

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEM

Faculté de médecine
MÉMOIRE DE l'internat

Efficacité du traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Encadreur: Dr Iounici chef service de médecine
interne

Présenté par daraoui sarra

Année : 2014-2015

INTRODUCTION

7

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires et d'autre part d'une maladie systémique, pouvant engager le pronostic vital.

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

Cependant, ces médicaments montrent une certaine limite puisque 30% des patients environ ne répondent pas au traitement ou échappent après un succès initial. À cela s'ajoutent les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits, notamment dans un pays d'endémie tuberculeuse comme le nôtre. D'où le

développement d'autres biothérapie notamment le Rituximab qui est un anticorps monoclonal chimérique anti CD20. Jusqu'aux années quatre vingt dix il a été principalement utilisé dans le traitement des lymphomes B où son efficacité et sa bonne tolérance ont constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Par la suite, son champ d'utilisation s'est élargie aux maladies inflammatoires notamment la PR. Son utilisation

8

au cours de ce rhumatisme inflammatoire chronique a fait preuve de son efficacité et aussi de sa bonne tolérance. Notre étude observationnelle a pour objectif l'évaluation dans la «vraie vie» de l'efficacité et la tolérance du rituximab dans une population de patients marocain atteints de PR, ainsi que l'identification des facteurs prédictifs de réponse au rituximab à 6 mois. L'identification d'un profil de patients répondeurs pourrait permettre, en orientant le choix du prescripteur vers le rituximab pour ces patients, d'augmenter leurs chances de rémission; et d'autres part de diminuer le risque d'échec du rituximab chez les autres patients.

9

I. POLYARTHRITE RHUMATOIDE :

A. Définition :

La PR est une maladie auto-immune, la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence a été estimée de moins de 1%, le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de

l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée.

C'est un rhumatisme chronique, polysynovial, acromélique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression clinique est polymorphe pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires à des stades différents de la maladie. Elle se caractérise par ses destructions articulaires, ses poussées inflammatoires et engendre souvent un handicap important, altérant la qualité de vie, entraînant ainsi de lourdes conséquences sociales. Comme toutes les maladies auto-immunes, la PR se manifeste par un ensemble de lésions secondaires à l'inflammation et la destruction des articulations. Ces lésions peuvent toucher les tendons ainsi que les organes vitaux comme les poumons, le cœur et les vaisseaux.

C'est une maladie sévère et particulièrement invalidante dans 20-25% des cas, elle justifie une prise en charge thérapeutique précoce, personnalisée, multidisciplinaire avec instauration rapide de ce que l'on appelle les traitements de fond (1).

10

B. Physiopathologie :

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire responsable d'une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle.

Même si des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de sa physiopathologie, son origine reste inconnue.

De façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR, la phase d'inflammation de la membrane synoviale dont la pathogénie est mieux connue et la phase de destruction articulaire. :

1. Phase de déclenchement de la maladie :

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

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire

innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée,

en particulier de la membrane synoviale :

a. Facteur hormonaux :

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec une sex-ratio de un homme pour quatre femmes suggère une implication hormonale dans le développement de la maladie.

Pendant la grossesse le risque du développement est faible tandis que dans

l'année qui suit le postpartum le risque est nettement plus élevé.

L'allaitement a été

incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum.

11

Cette implication des facteurs hormonaux androgène est soulignée par certain

études qui ont montré une hypoandrogénie relative chez les femmes mais aussi chez

les hommes atteints de PR, avec du taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas (2).

b. Facteurs environnementaux :

Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (E. coli) et mycobactéries ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. La protéine de choc thermique HSP65 a une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante. L'HSP 70 d'E. Coli est reconnu par l'épitope partagé de la molécule HLA-DR. Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des toll like receptors (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les microorganismes : TLR4 est activée par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec l'oligonucléotide CpG présent dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien (2,3).

c. Facteurs génétiques :

Le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13 %.

12

L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules human Leukocyte antigen (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène.

Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se

caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi épitope partagé, pourrait être au cœur de la réaction auto-immun médiée par les lymphocytes T (3).

2. Phase d'inflammation de la synoviale :

L'inflammation de la synoviale, ou synovite, implique de nombreux acteurs

cellulaires, extracellulaires et intracellulaires.

a. Acteurs cellulaires :

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

CPA/lymphocytes/synoviocytes :

- Cellules présentant l'antigène :

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables

de présenter un antigène aux lymphocytes T ; Ces cellules expriment en effet à la

surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au

déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par lymphocytes T.

Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du

système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement

l'antigène aux lymphocytes T dans la PR (4).

13

- Lymphocytes T :

Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier

en lymphocytes T producteurs d'interféron, d'IL2 ou encore d'IL17.

Cette réponse est

dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4.

L'activation des lymphocytes T est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4⁺ et CD25⁺ capables d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T

CD4⁺. La molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes T régulateurs 1 interagit avec

la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4⁺ et induit un message

inhibiteur et constitue également une cible thérapeutique (abatacept).

L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé l'adressage ou

homing. Les synoviocytes en contact direct avec des lymphocytes T produisent de

nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1, l'IL6

(5,6).

L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like

Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) (7).

- Synoviocytes :

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la

membrane synoviale, Stimulés par l'IL1 et le TNF α , elles produisent des facteurs de

croissance et des cytokines pro-inflammatoires.

Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains

aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus. Les protéines p53, FAS

ligand ainsi que les voies de signalisation NF κ B et PI3 kinase sont particulièrement

impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose (6,9).

- Lymphocytes B :

Pendant de nombreuses années, le rôle du lymphocyte B dans la PR a été

considéré comme limité à la production d'auto anticorps. Cependant, des PR évoluant

favorablement sous rituximab, ont suggéré que ces cellules jouaient un rôle plus

important que prévu dans le maintien de la PR et que les thérapies ciblant les

lymphocytes B peuvent avoir leur place dans le traitement de la maladie(10,11).

Rôle du lymphocyte B dans la PR (Figure1) :

- Production d'autoanticorps :

Le lymphocyte B est connu depuis longtemps pour un rôle essentiel dans la PR

comme producteur d'autoanticorps (ex : FR et les anti-CCP,...)

- Cellule présentatrice d'antigènes pour les cellules T :

Ainsi que d'autres cellule de la synoviale, les lymphocytes B dans la PR peuvent

aussi jouer le rôle de CPA (12,13). En effet, Gutierrez et al ont démontré que la

déplétion des lymphocytes B par l'utilisation du rituximab induit une diminution de

l'expression des gènes impliqués dans l'activation lymphocytaire T dans la synovite

rhumatoïde, et, plus particulièrement, dans la réponse TH17 (14,15).

Cette capacité de

présentation antigénique semble d'ailleurs nettement supérieure par rapport à

d'autres CPA (16). Dans la PR, les immunoglobulines membranaires des lymphocytes B

peuvent lier des complexes immuns, en particulier le lymphocyte B producteur de

facteurs rhumatoïdes peuvent capter les antigènes complexés aux IgG par ses

immunoglobulines membranaires anti-IgG et ainsi les présentés aux lymphocytes T adjacents.

➤ Sécrétion de cytokines :

Le lymphocyte B activé peut dans la PR produire des cytokines inflammatoires

comme le font les macrophages, les RAFLS ou les lymphocytes synoviaux. Des études

ont montré que les lymphocytes B stimulés produisent du $TNF\alpha$, de l'IL6 et des

15

lymphotoxines, lesquels peuvent agir comme des facteurs de croissance et de

différenciation mais également comme des amplificateurs de la réponse immunitaire

(17).

➤ Rôle dans le maintient des organisations lymphoïdes :

La synovite rhumatoïde peut être associée à la formation de structure folliculaire

lymphoïdes avec un centre germinatif composés de lymphocytes T et B (18). Ces

structures peuvent jouer un rôle pathogénique même si les facteurs qui y contribuent

ne sont pas bien connus et certaines molécule comme les lymphotoxines α et β , ou

certaines chémokines comme CXCL13 (chémokine 13 chémoattractant des lymphocytes

B) ou CCL21 (ligand 21 de chémokine C-C) ont été décrites pour y participer (19,20). Il

est cependant possible, que même si ces structures lymphoïdes ectopiques ne sont

pas des marqueurs spécifiques de la PR, elles peuvent être le reflet d'un degré

d'inflammation plus élevé (21).

16

Figure 1 : Rôles du lymphocyte B dans la polyarthrite rhumatoïde

La prolifération clonale des lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisé par la cytokine BAFF=BlyS qui fait partie de la grande famille des TNF (Figure2).

17

Figure 2 : Activation du lymphocyte B par le système BlyS (23)

b. Acteurs intercellulaires : les cytokines :

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et antiinflammatoires.

Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le $TNF\alpha$, l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR.

18

Figure 3: rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires. (23)

c. Acteurs intracellulaires : les voies de signalisation :

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle provoque une

modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du

récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur, Cette première

phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les

protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription, ces facteurs de

transcription régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le

promoteur des gènes.

L'activation des facteurs de transcription est induite par des protéines kinases

qui ont une activité phosphorylante, cette phosphorylation du facteur de transcription

permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel.

19

Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse des cytokines proinflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse (24).

3. Phases de destruction cartilagineuse :

La destruction ostéoarticulaire est la conséquence de la prolifération pseudo tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour leur PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF α démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie.

Les cytokines pro inflammatoires participent à cette destruction articulaire en induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage.

L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse souschondrale des patients atteints de PR est démontrée. Le receptor activator of NF κ B ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes activés et des cellules endothéliales. La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6

et le α , mais aussi l'IL17. RANK est le récepteur membranaire de RANKL et l'ostéoprotégérine la forme soluble du récepteur. La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les prés-ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR(25).

20

4. Immunopathologie des manifestations extra articulaires :

Différents mécanismes sont impliqués dans l'atteinte systémique au cours de la PR. Les complexes immuns contenant souvent du facteur rhumatoïde chez des sujets

prédisposés génétiquement contribuent à cette atteinte.

De même, plusieurs travaux ont démontré le rôle de certaines cellules inflammatoires (macrophages, lymphocyte CD8) et leurs produits de sécrétion dans la

genèse de toutes manifestations cardiaques, rénales, oculaires, pulmonaire et cutané

observées au cours de la PR (26).

Figure 4: physiopathologie et principaux cibles thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. (27)

21

C. Diagnostic positif :

Le diagnostic d'une PR récente au stade de début n'est pas une chose simple

car aucun signe clinique ni biologique n'est caractéristique. C'est habituellement

une maladie inflammatoire polysynoviale, intéressant au moins trois articulations et

évoluant depuis plus de six semaines et moins de six mois (28-29, 30,31).

1. Présentation clinique :

Les tableaux cliniques inaugurant une PR sont multiples ; ils sont loin d'être

toujours évocateurs de la maladie.

Schématiquement, 4 tableaux cliniques peuvent s'observer au début d'un

rhumatisme inflammatoire (31) :

- Une arthrite évidente, qu'elle touche une articulation (mono arthrite), 2 ou 3 articulations (oligo arthrite) ou plus de 3 articulations (polyarthrite);
- Des arthralgies inflammatoires, mais sans Signe clinique objectif;
- Un rhumatisme intermittent, où la notion d'arthrite n'est retrouvée qu'à l'interrogatoire;
- Des manifestations rhumatismales dont l'origine articulaire n'est pas évidente (myalgies, tendinopathies...).

L'examen clinique recherchera l'existence d'une synovite, d'arthrite ou une

douleur des métacarpo-phalangiennes et/ou des métatarso-phalangiennes objectivée

par un Squeeze test positif (32).

22

Le problème pratique est donc de reconnaître l'existence même d'une arthrite

chez un patient consultant pour une symptomatologie fonctionnelle pouvant faire

évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant (33).

Actuellement, l'échographie articulaire et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent aisément de reconnaître une synovite MCP et/ou MTP

et rendre ainsi un tableau initialement oligoarticulaire polyarticulaire.

Les dernières recommandations du «clinical guide» parues dans la revue

Annals of the Rheumatic Diseases notent que toute raideur matinale supérieure à 30

minutes associée ou non à une douleur des MCP et/ou des MTP objectivée par un

squeeze test positif et un gonflement de plus de trois articulations nécessitent une prise en charge spécialisée par rhumatologue qui doit évaluer les facteurs d'évolution vers la chronicité (28–29,30–34).

2. Données biologiques :

Le facteur rhumatoïde (FR) détecté par les tests d'agglutination, c'est-à-dire

les tests de fixation du Latex et de Waaler–Rose qui identifient principalement le FR IgM,

est souvent absent et manque de spécificité pour la maladie.

D'autres tests ont été développés pour aider à diagnostiquer la PR. En effet, le

test ELISA permettant d'identifier les iso-types du FR semble être une technique plus

sensible et plus reproductible que les tests d'agglutination (35–37).

Les anticorps antifilagrines comprennent les anticorps antiperinucleaires

(APN) décrits en 1964, les anticorps anti kératines (AK) en 1979 et les anticorps

anti-Sa en 1994. L'intérêt de ces anticorps réside avant tout dans leur utilité pour un

diagnostic précoce de la PR lequel repose actuellement sur un faisceau d'arguments

cliniques, biologiques et radiologiques. Bien que les APN et les AK puissent être

présents avant le début clinique de la PR, les APN ne sont présents que chez 27 à

46% des PR récentes et chez seulement 13 % des PR très récentes (36–38), les AK ne

23

sont présents que chez moins de 38 % des PR au début de leur évolution et les anti-

Sa que chez 29 % à 24 % des PR pendant les premiers mois d'évolution.

Les tests ELISA qui utilisent des peptides cycliques citrullinés (anti CCP dits

aussi ACPA) sont positifs chez 52 à 57 % des PR récentes (36,37). Il existe deux types d'anticorps antiCCP : antiCCP1 et antiCCP2. Les anti CCP ont une sensibilité de 68 % et une spécificité de 98 % pour les PR tout-venant, mais chez les malades atteints d'arthrites récentes, la sensibilité varie de 40 à 66 % ; leur spécificité serait de 96 % dans les PR récentes avec une légère supériorité des antiCCP2 (39). Les antis CCP sont positifs chez 30 % des PR négatives pour le FR.

La positivité conjointe des FR et des antiCCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (98 - 100 %), rendant quasi certain le diagnostic de PR, avec toutefois une sensibilité excédant pas 40-50 % (36).

L'anticorps anti-fibrinogène citrullinés (ACF), dirige contre les chaînes α et de la fibrine du tissu synovial humain, a une sensibilité (55,7 %) et une spécificité (92,6 %) presque identique aux antiCCP pour le diagnostic précoce de PR (39).

Les antiCCP 3 et les anti-vimentines citrullinés semblent avoir une sensibilité équivalente ou sensiblement plus élevée par rapport aux anti CCP2 (40).

D'autres autoAc ont été décrits comme les autoAc anti-Sa, les autoAc antialpha émolase, les autoAc anti-calpastatine, l'anti-glucose-6-phosphate isomérase, les anti-RA 33 et les anti-p68. Cependant, leur valeur diagnostique reste limitée comparée aux AntiCCP2 (41).

3. Données radiographiques :

✓ La radiographie standard :

La valeur diagnostique des radiographies des mains et des pieds pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante a été très peu étudiée. Or elles

24

font généralement partie du bilan initial réalisé devant un rhumatisme inflammatoire débutant.

Les érosions semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande, qui fait aussi partie des critères de classification de

l'ACR, reste très controversée. Les radiographies des pieds augmentent la sensibilité

du critère radiographique. Cependant, vu le délai d'apparition des anomalies

radiologiques, celles-ci n'auront qu'une faible valeur ajoutée en ce qui concerne le

diagnostic précoce de PR. L'IRM et l'échographie semblent prometteuses mais sont

en cours de validation (42,43).

✓ L'échographie articulaire :

Elle peut amener deux informations distinctes et importantes en cas d'arthrite :

d'une part objectiver les synovites et d'autre part rechercher le caractère érosif de

l'arthrite.

A l'échelle d'une population, il a été démontré que l'échographie permet de

détecter plus de synovites que l'examen clinique, et qu'elle permet de détecter plus

d'érosions que la radiographie standard.

Dans l'étude de Wakefield comportant 100 PR, et comparant échographie et

radiographie des métacarpo-phalangiennes de la main dominante, l'échographie

détectait 3,5 fois plus d'érosions que la radiographie, et la corrélation avec les

érosions vues par IRM était excellente. Le power doppler donne de plus des observations sur le caractère inflammatoire des synovites en permettant de détecter et de quantifier la vascularisation. Cependant, il existe des difficultés pratiques liées à la méthode non standardisée et au manque de personnel entraîné (44,45).

✓ L'imagerie par résonance magnétique :

Elle permet une évaluation des lésions osseuses précoces (oedèmes, géodes et érosions), une description de la synoviale inflammatoire des articulations et des

25

gainnes tendineuses, et permet de distinguer entre lésions inflammatoires actives et

lésions synoviales chroniques fibreuses. Il a été montré qu'un système de

graduation et/ou des méthodes d'évaluation du volume de la membrane synoviale

hypertrophiée pourraient être utiles à l'évaluation de l'activité de la maladie et de sa

réponse au traitement (44,46).

4. Critères de diagnostic :

a. Critères ACR 1987 :

1-Raideur articulaire matinale : raideur matinale articulaire ou péri articulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.

2-Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires : gonflement des tissus mous ou

épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires

touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à

droite ou à gauche, les IPP (inter phalangiennes proximales), les MCP (métacarpophalangiennes),

les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP

(métatarsophalangiennes).

3- Arthrite des articulations des mains : gonflement d'au moins un groupe articulaire parmi poignets, IPP ou MCP.

4-Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).

5-Nodules rhumatoïdes : nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin

6-Facteur rhumatoïde : sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux.

26

7-Modifications radiologiques : modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).

❖ Au moins 4 des 7 critères sont exigés

Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines

b. Nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite Rhumatoïde débutante

Très récemment en 2009, les collèges américain et européen de rhumatologie

(ACR, EULAR) ont développé des critères permettant un diagnostic précoce de PR et

par conséquent, l'instauration immédiate d'un traitement de fond (comme le méthotrexate).

Il s'agit d'une démarche en plusieurs temps comportant tout d'abord l'identification d'une articulation gonflée témoignant de l'inflammation, l'élimination d'une autre affection pouvant expliquer ces articulations gonflées, et la visualisation d'une érosion radiographique typique de PR.

S'il n'y a pas d'érosion osseuse identifiable (radiographie normale), ce qui est

le cas le plus fréquent, il est proposé d'utiliser des critères pondérés sur 10 points comportant :

- ✓ Le nombre et le type d'articulations (petites ou grosses articulations)

touchées (0 à 5 points);

- ✓ La présence de facteur rhumatoïde ou d'ACPA (d'anti CCP) (0 à 3 points); La

présence d'une inflammation biologique (VS, CRP) (0 ou 1 point);

- ✓ ET la durée des symptômes (supérieure à 6 semaines) (0 ou 1 point).

S'il y a plus de 6 points sur ces critères, le diagnostic de PR peut être retenu.

27

D. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde :

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire et générale

à un moment donné. Evaluer l'activité de la maladie chez un patient atteint de PR est

particulièrement important car l'on sait que l'importance de cette activité est liée

aux risques évolutifs à moyen et long termes et en particulier, au risque de

dégradation Osteocartilagineuse et au risque de handicap fonctionnel ultérieur.

Enfin, l'évaluation de l'activité de la maladie est un critère fondamental pour juger de l'efficacité des traitements utilisés (47).

Trois domaines doivent être évalués par le praticien au cours du suivi de la PR :

1. Critères d'activité :

Ces mesures permettent de prendre en compte la modification de l'activité de la maladie sous traitement et de classer les patients trois catégories : non

répondeurs, bon répondeurs, répondeurs modérés, Le DAS28 est actuellement le score le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation de l'activité de la PR, que ce soit dans les études cliniques ou en pratique courante. Il intéresse 28 articulations (47).

Ce score repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec l'aide de calculatrices ou sur l'ordinateur en combinant :

- Le nombre d'articulations douloureuses à la pression,
- Le nombre d'articulations gonflées,
- La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS).
- L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une

échelle visuelle analogique de 100 mm
28

En considérant le DAS28, une polyarthrite rhumatoïde à une :

- ❖ Activité élevée si $DAS28 > 5$, 1;
- ❖ Activité modérée si $DAS28 > 3, 2$ ET ≤ 5 , 1;
- ❖ Activité faible si $DAS28 \leq 3$, 2;
- ❖ Rémission si $DAS28 \leq 2$, 6.

2. la sévérité de la maladie :

La notion de bénignité et de sévérité d'une PR n'obéit pas à une définition

unanimement admise. Il n'existe pour le moment aucun consensus sur ce point.

Selon les études et les auteurs, la sévérité d'une PR est définie en fonction des critères cliniques biologiques et radiologiques (Tableau 1) :

Tableau 1 : critères de sévérité de la PR (48)

a) Critères

cliniques

b) Critères biologiques

c) Critères

radiologiques

Âge jeune de début

Le début aigu

Début poly articulaire

Nodule rhumatoïde

Facteur rhumatoïde fortement positif

Anticorps antiCCP

VS, CRP élevés

Erosions précoces

29

3. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ) :

La mesure de l'impotence fonctionnelle était longtemps calculée par l'Indice

fonctionnelle de Lee beaucoup plus fréquemment par le HAQ: Health Assessment

Questionnaire.

Le HAQ (Annexe 1) est rempli par le patient. Il explore 8 items. Le score

obtenu est compris entre 0 et 3. Le HAQ est lent à réaliser. Il est utile pour évaluer le

niveau d'handicap chez un groupe de patient dans les essais cliniques mais il est

peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans

aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à «

3» correspond à une incapacité maximale (47).

E. Traitements au cours de la PR :

1. Traitement symptomatique :

a. Les AINS :

Les AINS ont une bonne action sur l'inflammation et la douleur; ils sont

généralement administrés par voie orale, à une posologie efficace en tenant compte

de leurs effets secondaires, notamment digestifs (ulcère, perforation, hémorragie) et

rénale. La présence de facteurs de risque cardiaques ou vasculaires doit être prise en

considération ; la majoration du risque cardio-vasculaire concerne les AINS

30

classiques et les coxibs. Chez le sujet âgé, on évitera la prescription d'AINS à cause

de leur toxicité rénale, digestive et cardio-vasculaire (49).

b. Glucocorticoïdes :

Les corticoïdes ont une action rapide et très efficace sur le processus inflammatoire. Sur le plan structural, des données intéressantes sont fournies par

l'étude COBRA ; celle-ci a comparé l'efficacité de l'association de prednisone à dose

initiale élevée (60mg/j réduit à 7,5mg/j en 7 semaines) au méthotrexate et à la

sulfasalazine versus sulfasalazine seule (50). Après l'arrêt de la prednisone, le

bénéfice sur les signes inflammatoires disparaît rapidement ; en revanche, sur le

plan structural, le bénéfice initial se maintient 5 ans plus tard. On ignore si cet effet

bénéfique de la prednisone sur le plan structural relève d'une action spécifique ou de sa participation au contrôle précoce de la maladie en synergie avec les molécules auxquelles elle est associée. Cela doit être tempéré par les effets indésirables majeurs et souvent subreptices de la corticothérapie. Les mesures adjuvants ne doivent pas être négligées, notamment le régime hyposodé, hyperprotidique et faible en graisses. Les bolus de corticothérapie intraveineuse sont utiles en cas de poussée articulaire majeure de polyarthrite, ou de complication viscérale (vascularite). La méthylprednisolone est alors utilisée à la dose de 250mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite. Un bilan préalable est nécessaire, notamment infectieux, l'EKG, la kaliémie et la glycémie (51).

31

2. Traitements de fond :

A. Classiques(DMARDS) :

a. Le méthotrexate (MTX) :

Il constitue le traitement de référence «Gold Standard» de la PR.

Analogue de

l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à

cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Les mécanismes

d'action sont multiples, le méthotrexate (MTX) diminue le chimiotactisme des

polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX

a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur

rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T. Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7 OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales).

Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement.

L'excrétion du MTX est principalement rénale. La posologie recommandée est de 0,3

mg/Kg/semaine per os (Novatrex comprimé 2,5 mg) ou en intramusculaire

(Méthotrexate, Ledertrexate). 50 à 60% des patients répondent au MTX. L'efficacité

apparaît en 4 à 6 semaines et l'arrêt du MTX s'accompagne d'un rebond précoce 4

semaines plus tard (52).

b. Le léflunomide (Arava® 10mg, 20mg et 100mg) :

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques de la PR. Son efficacité

et sa tolérance sont comparables au MTX. Molécule immunomodulatrice originale, il

s'agit d'un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en

32

son métabolite actif, l'A 77 1726. Il inhibe de manière compétitive la dihydrorotatedéshydrogénase,

enzyme clé de la synthèse des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des lymphocytes T activés, mais les cellules conservent la

possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la

cytotoxique et l'immunodépression induite par la molécule. La mise en route du

traitement commence par une dose d'attaque: 100 mg/j x3jours, puis une dose

d'entretien de 20 mg/j. la surveillance du traitement repose sur la prise de la tension artérielle, la NFS avec le taux des plaquettes, le dosage des transaminases

tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois (53).

c. La sulfasalazine (Salazopyrine®) :

Le mécanisme d'action est mal connu. La sulfasalazine (SZP) pourrait agir

localement sur le tube digestif (induit une diminution des Ig A sécrétoires). In vitro,

elle inhibe l'activité Natural-killer et aurait une action probable sur la synthèse des

Ig et des radicaux libres, ainsi qu'une diminution du chimiotactisme des

polynucléaires. 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.

La surveillance est clinique et biologique (NFS et plaquettes) tous les 15 jours

pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'au 6ème mois puis de

manière plus espacée par la suite. Un maintien pendant la grossesse est possible s'il

est utile (54).

33

d. Antipaludéens de synthèse (APS) :

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

– Le sulfate d'hydroxy chloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg):

La

posologie d'attaque conseillée est de 6 mg /kg/ j soit 2 comprimés (400

mg j/).

– Le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut également être proposé. La posologie est de 4 mg/kg/ j soit 2 à 3

comprimés. Les effets des APS sont modestes mais réels. Ils sont réservés aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement (55).

B. Les biothérapies :

Le terme de «biothérapie» a été développé au début des années 2000, avec

l'apparition des premiers anticorps monoclonaux qui ciblaient des épitopes (solubles ou membranaires) impliqués dans diverses pathologies dont la PR. Ce terme tente de

comprimer en un mot le fait que l'agent thérapeutique utilisé est une substance active

issue de procédés biologiques ou biotechnologiques, à la différence des médicaments

«classiques» obtenus par synthèse chimique. Ce terme n'a donc aucune connotation

de classification pharmacologique, clinique ou biologique, il a été introduit plutôt sur

un mode de communication.

Depuis une quinzaine d'années maintenant les biothérapies on fait leur

apparition dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde .

Ces agents

34

biologiques ciblent les cytokines inflammatoires ou les cellules de l'inflammation

comme les lymphocytes T ou B. Ainsi, on dispose aujourd'hui de plusieurs anti-TNF α ,

d'un anti-IL6, d'un anti CTLA4 et enfin d'un anti-lymphocyte B CD20.

a. Anti-TNF α :

Disponibles à ce jour sont l'infliximab, l'étaanercept, l'adalimumab, le certolizumab et le golimumab. Bien que certains soient utilisables en monothérapie,

l'association du MTX aux anti-TNF α est recommandée, cette association a prouvée son efficacité supérieure à la monothérapie (56,57). En cas d'impossibilité d'avoir recours au MTX, le léflunomide est une alternative validée (58). Un anti-TNF α , administrés à la posologie optimale permettent d'obtenir une réponse en 2-4 semaines chez certains patients. Ils donnent généralement lieu à des améliorations importantes et visibles dans les différents paramètres d'activités de la maladie dans les 12-24 semaines (57). Environ 30 à 40% des patients chez qui un traitement par anti-TNF α est institué seront en échec de cette première ligne de traitement. Les options chez ces patients sont donc soit un nouvel anti-TNF α soit lune des 3 autres molécules disponible actuellement (rituximab, tocilizumab, abatacept). Les différentes études, principalement issues de registres en l'absence de véritables études face-face ne permettent pas à ce jour de préférer l'une ou l'autre des deux options. Il existe cependant quelques pistes afin de choisir la molécule la plus appropriée en fonction du patient. Par exemple, la présence d'un facteur rhumatoïde et des ACPA pourrait guider le rhumatologue à choisir le rituximab, alors que les patients sans auto35 anticorps pourraient êtres mieux traités avec un deuxième anti-TNF α . En effet, les différents anti-TNF α n'ayant pas le même mécanisme d'action et présentant des profils pharmacocinétiques et d'affinité au TNF différents, un échec d'un premier anti-

TNF n'est pas nécessairement prédictifs de l'échec d'un second (59). Enfin une récente étude de registre ayant inclus 1328 patients a permis d'observer une supériorité de l'option passage au rituximab par rapport à un changement vers un autre anti-TNF α (60).

Les contre indications à ces produits sont les suivantes : antécédents d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée ; infections évolutives ; néoplasie ou hémopathie maligne de moins de 5ans ; insuffisance cardiaque congestive ; maladie démyélinisante ; hypersensibilité à la substance active ou l'un de ses excipients ; grossesse et allaitement. L'institution du traitement ne peut se faire qu'après la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique (61).

b. Le RITUXIMAB :

1. Définition :

Le rituximab est un anticorps (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 5).

Initialement utilisé avec succès dans les lymphomes B sévères, le rituximab a montré son intérêt dans certaines affections auto-immunes en permettant de rétablir la tolérance lymphocytaire B (62).

36

Le rituximab 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 protecteur (63). Comme vu précédemment 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-antigènes capables d'activer des lymphocytes T autoréactifs sécrétant différentes cytokines : lymphotoxines, TNF α et l'Il-10, elles sont également responsables de la production d'auto-anticorps : FR et anti-CCP (64).

Figure 5: structure de l'Ac anti CD20 ou rituximab

2. Historique et rationnel d'utilisation :

Le rituximab est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM en 1998 en France et approuvée la même année par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats- Unis. Le rituximab a obtenu des résultats intéressants

37

dans le traitement des lymphomes folliculaires en particulier ceux de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la seconde rechute après chimiothérapie qui est l'indication officielle. Cependant cet anticorps monoclonal a prouvé son efficacité dans bien d'autres indications notamment la polyarthrite rhumatoïde.

Initialement, il avait été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par anti-CD20. En fait, c'est en 2001 qu'Edwards et Cambridge (65) ont décrit les 5 premiers patients, atteints de PR réfractaire au

traitement conventionnel, traités par le rituximab. Tous les 5 patients ont eu une excellente réponse clinique, de type ACR 70 chez 3 d'entre eux. Deux autres études ouvertes ont confirmé ces résultats et ont montré que le rituximab représente un progrès thérapeutique majeur dans le traitement de la PR grâce à son efficacité et sa bonne tolérance.

3. Molécule CD20 : la cible

Le CD20 est un marqueur très spécifique des lymphocytes B (LB), exprimé en grande quantité à la surface des lymphocytes pré-B et de 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 (comme pour certains plasmocytes myélomateux). En effet, près de 20% des plasmocytes de donneurs sains peuvent exprimer des quantités variables de CD20. Cette population pourrait correspondre à des plasmocytes moins matures de type plasmoblastes qui ont la particularité de produire des IgM (66). Chez l'homme, son expression à la surface des LB mémoire reste un sujet controversé, mais il est possible qu'au moins une partie d'entre eux exprime le CD20. De façon beaucoup plus marginale, le CD20 est exprimé pour une faible quantité (25%) de LT (67). Malgré de nombreuses études, le rôle physiologique de CD20 est assez mal connu.

Le CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 KDa (figure6)

qui pourrait participer à la régulation des flux calciques, son activation par des Ac (dont le rituximab) dirigés contre sa portion extra-membranaire

(capables d'induire un « cross link ») induit la transduction d'un signal aboutissant à

l'activation de la différenciation du LB.

Il a été démontrée que la portion intracellulaire de CD20 comprend de multiples protéines kinases de la famille SRC (Lyn, Fyn, Lck) (68,64), cette activation

va induire via le PLC- γ l'activation de la PIP3 (qui génère l'inositol-triphosphate) la

voie des MAP-kinases et la voie de la protéine-kinase (PKC).

Cette activation est dépendante de la répartition de la densité membranaire en

CD20, cette répartition membranaire (clustering) semble fondamentale car il a été

montré qu'après la fixation du ligand du CD20, on observe une « diffusion » rapide du CD20 au sein des « radeaux lipidiques » (lipid raft).

Cette redistribution au sein de cette véritable synapse immunologique se fait de

façon assez similaire aux récepteurs à l'Ag de LB (BCR) suggérant une coordination entre les signaux intracellulaires induits par ces deux structures. Il est

intéressant d'observer que ces modifications pourraient être l'une des explications à l'effet persistant de la réponse au rituximab

(69,70). Néanmoins, ces

39

données concernant l'activation via CD20 doivent être analysées prudemment car

d'une part les cellules étudiées sont soit des lignées cellulaires, soit des cellules

tumorales lympho des et très rarement des LB « normaux », d'autre part, le ligand

naturel du CD20 n'étant pas connu, son activation est toujours obtenue avec des

systèmes artificiels utilisant des AC capables de fixer (ou « cross-linker ») le CD20 (71).

En résumé, le CD20 est une « bonne » cible thérapeutique pour les raisons suivantes :

➤ Le CD20 est exprimé en assez grande quantité à la surface cellulaire et il ne semble pas sécrété ou libéré dans la circulation par protéolyse membranaire.

Après fixation avec un anti-CD20, le complexe CD20/antiCD20 peut être internalisé, mais ce phénomène est assez marginal et n'entraînant pas

sa disparition durable. Néanmoins, dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC),

il a été démontré récemment que la fixation du rituximab peut entraîner une

disparition transitoire du CD20 membranaire (66,72). Cependant, ce phénomène

n'a été observé qu'in vitro. Reste à savoir s'il y a une pertinence in vivo,

notamment dans d'autres maladies en dehors de la LLC.

➤ 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,

en effet il n'est pas immunosuppresseur T et non neutropéniant à la grande

différence de l'alemtuzumab. (62)

40

Figure 6 : La chaîne phosphoprotéine transmembranaire du CD20.

4. Mécanisme d'action du rituximab :

Le rituximab 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 complément (Figure 7) et entraîner une cytotoxicité de type ADCC. Les principaux mécanismes d'action du rituximab ont été étudiés dans

ces lymphoproliférations (73,74).

Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB

tumoraux :

- L'apoptose
- La cytotoxicité complément-dépendante ou CDC

41

- La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC.

Figure 7: Intéraction de l'Ac (Rituximab) avec l'Ag (CD 20).

a. L'apoptose :(Figure8)

Le rituximab est capable d'induire l'apoptose en particulier dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (75). 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

Burkit lié au VIH), il a été démontré que le rituximab 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) (76).

En conclusion, l'importance de l'apoptose comme mécanisme effecteur du

rituximab reste encore hypothétique, dépendant probablement de la cellule cible et

42

du type d'AC monoclonal anti-CD20 utilisé. Ainsi, le tositumomab (IgG2a anti-CD20)

n'a pas les mêmes propriétés effectrices que le rituximab (77).

Figure 8 : Apoptose induite par le rituximab (anti-CD20). (62)

b. La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC : (figure 9)

La CDC permet d'exprimer la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion Fc de rituximab. Ce phénomène, démontré in vitro, a

certainement une pertinence in vivo, même si sa corrélation avec l'efficacité clinique

est discutable (78). De plus l'activation de complément pourrait aussi expliquer

certains effets indésirables. (79)

43

La régulation de ce mécanisme est liée aux protéines inhibitrices du complément, en particulier CD35 ou CR55 (complément receptor type1), CD46 ou

MCP (membrane cofactor protein), CD55 ou DAF (Decay Accelerating Factoret)

CD59 ou MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis).

L'étude de l'expression de ces protéines inhibitrices du complément peut

prédire in vitro l'efficacité de la CDC induite par le rituximab, 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) (69).

Figure 9 : Cytotoxicité dépendante du complément (CDC ou complement dependant

cytotoxicity) induite par le rituximab (anti-CD20). (62)

44

c. La cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac ou ADCC : (figure10)

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK et aussi polynucléaires) capables de fixer la portion

Fc du rituximab. 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'ADCC. (80) Ainsi le polymorphisme de ces Fc gamma récepteurs est susceptible de moduler l'efficacité du rituximab, ce qui est l'un des premiers exemples de pharmacogénomie prédictive.

Dans les maladies auto-immunes, un travail 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 complément. (62)

45

Figure 10 : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC ou antibody dépendant cellular cytotoxicity) induite par le rituximab. (62)

5. Indication :

a. AMM européenne :

Le rituximab est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présentés une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitement de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale selon la haute autorité de santé (HAS).

b. AMM Marocaine :

la société marocaine de rhumatologie (SMR) recommande le Rituximab en

première intention si PR avec intolérance ou échec du MTX à dose efficace

46

tolérée pendant 3 mois de traitement ou si PR active et évolutive avec un DAS

28 > 5.2 ou > 3.2 avec une corticodépendance et des lésions d'évolutivité

structurale.

6. Efficacité du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde:

Trois études randomisées contrôlées contre un placebo ont été réalisées dans la

PR (81–82,83). Leurs principales caractéristiques méthodologiques sont décrites dans

le (tableau 2). L'efficacité symptomatique du rituximab a été évaluée grâce aux critères

de l'American College of Rheumatology (ACR), à ceux de la Ligue européenne contre le

rhumatisme (Eular) et au score DAS28 mesurant l'activité de la maladie.

47

Tableau 2: Méthodologies des études contrôlées du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde

ACR : American College of Rheumatology ; CTX : cyclophosphamide ; GC : glucocorticoïdes ; MTX : méthotrexate ; PR : polyarthrite rhumatoïde ;

RTX : rituximab ; TNF : tumeur necrosis factor ; sem. : semaines.

Méthodologie Malades Groupes thérapeutiques

Phase Ia (81): internationale, randomisée, en double insu, contre double placebo

Critère principal : ACR50 à 24 sem.

Suivi de 48 sem. (+ extension en ouvert)

n = 161 PR active malgré MTX en cours

Malades séropositifs uniquement

Ancienneté moyenne de la PR : 9–12 ans

DAS28 moyen : 6,8 à 6,9

MTX (témoin), n = 40

RTX (2 × 1000 mg), n = 40

RTX (2 × 1000 mg) + CTX

(2 × 750 mg), n = 41

RTX (2 × 1000 mg) + MTX, n = 40
Pas de GC, n = 42/21 FR+/FR-
+ GC intraveineux, n = 42/0
FR+/FR- + GC
intraveineux + po, n = 44/0
FR+/FR-
Dancer (82) : phase IIb, internationale,
randomisée, en double insu, à plan factoriel
3 × 3, contre double placebo, de recherche
de dose
Critère principal : ACR20 à 24 sem. chez les
malades séropositifs
Suivi de 24 sem. (+ extension en ouvert)
n = 465 PR active malgré MTX en cours
Échec des traitements de fond antérieurs
(autres que MTX) et/ou des biothérapies
Malades séropositifs et séronégatifs
Ancienneté moyenne de la PR : 9-11 ans
DAS28 moyen : 6,7 à 6,8
Placebo + MTX (témoin), n = 122
RTX (2 × 500 mg) + MTX, n = 123
RTX (2 × 1000 mg) + MTX, n = 122
Pas de GC, n = 41/0 FR+/FR-
+ GC intraveineux, n = 41/0
FR+/FR- + GC
intraveineux + po, n = 42/0
FR+/FR-
Reflex (83): Phase III, internationale,
randomisée, en double insu, contre
placebo
Critère principal : ACR20 à 24 sem.
Suivi de 24 sem. (+ extension en ouvert)
n = 520 PR active malgré MTX en cours
Réponse insuffisante au traitement anti-
TNF antérieur ou en cours ou intolérance
à au moins un anti-TNF
Malades séropositifs et séronégatifs
Ancienneté moyenne de la PR : 12 ans
DAS28 moyen : 6,8 à 6,9
Placebo + MTX (témoin), n = 201
RTX (2 × 1000 mg) + MTX, n = 298
Pas de GC, n = 43/22 FR+/FR-
+ GC intraveineux, n = 42/20
FR+/FR- + GC
intraveineux + po, n = 43/22

FR+/FR-

48

Figure 11 : Taux de réponse ACR (%) 24 semaines après une cure de rituximab dans les

études contrôlées dans la polyarthrite rhumatoïde

a. L'étude de phase IIa : preuve du concept : (81)

La première étude en a porté sur 161 patients qui avaient une PR active malgré

un traitement par le méthotrexate . L'ancienneté de la maladie était en moyenne de

neuf à 12 ans et le score DAS28 moyen variait de 6,8 à 6,9 selon le groupe

thérapeutique. Les malades ont été divisés par randomisation en quatre

groupes : méthotrexate (groupe témoin) ; rituximab ; rituximab plus cyclophosphamide ;

et rituximab plus méthotrexate.

Les malades des quatre groupes ont reçu de la méthylprednisolone pendant 17

jours (par voie intraveineuse et orale).

La proportion de malades qui avaient une réponse ACR50 (diminution de 50 %

de l'intensité des manifestations) après 24 semaines constituait le critère d'évaluation

principal. Cette proportion était significativement plus élevée avec l'association

rituximab-méthotrexate (43 % ; $p = 0,005$) ou rituximab-cyclophosphamide

(41 % ; $p = 0,005$) qu'avec le méthotrexate seul (13 %) (figure 11). Par comparaison au

groupe témoin (méthotrexate seul), les proportions étaient plus élevées pour la

49

réponse ACR20 (65 à 76 % versus 38 % ; $p \leq 0,025$) et la réponse Eular (83 à 85 %

versus 50 % ; $p \leq 0,004$). La diminution moyenne du score DAS28 par rapport à la

valeur initiale était significativement plus importante dans les groupes rituximab. Des analyses exploratoires ultérieures ont démontré la persistance de réponses ACR prononcées 48 semaines après le traitement dans les trois groupes rituximab.

Les principales conclusions de cette étude de phase IIa peuvent être résumées ainsi :

- Dans la PR réfractaire au méthotrexate, le rituximab en traitement unique de deux perfusions est efficace, qu'il soit donné seul ou en association avec le cyclophosphamide ou le méthotrexate ;
- L'efficacité du rituximab est accrue par l'administration concomitante de méthotrexate mais non de cyclophosphamide.

b. L'étude de phase IIb : Dancer : (82)

Une étude en double insu (étude Dancer) a ensuite été réalisée pour déterminer le protocole optimal d'administration du rituximab en association avec le méthotrexate dans la PR . Elle a porté sur 465 malades dont la PR ne répondait pas ou ne répondait plus, au traitement de fond consistant en un à cinq médicaments autres que le méthotrexate et les anti-TNF. Ces malades ont été divisés par randomisation en neuf groupes. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de neuf à 11 ans et le DAS28 moyen variait de 6,7 à 6,8 selon le groupe thérapeutique. L'étude a comparé deux posologies de rituximab (500 mg et 1000 mg par perfusion) en deux perfusions intraveineuses espacées de deux semaines et un placebo. Tous les malades ont reçu

du méthotrexate (10 à 25 mg par semaine). Afin de déterminer si l'administration concomitante de glucocorticoïdes diminuait les réactions liées aux perfusions, les malades de chacun des trois groupes ci-dessus ont reçu une prémédication intraveineuse seule (100 mg de méthylprednisolone 30 à 60 minutes avant chaque perfusion de rituximab), une prémédication intraveineuse et orale (60 mg de prednisone de j2 à j7 et 30 mg de j8 à j14, en plus de la méthylprednisolone) ou un placebo de glucocorticoïde. L'obtention d'une réponse ACR20 après 24 semaines (critère d'évaluation principal) a été notée chez 55 % des malades traités par rituximab 500 mg deux fois et 54 % de ceux traités par rituximab 1000 mg deux fois (figure 11), contre 28 % seulement des malades traités par le placebo (en association avec le méthotrexate) ($p < 0,0001$). Des différences comparables ont été observées pour les réponses ACR50 et ACR70. Les deux posologies de rituximab étaient similaires pour les réponses ACR20 et ACR50, mais la posologie la plus élevée a permis d'augmenter discrètement la fréquence des réponses ACR70. Les critères Eular et les scores DAS28 concordent avec les résultats concernant les réponses ACR. L'inclusion des 85 malades qui avaient une PR séronégative ne modifiait pas les résultats concernant le critère d'évaluation principal. Dans l'ensemble de la population (malades séronégatifs et séropositifs), la fréquence de la réponse ACR20 après 24

semaines était de 52 % dans le groupe rituximab 1000 mg deux fois contre 32 % des malades du groupe placebo. Toutefois, une analyse exploratoire des malades séronégatifs n'a pas permis de tirer des conclusions définitives, car la fréquence de l'effet placebo était inhabituellement élevée (52 % versus 48 % dans le groupe rituximab) et le nombre de malades insuffisant (21 et 63, respectivement).

L'administration de glucocorticoïdes n'a pas contribué de façon significative à l'obtention d'une réponse ACR20. En revanche, la corticothérapie intraveineuse a permis de diminuer l'intensité et la fréquence des réactions indésirables liées à la première perfusion. Avec la corticothérapie intraveineuse, une réaction aiguë à la première perfusion a été notée chez 19 % des malades du groupe placebo, 19 % du groupe rituximab deux fois 500 mg et 29 % du groupe rituximab deux fois 1000 mg ;

51 sans corticothérapie intraveineuse, ces proportions étaient de 14, 32 et 37 %, respectivement. La corticothérapie intraveineuse n'a pas modifié la fréquence des réactions aiguës à la seconde perfusion. L'adjonction d'une corticothérapie par voie orale n'a pas influencé la fréquence des réactions, par comparaison à la corticothérapie intraveineuse seule.

Les principales conclusions de l'étude Dancer sont résumées ci-dessous :

➤ Confirmation de l'efficacité du rituximab dans la PR réfractaire au méthotrexate ;

➤ Efficacité comparable des deux posologies de rituximab (500 mg et 1000 mg deux fois) en ce qui concerne les réponses ACR20 et ACR50 mais tendance vers une meilleure efficacité de la posologie 70 pour l'obtention d'une réponse ACR70 ;

➤ Pas d'amélioration de l'efficacité en cas de traitement glucocorticoïde mais intérêt d'une dose de 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse avant la première perfusion de rituximab pour diminuer la fréquence des réactions.

c. L'étude de phase III : Reflex :(83)

Dans l'étude Dancer, un tiers des malades étaient en échec du traitement anti-TNF et avaient donc une PR réfractaire pour laquelle les possibilités thérapeutiques étaient limitées. L'étude Reflex, réalisée en double insu, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du rituximab associé au méthotrexate en cas de PR active et de réponse insuffisante à un ou plusieurs anti-TNF. Les 520 malades inclus, tous traités par méthotrexate, ont été divisés par randomisation dans un rapport trois sur deux en deux groupes, dont l'un a reçu du rituximab (deux perfusions de 1000 mg) et l'autre un placebo. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de 12 ans. Le score DAS28 moyen variait selon le groupe de 6,8 à 6,9.

52

Après 24 semaines (figure 11), la fréquence de la réponse ACR20 était significativement plus élevée avec le rituximab qu'avec le placebo (51 % versus 18 % ; $p < 0,0001$). Des résultats comparables ont été obtenus pour les réponses ACR50 et ACR70. Les différences étaient significatives dès la semaine 8 (ACR20), 12

(ACR50) et 16 (ACR70). Les critères Eular et le score DAS28 concordent avec les réponses ACR. L'obtention d'une réponse ACR n'était pas influencée par le caractère séronégatif ou séropositif de la PR à l'inclusion dans l'étude. Les résultats des scores fonctionnels (HAQ et FACIT-F) après 24 semaines concordent avec la réponse clinique .

L'administration de rituximab a été suivie d'une disparition rapide des lymphocytes B CD19+ périphériques. Ces cellules ont commencé à réapparaître entre 16 et 20 semaines après le traitement. Le titre de facteur rhumatoïde a diminué de 55 % par rapport au début de l'étude dans le groupe rituximab, tandis qu'il a augmenté de 37 % dans le groupe placebo.

Les lésions articulaires structurelles ont été évaluées grâce à la lecture de radiographies des mains et des pieds, réalisée de façon centralisées par deux observateurs qui ignoraient les résultats de la randomisation. Après 56 semaines, l'évolution des lésions structurelles, évaluée chez 456 malades, était significativement moins importante dans le groupe rituximab (84). La modification moyenne du score total de Sharp modifié par Genant et al. (85) était de 2,31 dans le groupe placebo contre 100 dans le groupe rituximab ($p = 0,0043$). Des différences significatives ont été observées aussi pour les modifications du score d'érosion (1,32 versus 0,59 ; $p = 0,01$) et de pincement articulaire (0,99 versus 0,41 ; $p = 0,0007$). La proportion de malades dont le score d'érosion est resté stable était significativement

plus élevée dans le groupe rituximab (61 % versus 52 % ; $p = 0,04$).

Ces résultats

démontrent que le rituximab, en association au méthotrexate, permet d'inhiber de

53

façon significative l'apparition de lésions structurelles. Fait important, de nombreux

malades du groupe placebo ont été secondairement transférés dans le groupe

rituximab ; ainsi, 81 % des malades du groupe placebo ont reçu au moins une cure de

rituximab, ce qui a pu diminuer la différence entre les deux groupes.

De plus, les

malades de cette étude avaient une PR ancienne (de 12 ans en moyenne), à un stade

caractérisé par une progression lente des lésions structurelles, ce qui contribue à

expliquer l'augmentation modeste du score de Sharp/Genant dans le groupe placebo.

Il est intéressant de remarquer que l'effet structurel de l'abatacept chez des malades

qui avaient une PR d'ancienneté similaire (étude Aim) était comparable à celui du

rituximab dans l'étude Reflex, alors que le critère d'inclusion était une inefficacité du

méthotrexate et non des anti-TNF (86).

Les principales conclusions de l'étude Reflex sont les suivantes :

➤ Preuve de l'efficacité du rituximab en une seule cure de deux perfusions de

1000 mg dans la PR réfractaire aux anti-TNF, obtenue ici pour la première

fois ;

➤ Preuve d'un effet structurel du rituximab dans la PR réfractaire aux anti-

TNF, elle aussi obtenue pour la première fois.

7. Bilan pré thérapeutique :(annexe 2)

En pratique clinique, un bilan s'impose avant le début du traitement par le rituximab. Les antécédents de pathologies chroniques ou récentes doivent être recherchés et un examen clinique complet réalisé afin de rechercher une éventuelle contre-indication (87). En dehors des examens biologiques habituels, il peut être utile de mesurer les concentrations initiales d'immunoglobulines, car une diminution des IgM et des IgG au fil du temps a été signalée après l'administration de rituximab. En raison de l'absence de données sur cette situation, l'hypogammaglobulinémie contreindique la prescription de rituximab. Une sérologie VIH est indispensable. Les marqueurs sérologiques de l'hépatite B doivent être dosés, car des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été signalés en oncologie. Une hépatite C doit être recherchée en raison des résultats discordants obtenus concernant la charge virale (88,89). Bien qu'une recherche systématique de tuberculose (qui peut être réactivée par le méthotrexate) ne soit pas indispensable, une radiographie thoracique est conseillée, car elle était systématique dans les études cliniques.

8. Tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde

La tolérance du rituximab est bonne dans l'ensemble chez les malades souffrant de PR. Une analyse de l'ensemble des données sur la tolérance obtenues chez les 1053 malades traités par le rituximab lors du programme de développement clinique (90) n'a pas suggéré de nouveaux effets indésirables non mis en évidence lors des études randomisées. L'exposition était de 2438 années-patient en tout ; 700

malades ont été suivis pendant plus de deux ans et 120 pendant plus de trois ans, et le nombre de cures atteignait sept dans certains cas. En tout, 684 malades ont reçu deux cures ou plus, 400 trois cures ou plus et 142 quatre cures ou plus. L'incidence globale des réactions indésirables a diminué de 88 % (931 sur 1053) après la première cure à 81, 72 et 65 % après la seconde, la troisième et la quatrième cure, respectivement. Une évolution comparable a été constatée pour les événements indésirables graves (91).

- Réaction aiguë à la perfusion

La majorité des réactions indésirables sont survenues lors de la première perfusion et sont restées d'intensité discrète ou modérée, cédant facilement au traitement. L'analyse des données provenant des trois études (81–82,83) a montré que la fréquence des réactions aiguës était de 26 % après la première perfusion (contre 19 % chez les témoins) et de 9 % (contre 11 %) après la seconde perfusion (91). Dans les deux groupes, moins de 1 % des malades ont présenté des réactions aiguës graves

55

liées à la perfusion. La prémédication par corticothérapie intraveineuse a réduit la fréquence des réactions à la première perfusion (82). La fréquence des réactions à la première perfusion a diminué avec le nombre de cures, passant de 26 % après la première cure à 11 % après la quatrième cure ; parallèlement, la fréquence des réactions à la seconde perfusion a diminué de 9 % pour la première cure à 2 % pour la

quatrième cure (90).

Une prémédication par la méthylprednisolone à la dose de 100 mg en perfusion

intraveineuse au moins 30 minutes avant le début de la perfusion de rituximab est

donc conseillée. Il convient d'administrer aussi des antihistaminiques et du

paracétamol, 30 à 60 minutes avant de débiter le rituximab. Chez les hypertendus

traités, l'interruption des antihypertenseurs pendant les 12 heures précédant la

perfusion de rituximab, puis tout au long de la perfusion mérite d'être discutée. Le

débit de la perfusion de rituximab doit être surveillé de près.

- Anticorps humains antichimériques (Haca) :

Lors des études en double insu de la PR, moins de 5 % des malades avaient des

Haca (81–82,83). Chez ces malades, le dosage est généralement devenu positif

pendant les premières 24 semaines. En cas de traitement itératif, moins de 10 % des

malades avaient des Haca (92). La signification clinique de l'apparition de Haca n'est

pas connue dans la PR traitée par le rituximab. L'apparition d'Haca lors de

l'administration d'autres anticorps monoclonaux utilisés pour traiter des maladies

auto-immunes en dehors de la PR s'accompagnerait d'une diminution de l'efficacité

ou de la survenue de réactions retardées.

- Infections:

Puisque le rituximab induit une chute prolongée des lymphocytes B périphériques, il était logique de se demander si le risque d'infection était accru. Une

discrète augmentation de la fréquence des infections graves a été constatée pendant la

période en double insu de l'étude Dancer (4,7 sur 100 années-patient avec le rituximab deux fois 1000 mg versus 3,2 avec le placebo) et de l'étude Reflex (5,2 sur 100 années-patient versus 3,7). Toutefois, la fréquence d'ensemble des infections graves dans les groupes rituximab était comparable à celle observée dans la population générale des malades souffrant de PR et n'a pas augmenté en cas de traitement itératif(90). Globalement, des infections sont apparues chez 702 sur 1053 (67 %) malades après une ou plusieurs cures de rituximab (90). Il s'agissait principalement d'infections des voies respiratoires supérieures à type de rhinopharyngite (32 %) et d'infections urinaires (11%). Aucun cas d'infection opportuniste, de réactivation virale ou de tuberculose n'a été signalé pendant le programme de développement du rituximab dans la PR (91). Une analyse préliminaire a été réalisée pour évaluer la tolérance des anti-TNF chez 78 malades retirés prématurément des études cliniques après avoir reçu du rituximab (93). La fréquence des infections graves dans cette situation était de 7,62 sur 100 années-patient, ce qui semblait comparable à la fréquence observée en cas de prescription de novo d'anti-TNF dans la PR (6,4 sur 100 années-patient). Trois cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'apparition spontanée ont été signalés chez des malades qui recevaient du rituximab dans des indications non encore approuvées (lupus érythémateux disséminé dans deux cas et

vascularite dans un cas) (94,95). Les trois malades avaient une maladie sous-jacente ancienne traitée par de nombreuses cures d'immunosuppresseurs avant l'administration de rituximab. La LEMP s'observe parfois dans le LED ou la vascularite en l'absence de traitement par le rituximab mais n'a jamais été décrite dans la PR.

Le suivi des malades traités par le rituximab pour une PR reste relativement

court, et les malades à haut risque d'infection ont été exclus des études cliniques. Une

surveillance très étroite à la recherche d'infections est donc indispensable. Il n'existe

57

pas de données sur l'association de rituximab et d'anti-TNF, qui n'est pas conseillée.

Un cas isolé de miliaire tuberculeuse spontanée a été décrit chez un malade traité par

rituximab en association avec de l'adalimumab et du léflunomide.

Aucune observation

de tuberculose n'a été observée parmi les 1053 malades traités par rituximab pendant

le programme de développement clinique.

Un registre électronique a donc été créé par la Société française de rhumatologie

pour permettre de suivre les malades traités par rituximab pour une PR (autoimmunité

et rituximab - polyarthrite rhumatoïde [AIR-PR]www.air-cri.org). Fin novembre 2007, 689 malades étaient inscrits.

- Concentrations d'immunoglobulines et mémoire immunologique
Malgré la lymphopénie B, les concentrations d'immunoglobulines ne se sont pas

modifiées de façon notable pendant les 24 semaines de suivi lors des études

cliniques (81-82,83). Ce résultat était attendu, puisque le CD20 n'est pas exprimé sur

les cellules souches, les autres précurseurs ou les plasmocytes. Les concentrations moyennes des isotypes IgG, IgM et IgA sont restées dans les limites de la normale et aucun effet sur les titres d'anticorps antitoxine tétanique n'a été mis en évidence.

Toutefois, la proportion de malades dont les concentrations d'immunoglobulines, principalement d'IgM, était au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) a augmenté avec le nombre de cures (de 10,1 % après la première cure à 31,4 % après la quatrième cure, tableau 3) (90). Parmi les malades chez qui au moins un dosage des IgG ou IgM était au-dessous de la LIN, une tendance vers une augmentation de la fréquence des infections graves a été observée, sans que la différence n'atteigne le seuil statistiquement significatif.

58

Tableau 3: Proportion de malades qui avaient un abaissement des immunoglobulines IgM ou IgA lors d'un dosage au moins pendant les 24 semaines suivant une cure de rituximab pour traiter une polyarthrite rhumatoïde. (90)

1^e cure

n = 1053

2^e cure

n = 684

3^e cure

n = 400

4^e cure

n = 142

IgM < LIN 10,1 20,4 20,9 31,4

IgG < LIN 1,4 3,5 4,0 4,3

Ig : immunoglobuline ; LIN : limite inférieure de la normale.

Des données obtenues en cancérologie laissent penser que les vaccins seraient inefficaces en cas de traitement par le rituximab (96). Toutefois, le traitement par le rituximab ne semble pas contre-indiquer l'administration du vaccin antigrippal (97).

Les vaccins doivent être terminés au moins quatre semaines avant la première perfusion de rituximab. Il convient d'envisager une vaccination antipneumococcique.

Les vaccins vivants sont proscrits.

- Maladies malignes

Il n'y a eu, au fil des cures de rituximab, ni cas de maladies lymphoprolifératives malignes ni augmentation du risque de néoplasie maligne (90).

9. Contre-indications du rituximab

Les contre-indications comprennent les infections graves et actives, l'insuffisance cardiaque grave (NYHA Classe IV) ou toute autre cardiopathie grave et non contrôlée et l'hypersensibilité au rituximab (ou à l'un des excipients) ou aux protéines murines (AMM). Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection active. En cas d'antécédents cardiaques connus, le risque de complications cardiovasculaires survenant dans le cadre d'une réaction à la perfusion doit être pris

59

en compte avant l'administration de rituximab et le malade doit être surveillé de près pendant la perfusion.

10. Le coût du traitement annuel par rituximab :

La posologie recommandée chez l'adulte est une cure de deux grammes par an.

Au total une boîte de poudre lyophilisée de 500mg pour usage parentérale coûte

15.444,00 DH. Le coût du traitement annuel est estimé donc de 61.776,00DH.

Malgré le prix élevé du rituximab, le traitement annuel reste moins coûteux que celui des anti-TNF α , à savoir qu'un traitement par l'infliximab nécessite l'utilisation de 10 à 16 ampoules/an à 8573,60 DH l'ampoule, le coût annuel est alors de 85.736,00 à 137177,9 DH. Donc le rituximab est relativement moins coûteux mais reste très lourd pour le contexte marocain.

Au cours d'une étude réalisée en France par Robert et al.(98) sur l'impact budgétaire du rituximab utilisé après échec d'un ou plusieurs agents anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le coût médical direct du traitement par rituximab se monte à près de 11444 euros par patient et par ans, ce coût est inférieur de 31% à celui d'un traitement anti TNF α utilisé en deuxième ligne de biothérapie.

c. L'abatacept et le tocilizumab :

Ils ont montré chacun une bonne efficacité chez les patients en échec d'un ou plusieurs anti-TNF α ou même en première intention. Il n'y a pas à ce jour d'étude permettant de recommander plus l'une ou l'autre de ces deux molécules, dont le mécanisme d'action diverge par cible thérapeutique. Pour l'abatacept l'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrice de l'antigène : la reconnaissance d'un antigène spécifique par le TCR, récepteur du lymphocyte T, qui sera le 1^{er} signal, et un second signal de costimulation.

L'une des principales voies de co-stimulation passe par la liaison des

molécules CD80 et CD86 à la surface des CPA, via le récepteur CD28 exprimé sur les

60

lymphocytes T qui sera ici le deuxième signal nécessaire. L'abatacept inhibe

sélectivement ce second signal de co-stimulation en se liant spécifiquement aux CD80

et CD86 du LT (99).

Le tocilizumab agit aussi sur l'inflammation de la PR, en tant qu'AC anti

récepteur de l'IL6, il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et

membranaires de l'IL6. Il inhibe ainsi la transmission du signal médié par ces

récepteurs (100).

Le bilan pré-thérapeutique pour ces deux molécules est sensiblement le même

que pour les anti-TNF α , on s'attachera toutefois à rechercher plus particulièrement

une infection au VIH dans le cas de l'abatacept et un antécédent de diverticulite dans

le cas de tocilizumab .

61

L'efficacité du traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Notre étude a inclus les patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde au service de médecine interne CHU TLEMCEM.

Le diagnostic a été retenu selon les critères ACR 1987 ou ACR/EULAR

L'évaluation de l'efficacité est mesurée par le DAS28 qui correspond à la différence entre DAS28 initial et DAS28 après traitement.

Tableau: Réponse thérapeutique selon l'EULAR

<i>Activité de la PR</i>	<i>DAS28 ≥ 1,2</i>	<i>0,6 < DAS28 < 1,2</i>	<i>DAS28 ≤ 0,6</i>
Faible (DAS28 ≤ 3,2)	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
Modérée (3,2 < DAS ≤ 5,1)	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
Forte (DAS28 > 5,1)	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

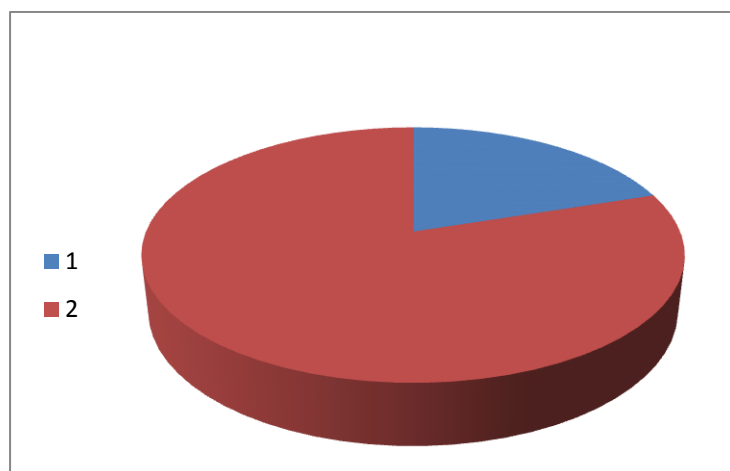
A. Etude descriptive de la population étudiée :

Dans notre étude on a inclus 10 personnes présentant une PR.

a) Répartition selon le sexes :

la population étudiées se composait en majorité des femmes 08F/2H

1.H 2.F



1 :H 2:F

Graphique 1 : répartition des patients selon le sexe

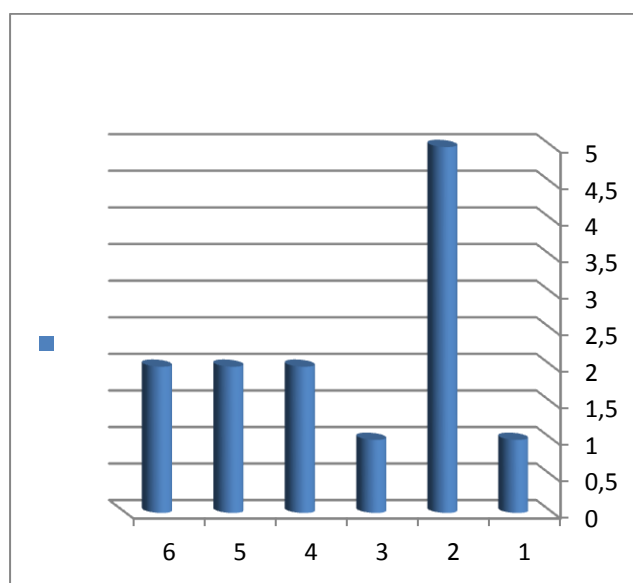
b) *Repartition selon l'âge :*

L'âge moyen de la population était 51.

2. Les Antecedents des patients:

nous avons pu déterminer les ATCD des patients, HTA et le diabète sont les ATCD les plus présents dans notre population d études:

Maladie auto immune	HTA	AVC	DIABETE	DYSLIPIDEMIE	TABAC
1	5	1	2	2	2

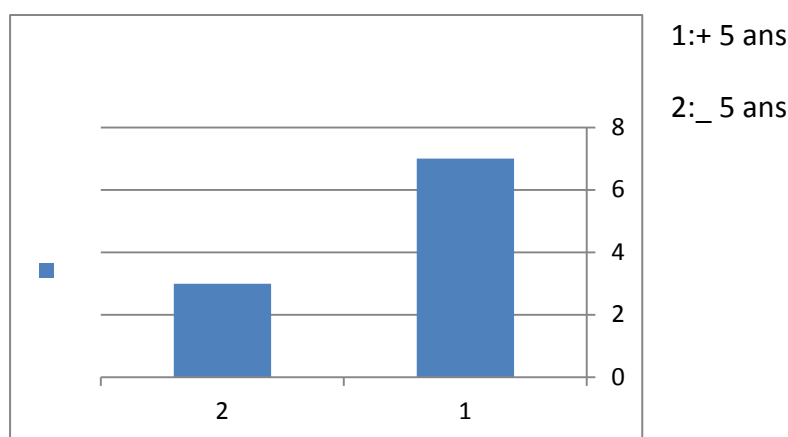


Graphique4 : Repartition des patients selon les différents ATCD

3. Caractéristique de la PR avant le traitements:

La durée moyenne d evolution est de 12.3

La majorité des patients ont une PR plus de 5 ans



Graphique 5: Répartition des patients selon la durée d evolution

b. Evaluation de l'activité de la PR :

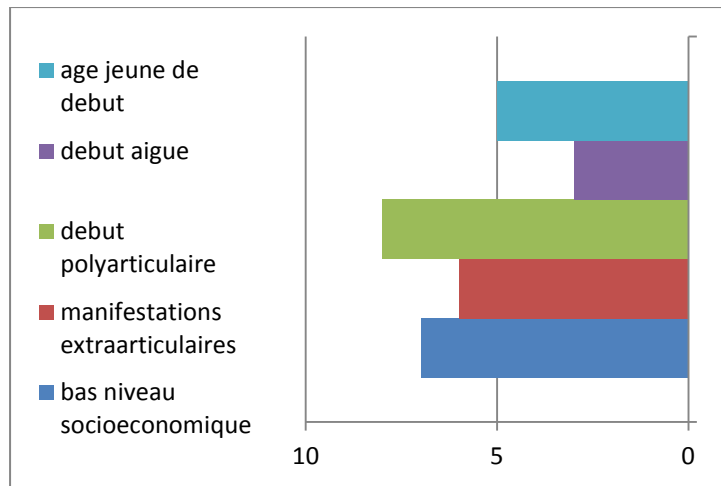
tout les patients presentaient une PR active avant traitement ,un score DAS28 était de 4,9

La sévérité de la maladie :

Les critères cliniques de la sévérité :

Les patients avec un âge jeune de début était au nombre de 5,un début aigue était noté chez 3 patients. par un syndrome polyarthriculaire chez 8 patients ,les patients avec des manifestations extra articulaires étaient présentés chez 6patients .les patients de bas niveau socio économique représentaient 7patients

En conclusion le début poly articulaire et le bas niveau socio économique sont les critères cliniques de sévérité les plus répandus.



graphique 7:repartition des patients selon critères Clinique de severité de PR

b.2 Critères biologiques de sévérité de la PR :

un syndrome inflammatoires important chez 5 personnes

les patients avec un FR + representaient 7 personnes

des anticorps anti CCP positifs chez 2 personnes

le traitements :

Dans notre etudes 4 personnes recevaient la corticotherapie

Les patients sous metotrexate au nombre de 5

SLZ :2 PERSONNES

PLAQUENIL:2 personnes

ARAVA :1 personne

EVALUATION DU DAS28 APRES TRAITEMENT:

On observe don une diminution rapide du DAS28

Dans notre étude, on observe une efficacité clinique et biologique, qui se traduit par une diminution des paramètres clinique (RM, NAD, NAG)

et biologiques(VS, CRP), et une amélioration significatif du DAS28 avec un taux de patients en rémission etait de 7 personnes