La création d'un registre spécifique pour suivre l'évolution clinique et biologique des patients sous biothérapie au niveau de service.
- La sensibilisation des patients et des médecins permettant un diagnostic précoce.
- L'amélioration des moyens de prise en charge, cette dernière exige un service propre à ce type de pathologies plus performant capable de s'occuper de ces patients qui se trouvent partagés entre les deux services de médecine interne et de rééducation.

Les biothérapies prennent progressivement une place croissante dans le traitement de la PR. Le tocilizumab, commercialisé actuellement en France mais qui n'est pas encore disponible en Algérie, représentera probablement une alternative efficace avec un bon rapport efficacité/tolérance, lors des échecs ou des contre-indications aux anti-TNF α et au RTX.

L'avenir des biothérapies passe avant tout par les progrès de la biologie moléculaire, de la génétique et de l'immunologie, qui permettront d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mais l'utilisation croissante des biothérapies ne doit pas faire oublier le rôle central que joue l'immunité dans le contrôle des processus infectieux et tumoraux. Le développement de ces nouvelles molécules doit donc impérativement s'accompagner d'une évaluation à court, moyen et surtout long terme des risques liés à leur utilisation.

Annexes

Annexe 1 : Critères de classification de l' « ARA » revus en 1987 pour le diagnostic de la PR¹

Table 5. The American College of Rheumatology (formerly the American Rheumatism Association) 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis (traditional format).

1. Morning stiffness of at least 1 hour before maximal improvement
2. Arthritis of three joint areas or more
3. Arthritis of hand joints
4. Symmetric arthritis
5. Rheumatoid nodules
6. Rheumatoid factor positivity
7. Radiographic changes on hand and wrist radiographs (erosions or decalcification)

For classification purposes, a patient shall be said to have rheumatoid arthritis if he/she has satisfied at least four of these seven criteria. Criteria 1–4 must have been present for at least 6 weeks.

Annexe 2 : Nouveaux critères ACR/EULAR de la PR (2010).

	Score
A. Articulations atteintes	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations (symétriques ou non)	1
1 à 3 petites articulations (avec ou sans grosses articulations)	2
4 à 10 petites articulations (avec ou sans grosses articulations)	3
>10 articulations (dont au moins une petite articulation)	5
B. La sérologie	
FR- et AC anti CPA-	0
FR+et/ou AC anti CPA+ à faible taux (1 à 3 x normale)	2
FR+ et/ou AC anti CPA+ à taux élevé (>3 x normale)	3
C. Durée d'évolution des synovites	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
D. Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP)	
VS et CRP normales	0
VS et/ou CRP anormale	1
Score (A+B+C+D) ≥ 6 → PR	

Annexe 3 : Manifestations extra-articulaires et complication de la PR¹⁹**Box 1. Published extra-articular features of rheumatoid arthritis (RA) and complications of RA***Extra-articular RA*

- Nodules
- Raynaud's phenomenon
- Secondary Sjogren's syndrome
- Interstitial lung disease – pulmonary fibrosis
- Pericarditis*
- Pleuritis*
- Felty's syndrome*
- Polyneuropathy, mononeuropathy, mononeuritis multiplex*
- Myopathy, polymyositis*
- Episcleritis, scleritis, kerato-conjunctivitis perforans*
- Glomerulonephritis*
- Systemic vasculitis*

- Severe cutaneous vasculitis*
- Benign cutaneous and nail-fold vasculitis
- Lymphadenopathy
- Weight loss, cachexia
- Malaise, fatigue, fever
- Amyloid

Complications of RA

- Atlanto-axial and subaxial subluxation, cervical myelopathy
- Chronic leg ulcers
- Normochromic normocytic anaemia
- Osteoporotic fracture
- Carpal tunnel syndrome
- Lymphoedema, reflex sympathetic dystrophy
- Hyperviscosity, cryoglobulins
- Ischaemic heart disease
- Non-Hodgkin's leukaemia
- Infections:
 - septic arthritis, septicaemia
 - upper and lower respiratory tract

*Malmo criteria for severe extra-articular rheumatoid arthritis (see ref. ⁴).

Annexe 4 : Principaux traitements de fond de la PR, effets secondaires, surveillance (32).

Traitement de fond	Nom commercial	Principaux effets Indésirables	Surveillance	Fréquence des contrôles
MTX	Méthotrexate®	Nausées, vomissements, toux, dyspnée, fièvre, anomalies hépatiques, anomalies hématologiques.	Hémogramme avec plaquettes, transaminases, créatininémie, albuminémie, fonction respiratoire.	30 jours
	Ledertrexate®			
	Novatrex®			
Léflunomide	Arava®	Diarrhée, anomalies hépatiques, hyper tension artérielle.	Pression artérielle, hémogramme avec plaquettes, transaminases.	15 jours x6 mois puis tous les 2 mois
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Digestifs, éruptions, leucopénie.	Hémogramme avec plaquettes, transaminases.	30 jours
Antipaludéens	Plaquenil ® Nivaquine®	Oculaire, prurit, vertiges, troubles digestifs.	Contrôle ophtalmologique	2 fois/an
Sels d'or	Allochrysine®	Prurit, érythème, stomatite (aphtes buccaux).	Recherche de protéinurie, hémogramme avec plaquettes.	30 jours
Ciclosporine	Sandimmun® Néoral®	Hypertension artérielle, toxicité rénale, hypertrichose, toxicité neurologique.	Créatininémie	15 jours au début puis tous les 20 jours

Annexe 5: Définition des différentes formes de PR¹⁰⁴.

<p>PR débutante</p>	<p>Elle est définie par une arthrite ou une polyarthrite. Le diagnostic doit être évoqué dès qu'il existe 2 articulations gonflées, un dérouillage matinal d'au moins de 30 minutes ou une douleur à la pression transverse des MCP ou des MTP.</p>
<p>PR débutante avec signes de sévérité ou PR active sévère d'emblée</p>	<p>Elle se définit par la présence chez les patients d'un des 4 signes de sévérité suivants : un HAQ supérieur à 0,5, des lésions structurales à l'imagerie, des manifestations systémiques (autres que ténosynovites) ou des signes d'altération de l'état général (fièvre, asthénie, perte de poids...).</p>

Annexe 6: Critères de l'échec thérapeutique¹¹³.

Type de réponse	Critères de réponse EULAR
Inefficacité primaire	Après une période de 12 semaines de traitement: une réponse < ACR 20 ou baisse de DAS 28 <0,6 ou 0,6 à 1,2 avec DAS 28 > 5,1.
Un échappement thérapeutique	Perte d'efficacité avec une réponse qui devient <ACR20 ou : DAS 28 entre 3,2 et 5,1 et une variation du DAS 28 >0,6 ; DAS 28 < 3,2 et une variation du DAS 28 entre 0,6 et 1,2 mais jugée insuffisante par le patient et le médecin, par exemple du fait de critères d'activité clinique associés (durée de la raideur matinale, douleur, atteinte des pieds et chevilles non comptabilisée dans le calcul du DAS 28, manifestations extra-articulaires).
Intolérance	Phénomènes transitoires et curables → contre indications transitoires Phénomènes irréversibles et récurrents → contre indications définitives
Contre indications	Exemples : dilatation des bronches, cancer récent...

Annexe 7 : Fiche d'enquête

N° d'ordre

La polyarthrite rhumatoïde

Identité :

Nom :

Âge :

Sexe : H F

Age d'apparition de la maladie :

Motif d'hospitalisation :

.....

Les critères d'ARA :

- Raideur matinale (articulaire ou péri articulaire)
- Arthralgie dans au moins trois régions articulaire (IPP, MCP, poignet, coude, genoux, cheville, MTP)
- Arthrite touchant les mains avec gonflement d'au moins des trois régions : poignet, MCP, IPP
- Atteinte simultanée bilatérale d'une même région articulaire
- Présence de nodules rhumatoïdes
- FR +
- Signes radiologiques : face des mains et des poignets (érosion ou déminéralisation osseuse)

Le stade de la maladie :

Les signes cliniques :

.....

.....

Les signes radiologiques :

.....

.....

Le bilan inflammatoire :

Vs :

CRP :

FNS :

Electrophorèse des protéines :

Albumine	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	γ

Le bilan immunologique :

FR :

AC anti CCP :

Le calcul de DAS :

Nombre d'articulations douloureuses	Nombre d'articulations tuméfiées	Vs	DAS calculé	Activité de la maladie

Les différents schémas thérapeutiques :

.....

.....

.....

.....

.....

Les critères d'échec thérapeutique :

.....

.....

.....

.....

Les effets indésirables secondaires au traitement :

.....

.....

.....

Références bibliographiques

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

1. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2005; 19(1):55-72.
2. Bernard Mazières, Alain Cantagrel, Michel Laroche, Arnaud Constantin. Guide pratique de rhumatologie 2002.
3. <http://www.algerie-dz.com/forums/archive/index.php/t-120440.html>
4. Association des pharmaciens du Canada .e-CPS2007 (www.e-therapeutique.ca).
5. Newhall-Perry k, Law NJ, Ramos B, Sterz M , Wong WK, Bul-Pitt KJ, et All. Direct and indirect COSTS associated whit the onset of seropositive rhumatoide arthritis .Western Consortium of practicing rheumatologists .G *Rheumatol*2000 ;27 :1156-63.
6. Charle_joël Menkès, Yannick Allanore, Janine_Sphie Giraudet_Le Quintrec All. la polyarthrite rhumatoide de l'adulte 2004-31486.
7. Rothschild BM, Woods RJ, Rothschild C, Sebes JI. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:181-7.
8. Bernard AMOR, SILLA CONSOLI .La polyarthrite rhumatoide ; parlons-en vraiment !
9. Combe B, Dougados M. La polyarthrite rhumatoïde est morte, vive la polyarthrite chronique évolutive. *La lettre du rhumatologue* 2001;277:3-4.
10. Raissouni N, Gossec L, Ayrat X, Dougados M. Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une PR récente. *Rev Rhum* 2005;72:195-200.
11. Saber T, Veale DJ, Balogh E et al. Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2011;6:e23540.
12. Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J Biol Chem* 2011;2:167-72.
13. Sany J, Combe B, Jorgensen C. Immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC, App Locomoteur* 1997 ;14-220-A-15.
14. Di W, Chang Y, Wu YJ, Wei W. Research progress on B cell surface molecule targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2011; 42:175-80.
15. Yeo L, Toellner KM, Salmon M et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2022-8.
16. Kardes H. Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par des inhibiteurs du TNF α . Thèse n°10391 Genève 2004.
17. Zangger P, Keystone EC, Bogoch ER. Les atteintes asymétriques des petites articulations dans la polyarthrite rhumatoïde, analyse de la prévalence et de l'évolution vers la symétrie dans le temps. *Rev Rhum* 2005;72:411-419.
18. Mazières B, Contagrel A, Constantin A. la polyarthrite rhumatoïde. Guide pratique de rhumatologie 1999;307-327.
19. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:907-27.
20. Van der Heijde DM, Van 't Hof M, Van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

1993;20:579-81.

21. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R, Jr., Paulus H, Strand V, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.

22. Fransen J, Langenegger T, Michel BA, Stucki G. Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis disease activity index. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:321-7.

23. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003;30:167-78.

24. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res* 1992;5:119-29.

25. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.

26. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38:38-43.

27. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S93-9.

28. Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1845-50.

29. Van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange ML, Felson DT. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 1999;26:705-11.

30. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med* 1993;153:1337-42.

31. Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritis receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004; 71:854-859.

32. Sany J. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. John Libbeyed., Paris, 2003, pp 171-272.

33. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastro intestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-1528.

34. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 ;364:665-674.

35. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005 ;352:1092-10102.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

36. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005 ;352:1071-1080.
37. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1709-11.
38. Saag KG, Criswell LA, Sems KM, Nettleman MD, Kolluri S. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum.* 1996 ;39:1818-1825.
39. Kirwan JR and the arthritis and rheumatism council low dose glucocorticoid study group. The effects of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 142-146.
40. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46:347-356.
41. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2004 ;63:797-803.
42. Pinals RS, Masia T, Larsen RA et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981 ; 24 : 1308-1315.
43. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol.* 1996 ;35:1101-1105.
44. Van der Heide A, Jacobs JWG, Bijlsman WJ, Heurkens AHM, van Booma-Frankfort C, van der Ven MJ et al. The effectiveness of early treatment with, second line é anti rheumatic drugs. A randomized controlled trial. *Annals Internal Medicine* 1996 ; 124 : 699- 706.
45. Wolde ST, Breedveld FC, Hermans J et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996 ; 347 : 347-352.
46. Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, Van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1991 ; 114 : 999-1004.
47. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with léflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 :1984-92.
48. Tugwell P, Pincus T, Yocum D. Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 137-141.
49. Banwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeffer T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994 ; 47 : 25-50.
50. Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Revue du Rhumatisme* 2002 ; 69 (suppl.2) : 34-43.
51. Edno L., Bressolle F., Gomeni R., Bologna C., Sany J., Combe B. Total and free

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Therapy Drug Monitoring*, 1995, 18, 128-134.
52. Bressolle F., Bologna C., Kinowski J.M., Sany J., Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1998, 57, 110-113.
53. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 ;21(5 Suppl 31):S179-185.
54. Combe B., Edno L., Lafforgue P., Bologna C., Bernard J.-C., P et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics, with and without piroxicam, in rheumatoid arthritis patients. *British Journal of Rheumatology*, 1995, 34, 421-428.
55. Bressolle F., Kinowski J.M., Morel J., Pouly B., Sany J., Combe B. Folic acid alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Rheumatology*, 2000, 27, 2110-2114.
56. Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000 ; 47 : 273-289.
57. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004 ; 26 : 447-459.
58. Smolen JS, Emery P, Kalden JR, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying anti rheumatic drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 2004 ; 71:13-20.
59. Perdriger A. , Combe B. Le leflunomide: mise au point sur son utilisation actuelle. *La Lettre du Rhumatologue* 2005 ; 312 (sous presse).
60. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus Sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 :913-923.
61. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 : 495- 505.
62. Van der Heijde D, Van Riel P, Noverzwaart E, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990 ; 1 : 539-540 .
63. Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien de l'azathioprine dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Revue du Rhumatisme* 2002 ; 69(suppl.2): 84-88.
64. Sibilia J, Wachsman D. Tumor necrosis factor: une cible thérapeutique. *Encycl Med Chir, Elsevier SAS, Paris, Appareil locomoteur*, 2002 14-013-A-40, 16 p.
65. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002 ; 46:1443-1450.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

66. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis*. 2004 ;63Suppl 2: ii2-ii12.
67. Smolen J., Breedveld F.C., Burmester G.R., Combe B., Emery P., Kalden J.R. et al. Consensus statement of the introduction and access to TNF-blocking therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2000, 59, 504-505.
68. Kalden J, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer J et al. The use of combination of léflunomide with biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2005;32:1620-163 .
69. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard anti rheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003 ;30:2563-2571.
70. Wendling D., Combe B. Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *La Lettre du Rhumatologue*, 2004, 299:24-31.
71. Combe B. Switching between anti-TNF agents. What is the evidence ? *Joint Bone Spine* 2004 ;71 :169-171.
72. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Martin-Mola E et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1766-72.
73. Sibilio J, Sordet C. Le Rituximab: une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* 2005;26:485-500.
74. Gonzalez-Stawinski GV, Yu PB, Love S, Parker W, Davis RD. Hapten-induced primary and memory humoral responses are inhibited by the infusion of anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Immunol* 2001;98:175-9.
75. Shaw T, Quan J, Todoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis : the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003;62: ii55-9.
76. Witzig TE. Efficacy and safety of 90y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) radioimmunotherapy for non-hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2003;30 (6supp17):11-6.
77. Oligino TJ, Dalrymple SA. Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4):S7—S11.
78. Bohlen SP, Troyanskaya OG, Alter O et al. Variation in gene expression patterns in follicular lymphoma and the response to rituximab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1926-30.
79. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998;91:1644-52.
80. Cardarelli PM, Quinn M, Buckman D et al. Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab') is insufficient for induction of apoptosis in B-cell lines. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:15-24.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

81. Bellosillo B, Villamor N, Lopez-Guillermo A et al. Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorder is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood* 2001;98:2771-7.
82. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.
83. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.
84. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion maybe more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-23.
85. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205-11.
86. Edwards J C W, Szczepanski L, Szechinski J. et al. Efficacy of B cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350: 2572-81.
87. Mease P, szechinski J, Breenwald et al. Improvements in patients reported outcomes over 24 week for Rituximab with methotrexate in rheumatoid patients in phase IIb trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2005;52(9):S138-S139.
88. Kimby E: Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005 Jul 27; [Epub ahead of print]. Available online at www.sciencedirect.com.
89. Achemlal L, Mikdame M, Nouijai A, Bezza A, El Maghraoui A. Dramatic improvement of chemo resistant bone lymphoma with rituximab. *Clin Rheumatol.* 2005 Oct 25;:1-2 [Epub ahead of print].
90. Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4): S12—S16.
91. VAN OERS M.H., VAN GLABBEKE M., GIURGEA L., et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*(2010) 28, 2853-2858.
92. Fleischmann R, Stern R, Iqbal I. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2004 ;4:1333-1344.
93. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003 ;349:1907-1915.
94. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3804-3812.
95. Mailly, François, Dine, Thierry. L'influence des hormones sexuelles surrénaliennes et gonadiques sur le déclenchement et le développement de la polyarthrite rhumatoïde. 2009 LIL 2E 051.
96. <http://www.sciencedirect.com.www.snd11.arn.dz/science/article/pii/S0755498211006415>.
97. <http://www.sciencedirect.com.www10w.snd11.arn.dz/science/article/pii/S116983300800248>.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

98. <http://www.sciencedirect.com.www.sndl1.arn.dz/science/article/pii/S1169833002002855>.
99. <http://www.sciencedirect.com.www.sndl1.arn.dz/science/article/pii/S1169833003002722>.
100. J.S Smolen, J.R Kalden, R.N Maini (Eds.), *Rheumatoid arthritis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg (1992), pp.299-318.
101. JRheumatol , K.Aho .Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process .20 (1993), pp.1278-1281.
102. H.G.Otten, M.R.D.aha, Br JRheumatol. Quantitative detection of class-specific rheumatoid factors using mouse monoclonal antibodies and the biotin/ strept avidin enhancement system. 28(1989), pp.310-316.
103. Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritides receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004; 71:854-859.
104. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf.
105. Les recommandations ACR 2002 selon le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament.
106. La polyarthrite rhumatoïde : stratégie de prise en charge, Abdellah El Maghraoui, Imad Ghozlani adaptée au contexte Marocain selon les dernières recommandations de l'EULAR 2010.
107. Combe B, Landewé 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). *Am Rheum Dis* 2007;66:34-45.
108. Polyarthrite rhumatoïde - Prise en charge initiale - Synthèse des recommandations. HAS 2007. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-en-charge-initiale.
109. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine* 2007;74:440-5.
110. Lukas C, Guillemin F, Landewé R, et al. Factors determining a DMARD initiation in early inflammatory arthritis patients. The ESPOIR cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:84-91.
111. BRULHART, Laure Sophie, Le Rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde réfractaire aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)-Alpha.
112. Pr Aïcha Ladjouze, éminente rhumatologue algérienne, Congrès de Budapest 29/03/2009.
113. Jean Silibia, 18^{ème} Congrès Français de Rhumatologie, Que faire en cas d'échec des anti TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

ملخص

الهدف :

وصف الرعاية و العلاج الذي يتلقاه مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي على مستوى مصلحة الطب الداخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي لتلمسان و مقارنتها بما جاء في الكتب.

السبيل :

أجريت هذه الدراسة الوصفية بأثر رجعي على مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي الذين تم تتبع حالتهم من 1 جانفي 2010 إلى 31 ديسمبر 2013

النتائج :

تشمل الدراسة 36 مريضا بنسبة الجنس 0,24 حيث يقدر معدل العمر بالنسبة للنساء 4 ± 35.9 سنوات أما بالنسبة للرجال فهو 10.3 ± 6.1 سنوات مع معدل فترة تطور يقدر ب 2.3 ± 6.7 سنوات عند النساء و 2.3 ± 4.3 سنوات عند الرجال. 8, 52 % من الحالات كانت في مرحلة متطورة من المرض حيث تظهر فحوصات الدم على وجود عوامل روماتويدية FR و على مضادات ببتيدات السيترولين الدورية anti CCP و ذلك بنسبة 84,2% أما المراحل المبكرة فقد كانت نسبتها 47,2 % منها 58,8 % تشير إلى وجود ال FR في حين قدرت نسبة ال AC anti CCP ب 88,2%. يرتكز علاج التهاب المفاصل الروماتويدي على عدة عوامل : مدى تطور المرض ، فاعلية و حدة الإصابة بالمرض و حالة المريض . في اغلب الحالات 94,4 % تم اللجوء إلى المعالجة الجذرية حيث عولجت نسبة 41,2 % من المرضى بعلاج أحادي يتمثل في الميثوتريكسات أما 58,8% من المرضى تمت معالجتهم بإشراك عدة أدوية مضادة للروماتيزم لتغيير نمط المرض (DMARD).

أما أدوية الكورتكوبيد فتوصف خلال الأشهر الأولى للعلاج و كذا عند ظهور أي نوبة. العلاجات البيولوجية نادرا ما توصف للمرضى في بداية العلاج لكن يتم اللجوء إليها كمكمل للميثوتريكسات بعد ملاحظة عدم نجاعته لوحده لبلوغ الشفاء كما أن هذا النوع من العلاجات توصف خصيصا للمرضى بمعدل عمر $41.46.8 \pm$ سنوات و الذين لا يعانون من أي إصابة في الغضروف.

المناقشة :

هذه الدراسة تبيّن الاحترام العام للقواعد الخاصة بالرعاية و العلاج لمرضى التهاب المفاصل الروماتويدي من طرف المختصين في الطب الداخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي لتلمسان.

الكلمات المفتاحية :

التهاب المفاصل الروماتويدي، العلاج، فشل العلاج، العلاجات البيولوجية.

Abstract:**Objective:**

To describe the therapeutic care of the rheumatoid polyarthritis on the level of the service of internal medicine at the teaching hospital of Tlemcen compared to that brought back in the literature.

Methods:

A retrospective descriptive investigation was conducted into the patients followed for RP from January 1st, 2010 to December 31st, 2013.

Results:

36 patients are included, a sex-ratio of 0.24, a median age was at the women and the men respectively 35.9 ± 4 years, $61 \pm 10,3$ years with an average evolution was respectively among women, men of 6.7 ± 2.3 years, 4.3 ± 2.3 years.

52.8% of the cases were in evolved form, FR and AC anti CPC was revealed positive in 84.2% of the cases and the form beginner was in 47.2% of the cases, 58.8% of the cases having appositve FR and AC anti CPC in 88.2% .

The therapeutic strategy of the doctors internists is based on: the stage, the activity and the severity of RP and the state of patient. A radical treatment was founded in 94,4% of the cases of which 41.2% of patients were treated by monotherapy including methotrexate (57.1%), and 58.8% profited from an association of several disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

Corticosteroids remained very prescribed during the first months of treatments and during pushes. The biotherapy was never indicated initially but was prescribed at 22.2% of the patients to supplement the effectiveness of the methotrexate judged then insufficient to obtain an activity close to the remission; this alternative was prescribed at young subjects with a median age of 41.4 ± 6.8 years and who didn't suffer from cartilaginous disease.

Discussion:

This investigation shows a total respect of the recommendations concerning the treatment of RP by internists at the teaching hospital of Tlemcen.

Keywords: Rheumatoid polyarthritis, treatment, therapeutic failure, biotherapy.

Résumé :

Objectif.

Décrire la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde au niveau du service de médecine interne CHU Tlemcen par rapport à celle rapportée dans la littérature.

Méthodes.

Une enquête descriptive rétrospective a été menée sur les patients suivis pour PR du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2013.

Résultats.

36 patients sont inclus, un *sex-ratio* de 0.24, un âge moyen était chez les femmes et les hommes respectivement 35.9±4ans, 61±10,3ans avec une durée d'évolution moyenne était respectivement chez les femmes, hommes de 6.7±2.3, de 4.3±2.3ans.

52.8% des cas étaient en forme évoluée, le FR et les AC anti CCP ont été révélés positifs dans 84.2% des cas et la forme débutante était dans 47.2% des cas, 58.8% des cas ayant un FR positif et les AC anti CCP dans 88.2%.

La stratégie thérapeutique des médecins internistes est basée sur : le stade, l'activité et la sévérité de la PR et le statut de patient. Un traitement de fond a été instauré dans 94,4 % des cas dont 41.2 % de patients ont été traités par monothérapie type le méthotrexate (57.1%), et 58.8 % ont bénéficié d'une association de plusieurs DMARD.

La corticothérapie restait très prescrite durant les premiers mois de traitements et pendant les poussées. La biothérapie n'a jamais été indiquée initialement mais a été prescrite chez 22.2 % des patients pour compléter l'efficacité du méthotrexate jugée alors insuffisante pour obtenir un statut d'activité proche de la rémission, cette alternative a été prescrite chez des sujets jeunes avec un âge moyen de 41.4±6.8 ans et en absence d'atteinte cartilagineuse.

Discussion.

Cette enquête montre un respect global des recommandations concernant la prise en charge de la PR par les internistes au niveau de CHU Tlemcen.

Mots clés. Polyarthrite rhumatoïde, traitement, échec thérapeutique, biothérapie.