

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEM
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
TITRE : RITUXIMAB DANS LA POLYARTHRITE RHOMATOÏDE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 JUIN 2012

PAR
ABABOU HADJER
DAFFI SOUMIA

Encadreur :

Dr. N.KARA ZAITRI assistant en médecine physique et réadaptation

Jury :

Président : Pr. BENMANSOUR Chef de service de rééducation

Examineurs :

Dr. N. CHAABNI Maitre assistante en épidémiologie

Dr. B. BENABADJI Chef de service de microbiologie

Dr. H.BENAMARA Maitre de conférences en pharmacie galénique

REMERCIEMENT

A notre encadreur

Mr kara Zaitri Nabil,

Médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation, pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet, pour tes précieux conseils et ta disponibilité. Pour ton enseignement et ta gentillesse que nous avons pu apprécier pendant cette année passé à service de rééducation et qui continua pendant la préparation de notre thèse. Nous tenons à te témoigner nos plus profonds respects.

A notre président de thèse

Professeur Benmansour :

Chef service de rééducation CHU Tlemcen pour avoir accepté de présider mon jury, pour votre accompagnement au cours de cette année d'internat, nous tenons à vous adresser nos plus vifs remerciements.

Aux membres de notre jury

Madame chaabni, maitre assistant en épidémiologie pour avoir accepté de participer au jury de thèse nous tenons à te remercier pour ta gentillesse.

Monsieur Banabadji, chef service de la microbiologie pour nous avoir fait l'honneur d'examiner ce travail. Nous tenons à vous remercier d'accepter l'invitation.

Monsieur Benamara, maitre de conférence en pharmacie galénique, pour avoir accepté de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements.

Nous remercions également le **Docteur chérif Imane** pour l'apport de documents et son soutien

DEDICACE

A ma famille, mes parents auxquels je dédie ce travail pour m'avoir permis de faire des études et m'avoir soutenu jusqu'à ce jour. Merci

A ma sœur Amina

Pour ta disponibilité et ton aide que tu m'as apporté au cours de mon étude, pour tous les bons moments passés tous les deux et ceux à venir. Merci.

A mon frère Salah eddine et ma petite sœur Rofaida

A mes amis

Malika, Hadjer, Khadidja, Nadjat, Merci à tous

A tous nos collègues internes pour la gentillesse dont ils firent preuve et les conseils qu'ils ont pu nous apporter dans les bons comme dans les mauvais moments nous les remercions sincèrement.

Daffi Soumia

DEDICACE

A mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour ce que vous avez fait pour moi depuis toujours. Vous m'avez fait confiance et permis de faire des études supérieures, pour cela j'espère ne jamais vous décevoir. Merci pour votre soutien, je vous suis extrêmement reconnaissante de m'avoir permis d'accomplir mes projets jusqu'à présent. Puisse ce travail être le témoignage de ma reconnaissance et de l'amour que je vous porte.

A ma sœur, khadidja et mon Père, Abdalmelek,

Avec tout l'amour que je porte pour ma sœur unique.

Merci pour ton soutien depuis toujours et mon frère que je t'aime

A mon fiancé Djafer et leur famille

Pour tous les moments de joie

A toute ma famille, grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines,

Zahra, amina ; abdelmolla ; fatiha ; hafsa, fatima, Ikhlas, Zohra, yousef

A mes amis Amina, malika, Soumia, Khadija,

Merci pour votre soutien sans faille durant toutes ces années et tous les moments de joie que nous avons pu passer et ceux à venir. Merci pour tout ce que vous m'apporté. Soyez assurés de toute mon affection.

A mes collègues

Les internes de 6^{eme} année pharmacie

A tous ceux que j'ai oublié de citer ici,

Qu'il puisse me pardonner.

ABABOU Hadjer

Table des matières

INTRODUCTION	6
RAPPEL SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	1
I-DEFINITION :.....	1
II-EPIDEMIOLOGIE :	9
III-MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE :	10
a-Facteur de risque :	3
Le terrain génétique :.....	3
Hormonaux :.....	3
Environnementaux :.....	3
Tabagisme :.....	3
b-Immunopathologie :	4
1) phase de déclenchement de la maladie :.....	4
2) phase d'inflammation de la synoviale :.....	5
3) phase de destruction articulaire :.....	5
IV-CLINIQUE :.....	7
A- La polyarthrite rhumatoïde au début	7
1-Signes cliniques.....	7
2-Signes radiologiques :	7
3-Signes biologiques :	14
B-La polyarthrite rhumatoïde à un stade avéré.....	15
1-signes cliniques	15
2-Signes radiologiques	16
3-Signes biologiques :	16
4-Signes histologiques :.....	17
C-la polyarthrite rhumatoïde à un stade séquellaire :	17

D-les manifestations extra-articulaires :	17
1-les signes généraux.....	17
2-Les nodules rhumatoïdes :	17
3-les adénopathies et la splénomégalie :	17
4-le syndrome sec :	18
5-Les manifestations pleuro-pulmonaires :	18
6-les manifestations cardiaques :	18
7-Vascularité rhumatoïde :	18
8-Autres manifestations extra-articulaires :	18
V-BIOLOGIE	19
1-biologie non spécifique :	19
2-liquide synovial	19
3-le facteur rhumatoïde :	19
4-Les anti-fillagrines :	19
5-La valeur diagnostique de ces anticorps :	20
VI-EVOLUTION, PRONOSTIC :	21
1-Evolution de la PR :	21
2-Pronostic :	21
VII-EVALUATION DE LA PR.....	22
1-Evaluation de l'activité de la maladie	22
1-1Critères ACR :	22
1-2 le DAS :	226
1-3 SDAI :	24
2- évaluation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie :	25
-HAQ	25
3-Évaluation des dégâts structuraux.	26
VIII-TRAITEMENT :	27
1-Traitement symptomatique :	27
1-1) Règles d'hygiène de vie :	27

1-2) Traitement médicamenteux :.....	27
a) Les antalgiques.....	27
b) les anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS) :.....	27
c) les corticostéroïdes :	28
2- Traitements de fond :.....	28
2-1) Traitement de fond classique :	28
a) methotrèxate:	28
b) Le léflunomide	29
c) La sulfasalazine	29
d) Les antipaludéens de synthèse (APS).....	29
e) les sels d'or :	29
f) La D-pénicillamine et la tiopronine :	29
g) Minocycline.....	30
h) La ciclosporine :	30
i) Autres médicaments immunosuppresseurs :	30
2-2) Nouveaux traitements :	31
a) les inhibiteurs du TNF α :	31
a-1) L'infliximab :	31
a-2) L'étanercept :	32
a-3) L'adalimumab :	32
a-4) Le CDP870 et le golimumab :	32
b) L'abatacept :	32
c) L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 :	33
d) Les anti- lymphocytes:	34
d-1) Le Rituximab (mabthera):.....	34
1) Définition:	34
2) Historique :	35
3) Molécule CD20 : la cible.....	35
4-Mécanisme d'action:.....	36

5-Des études sur Rituximab :.....	39
6-Etudes pharmacologique :	40
a)Noms commerciaux.....	40
a)Présentation du médicament.....	40
c-Contre indication d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde:.....	41
d) conservation :	41
e)Reconstitution.....	41
f) Incompatibilité:	41
j)-Administration :	42
h-La posologie	42
i-Pharmacocinétique	42
g-Les effets indésirables :	43
7-Cout du traitement par le Rituximab :.....	36
d-2) les autre anti-CD4 :	44
1-tositumomab :	44
2-L'ibritumomab :	44
La partie pratique.....	45
1) INTRODUCTION :	46
2) OBJECTIFS :	46
3) METHODOLOGIE.....	46
a-Population d'étude :.....	47
a-1)Critères d'inclusion.....	40
a-2) Critères de non inclusion.....	40
b-Recueil des données	40
c-Critères de jugement :	41
4) RESULTATS :	42
1. Caractéristiques des patients.....	42
Âge :	42
Genre :	43

-ancienneté de la maladie :.....	44
Les antécédents personnels :.....	45
Antécédent familial.....	46
Le facteur rhumatoïde :.....	47
La protéine C-réactive :.....	46
Traitement de fond.....	48
Réponse au traitement	57
DAS :	49
HAQ	58
HAQ en fonction de FR.....	59
Réduction de HAQ en fonction d'âge	60
DISCUSSION.....	61
CONCLUSION	59
REFERENCES	61

ABREVIATIONS

PR	: polyarthrite rhumatoïde
FR	: facteur rhumatoïde
Anti-CCP	: anti-peptides cycliques citrullinés
MTX	: méthotrexate
CTX	: cyclophosphamide
LT	: lymphocyte T
LB	: lymphocyte B
Ac	: anticorps
Ag	: antigène
Ig	: immunoglobuline
VS	: vitesse de sédimentation
CRP	: protéine-C réactive
PNN	: polynucléaires neutrophiles
MCP	: métacarpophalangiennes
IPD	: interphalangiennes distales
IPP	: interphalangiennes proximales
RX	: radiographie
LLC	: leucémie lymphoïde chronique

IL : interleukine

SC : sous-cutané

IM : intramusculaire

IV : intraveineux

EULAR : European League Against Rheumatism

FDA : l'administration américaine de la sécurité alimentaire et pharmaceutique

ACR : Collège Américain de Rhumatologie

ARA : Association Américaine de Rhumatologie

DAS : Disease Activity Score

HAQ : Health Assessment Questionnaire

EVA : Echelle Visuelle Analogique

DANCER : Dose-Ranging Assesment International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis

REFLEX : Randomised Evaluation of Long-term Efficacy Rituximab in Rheumatoid Arthritis

CDC : cytotoxicité complément-dépendante

ADCC : cytotoxicité cellulaire Ac dépendante

DMARD : disease-modifying antirheumatic drug

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde, encore appelé, PR, est un rhumatisme inflammatoire chronique entraînant une inflammation de la synoviale évoluant par poussées vers la déformation et la destruction des articulations atteintes. ⁽¹⁾

La pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est encore incomplètement comprise. Elle concerne de complexes interactions entre les lymphocytes B et T, les macrophages, les synoviocytes (fibroblastes-like) et voit la participation de nombreuses cytokines ⁽²⁾. Depuis quelques années se sont développées plusieurs thérapeutiques ciblant de façons spécifiques telles ou tel acteur de ce réseau complexe avec plus ou moins de bons résultats. Le succès retentissant des anti-TNF α a réussi à imposer ces traitements dénommés « biothérapie » dans la stratégie thérapeutique de la maladie

Cependant, les essais cliniques et l'expérience pratique ont montré qu'une proportion non négligeable de patients ne répond pas à ces traitements ou échappe après un succès initial. Ajouté à cela les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits notamment la résurgence de la tuberculose qui peut constituer un sérieux problème lors de leur prescription notamment dans un pays d'endémie tuberculeuse comme le notre. Pour toutes ces raisons, la recherche continue et les cibles potentielles et les candidats pour les bloquer ne cessent de se développer. Actuellement, on peut les diviser en deux grands groupes : les traitements ciblant les cellules immunitaires et les traitements ciblant des cytokines. Parmi les premiers, les traitements ciblant le lymphocyte T n'ont pas encore donné, pour l'instant, de résultats intéressants alors que les traitements ciblant le lymphocyte B (LB) ont donné des résultats très prometteurs. ⁽³⁾

Parmi les immunothérapies utilisés dans le traitement de polyarthrites rhumatoïdes on retrouve le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour CD20 humain .Jusqu'a présent il a été principalement utilisé dans le traitement des lymphomes B ou son efficacité et sa bonne tolérance ont constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Depuis peu, l'idée de l'utiliser dans le traitement des maladies auto-immunes et en particulier la PR fait son chemin. ⁽⁴⁾

Notre travaille concerne une étude concernant la place rituximab de dans le traitement de polyarthrite rhumatoïde.

RAPPEL SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I-DEFINITION :

La première description de la polyarthrite rhumatoïde est celle du Français Auguste Landré-Beauvais en 1800 dans sa thèse, sous la dénomination de « goutte asthénique primitive » qu'il différencie de la goutte et du rhumatisme articulaire aigu. En 1853, Charcot effectue une description clinique détaillée dans sa thèse sur le rhumatisme articulaire progressif. En 1858, Sir AB Garrod utilise pour la première fois le terme de rheumatoid arthritis ⁽⁵⁾

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, elle appartient au groupe des connectivites autre fois appelée « polyarthrite chronique évolutive » ⁽⁷⁾

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. Elle fait partie du groupe des maladies auto-immunes.

Il s'agit d'une part d'un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées, susceptibles d'entraîner des lésions articulaires parfois graves et engendre souvent un handicap important altérant la qualité de vie, d'autre part d'une maladie systémique, véritable connectivite, entraînant des manifestations extra-articulaires susceptibles de compromettre le pronostic vital ⁽⁵⁾.

PR active

L'activité de la PR s'évalue habituellement en utilisant le DAS 28

PR sévère

Une PR sévère se définit par l'existence d'un handicap fonctionnel mesuré par le HAQ ($\geq 0,5$), ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, ou par l'existence de manifestations systémiques. Un seul critère suffit.

PR évolutive

Une PR évolutive se définit comme une PR active ou avec une progression structurale ou fonctionnelle dans le temps.

PR grave

Une PR grave est une PR sévère ou justifiant pour son contrôle un traitement de fond continu. ⁽⁶⁾

II-EPIDEMIOLOGIE :

La PR est présent dans le monde entier. Sa prévalence est classiquement estimée à 1 % de la population adulte. Il y a de grandes variations en fonction des pays et des ethnies.

- Europe du Nord et Amérique du Nord : 0,8 %
- Asie : 0,3 à 0,8 %
- Afrique : dans certaines ethnies sud-africaines, la PR est particulièrement fréquente (3,3 %) mais ceci est uniquement en milieu urbain, alors qu'elle est exceptionnelle en milieu rurale (0,87 %). Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important comme les indiens Chipewa (5,3 %), Yakima (6 %), Pima (5,3 %) (8).
- En Algérie, 0,7 à 1% de la population algérienne, soit près de 300 000 personnes, sont affectées, cette maladie touchant deux fois plus de femmes que d'homme (9)

La PR peut survenir à tout âge, plus particulièrement entre 40 et 70 ans, avec une prédominance féminine (sex-ratio 2,5 /1). On ne retrouve pas d'association entre la PR et le niveau socio-économique. La PR est deux à trois fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints, sa concordance chez les jumeaux monozygotes est de 15 à 30 % et chez les jumeaux dizygotes de 5 à 10 % (7).

III-MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE :

a-Facteur de risque :

Bien que l'origine de la maladie reste inconnue, les connaissances de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont progressé de manière importante au cours des dernières années. Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie, notamment des facteurs environnementaux, un terrain génétique prédisposé et des facteurs hormonaux. Ces facteurs réunis activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale. ⁽¹⁰⁾

Le terrain génétique :

Il est surtout connu au travers des Antigènes d'histocompatibilité portés par les patients. Ces patients sont porteurs Ag HLA DR4 ou DR1. Il s'agit d'Ag HLA de la classe II qui participe à la réaction immune en possédant une fonction de présentation des Ag au LT

Hormonaux :

Des études ont montré une hypoandrogénierelative chez la femme mais aussi chez les hommes, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas. ⁽¹⁰⁾

En relation avec le SNC :

C'est le choc psychoaffectif

Environnementaux :

Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens(E.coli) et mycobactériens ont été incriminés dans le déclenchement de la PR

Tabagisme :

Le tabagisme est connu pour être associé à la production de facteur rhumatoïde, donc augmente le risque de développer une PR. ⁽¹¹⁾

Rappel sur la PR

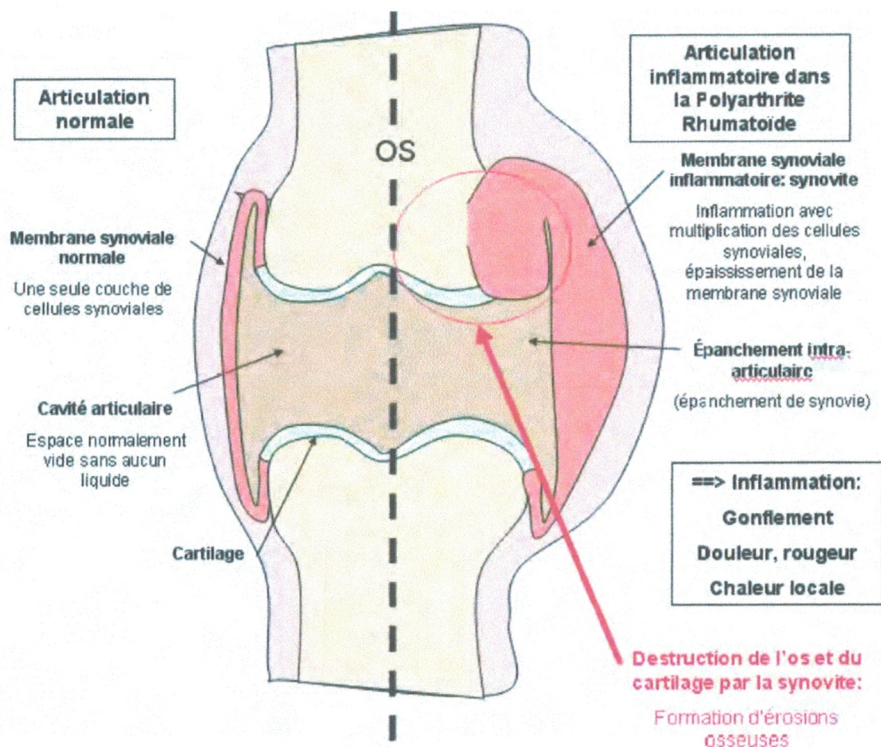


Figure 01 : Comparaison d'une articulation saine et d'une articulation atteinte de PR⁽¹²⁾

b-Immunopathologie :

Le processus immunopathologique de la polyarthrite rhumatoïde reste à éclaircir, cependant on peut schématiquement le définir en trois phases.⁽¹¹⁾

1) phase de déclenchement de la maladie :

Phase d'initiation avec migration cellulaire synoviale. C'est une phase non spécifique, dépendante de divers facteurs (hormonaux, génétiques, environnementaux) et qui correspond 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.

2) phase d'inflammation de la synoviale :

Elle comporte une inflammation synoviale, un recrutement cellulaire et le développement d'une synovite subaiguë. C'est une phase évocatrice du rhumatisme inflammatoire chronique mais non spécifique.

Rappel sur la PR

3) phase de destruction articulaire :

Elle est la conséquence de la prolifération pseudo tumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose et de l'action des cytokines. Elle comporte une angiogénèse importante, des contacts cellulaires, une prolifération synoviale, 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 polyarthrite rhumatoïde mais de révélation tardive. (13)

Ces 4 types de mécanismes causent la destruction articulaire

-mécanisme enzymatique non spécifique par production d'enzymes protéolytiques (métalloprotéases.collagénase

-mécanismes immunologiques à médiation humorale avec production de facteurs rhumatoïdes (FR) (immunoglobulines anti-IgG) ; d'anticorps (AC) anti-peptides citrulinés (anti-CCP)

-mécanismes immunologiques à médiation cellulaire avec hyperactivité des lymphocytes TCD4+

- mécanismes faisant intervenir diverses cytokines en particuliers IL-1, TNF α et IL-6 par leurs actions sur l'inflammation et la production d'enzymes proteolytiques (collagénase, stromélysines), IL-8 par son action sur les polynucléaires neutrophiles.ils existent dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire comme le TNF α , IL-1 et IL-6 représentées en excès et les cytokines à action anti-inflammatoire représentées par l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1, qui sont présents en quantité insuffisante ne peuvent bloquer l'action des premiers. (14)

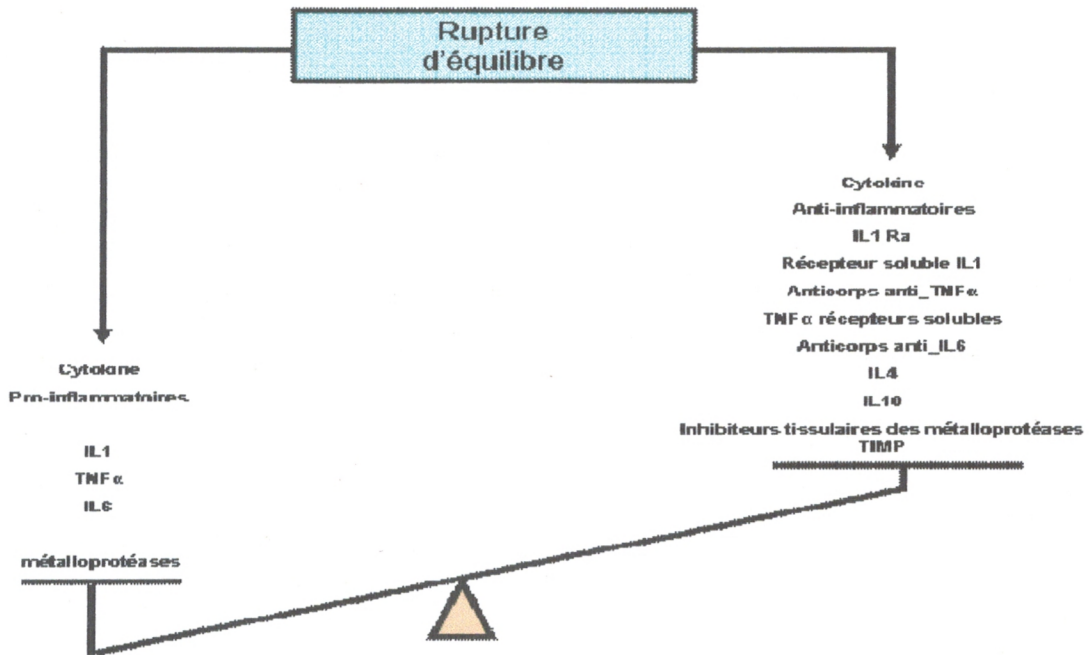


Figure 02: rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires. ⁽¹⁴⁾

Rappel sur la PR

IV-CLINIQUE :

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 poussée permettant de décrire des formes de début, des formes avérées et des formes anciennes et séculaires. ⁽¹⁵⁾

A- La polyarthrite rhumatoïde au début

1-Signes cliniques

Au cours de la PR, les lésions articulaires destructrices sont le plus souvent symétriques. La symétrie est habituellement considérée comme un signe caractéristique de la maladie.

Ses localisations sont les mains et les pieds, mais elle respecte les articulations interphalangiennes distales (IPD). Les atteintes siègent aux poignets. Aux métacarpo-phalangiennes (MCP) et aux inter-phalangiennes proximales (IPP), mais aussi aux avant-pieds où elles prédominent aux métatarso-phalangiennes (MTP). Les douleurs ont un caractère inflammatoire, avec recrudescence dans la deuxième moitié de la nuit. Elles s'accompagnent d'un enraidissement matinal plus ou moins prolongé. L'arthrite des IPP cause un gonflement des doigts en fuseau. Au niveau des mains, l'atteinte prédomine souvent aux deuxième et troisième MCP, et aux quatrième et cinquième MTP.

Aux arthrites, sont souvent associées des ténosynovites des tendons extenseurs, du tendon du cubital postérieur ou des fléchisseurs des doigts, des tendons des péroniers, du jambier antérieur ou postérieur. Ces ténosynovites peuvent être inaugurales et responsables de syndromes canaux : syndrome du canal carpien ou du tunnel tarsien. ⁽¹⁶⁾

2-Signes radiologiques :

Les radiographies ne peuvent être une aide au diagnostic précoce de PR, que si les destructions surviennent tôt dans la maladie. Les érosions sur les radiographies des mains et des avant-pieds semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande reste non spécifique.

3-Signes biologiques :

C'est à ce stade de début que le bilan biologique est le plus important. Il faut parfois savoir le répéter. Son but est de :

- Confirmer un diagnostic de PR, déjà évoqué sur les données de l'examen clinique.
- Éliminer d'autres étiologies de rhumatisme inflammatoire.

Rappel sur la PR

-Evaluer l'évolutivité et rechercher des éléments du pronostic.

Au début, il existe, dans 80% des cas, un syndrome inflammatoire non spécifique. Les FR peuvent être présents de façon précoce. Ces signes biologiques seront décrits au chapitre suivant⁽¹⁶⁾

B-La polyarthrite rhumatoïde à un stade avéré

1-signes cliniques

Les douleurs ont un rythme dit inflammatoire avec un dérouillage matinal supérieur à 30 min et des exacerbations nocturnes. L'affection évolue sur un mode chronique avec des périodes de poussées au cours desquelles l'ensemble des articulations ont tendance à gonfler et s'enraidir. Ces phases durent quelques semaines.

Lorsque l'inflammation régresse, les articulations peuvent devenir instables et se déformer sous l'action des muscles ce qui aboutit parfois à des déviations articulaires.

C'est le stade où coexistent des signes inflammatoires (arthrites et téno-synovites) et des déformations articulaires. Les mains sont touchées dans 90% des cas. ⁽¹⁶⁾

1-1-Atteinte des doigts ⁽¹⁶⁾

Ils sont le siège des déformations caractéristiques de la maladie :

- coupe de vent cubital :
- tuméfaction des deuxièmes et troisièmes MCP :
- déformation en col de cygne, en boutonnière, ou en maillet ;
- pouce en Z ;
- atrophie des muscles interosseux.

1-2-Atteinte du poignet :

L'atteinte du poignet dans la PR est fréquente au début et peut s'intégrer dans le mode de présentation de la maladie le plus souvent observé, (70%) sous forme d'une oligoarthrite distale d'apparition progressive intéressent une ou plusieurs articulations MTP (surtout le deuxième ou le troisième) ou IPP et le poignet. En dehors des formes bénignes qui peuvent demeurer en rémission prolongées, l'évolution des lésions du poignet rhumatoïde se fait le plus souvent vers une aggravation ⁽¹⁶⁾

1-3-atteinte des avant-pieds :

Aussi fréquente que celle de la main mais souvent plus précoce, l'atteinte des avant-pieds est à l'origine de douleur et d'handicap ⁽¹⁶⁾

1-4-Atteinte de l'arrière-pied :

L'atteinte de la voûte plantaire est responsable d'un pied plat valgus ((inflammatoire)). ⁽¹⁶⁾

Rappel sur la PR

1-5-Atteinte du genou :

L'atteinte est souvent précoce, de type hydarthrodiale (avec épanchement). La déformation peut se faire en flexum, à l'origine d'un retentissement fonctionnel très invalidant.

1-6-Atteinte de la hanche :

Elle est habituellement tardive et peu fréquente au cours de l'évolution de la maladie.

1-7-Atteinte de l'épaule :

La particularité de l'épaule rhumatoïde réside dans la difficulté à affirmer cliniquement son caractère inflammatoire. En effet, les douleurs d'épaule sont souvent mal systématisées, le gonflement articulaire est rarement visible à l'examen en dehors d'une arthrite importante

1-8-Atteinte coude :

Fréquente, elle se traduit par une perte l'extention. synovite et hydarthrose peuvent être responsable d'une compression neurologique de voisinage : compression du nerf cubital au coude.

1-9-Atteinte du rachis cervical :

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale représente la principale localisation rachidienne responsable de cervicalgie d'horaire inflammatoire

2-Signes radiologiques

C'est à ce stade que les signes radiologiques sont les plus caractéristiques.

Ils associent :

-Une déminéralisation osseuse épiphysaire.

-Un pincement articulaire global (par atteinte globale du cartilage)

-Des érosions osseuses et des géodes sous-chondrales (à la jonction de la membrane synoviale et de l'os par action destructrice du pannus rumatoide .

-Des déformations articulaires (subluxation et luxation) par atteinte ténosynoviale.

A un stade avancé de destruction, il y a disparition de l'interligne articulaire, l'évolution pouvant se faire vers le synostose (carpité fusionnante,tarsite fusionnante).

3-Signes biologiques :

C'est le période au cours de laquelle sont associées un syndrome inflammatoire et des signes du syndrome dysimmunitaire, dominés par la présence de FR.

4-Signes histologiques :

C'est à ce stade que la synovite rhumatoïde est histologiquement caractéristique avec une multiplication des cellules bordantes (synoviocytes), des dépôts de fibrine en surface, une

Rappel sur la PR

nécrose fibrinoïde en profondeur. Des infiltrats lympho-plasmocytaires prenant une organisation nodulaire, à la manière d'un organe lymphoïde. Le manque de spécificité de ces signes ne permet malheureusement pas de faire de l'examen histologique un élément diagnostique certain. ⁽¹⁶⁾

C-la polyarthrite rhumatoïde à un stade séquellaire :

C'est le devenir de la maladie après plusieurs années évolutives.

-Les signes cliniques associent des douleurs inflammatoires et des douleurs mécaniques, secondaires à la destruction articulaire. Les synovites sont plus rares.

-Le syndrome biologique inflammatoire est souvent réduit, voir absent. La PR est éteint. Les signes histologiques synoviaux perdent leurs caractéristiques

-Les traitements de fond sont souvent inefficaces à ce stade.

D-les manifestations extra-articulaires :

1-les signes généraux

Ils surviennent surtout au début : asthénie et fébricule qui est plus rare

2-Les nodules rhumatoïdes :

Ils représentent la manifestation extra-articulaire la plus fréquente de la maladie.

Ce sont des tuméfactions sous-cutanées mobiles ou plus rarement adhérentes uniques arrondies ou polylobées, siégeant électivement à la face postérieure de l'avant-bras et du coude. Ils sont très caractéristiques de la PR mais non absolument spécifiques⁽¹⁷⁾

3-les adénopathies et la splénomégalie :

Les adénopathies sont présentes dans 30% des cas. Histologiquement, elles correspondent à des adénopathie dysimmunitaires sans signe de malignité (respect des structures ganglionnaires normales). Une splénomégalie est exceptionnellement rencontrée au cours de la PR. Associée à une leucopénie et à des ulcères de jambe, elle définit alors le syndrome de Felty (rare : moins de 1% de l'ensemble des PR).⁽¹⁶⁾

4-le syndrome sec :

C'est l'association de la PR à un syndrome de Gougerot-Sjogren qui est dit alors secondaire.

5-Les manifestations pleuro-pulmonaires :

-La pleurésie exsudative

-Fibreuse pulmonaire fréquent

Rappel sur la PR

6-les manifestations cardiaques :

Au cours de la PR l'atteinte cardiaque n'est pas exceptionnelle et peut intéresser les trois tuniques du cœur notamment le péricarde

7-Vascularité rhumatoïde :

Bien que rare, une vascularité peut être observée au cours de la PR il s'agit essentiellement d'une vascularité touchant les petits vaisseaux

8-Autres manifestations extra-articulaires :

-syndrome de Raynaud (5à10% des cas)

-Amylose secondaire : complication tardive des PR très inflammatoires.

Manifestations oculaires exceptionnelles : sclérite et scléromalacie perforante.

V-BIOLOGIE

1-biologie non spécifique :

On retrouve volontiers, en phase de poussée de la maladie, un syndrome inflammatoire non spécifique. L'hémogramme objective une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

2-liquide synovial

Il va être le siège d'une activation cellulaire importante impliquant les macrophages, leucocytes, cellules endothéliales et plasmocytes. Des facteurs endogènes, qu'ils soient solubles ou membranaires, seront sécrétés: le TNF- α et IL-1⁽¹⁸⁾

3-le facteur rhumatoïde :

Les FR sont des auto-anticorps de type IgM le plus souvent, ayant une activité anticorps dirigée contre les IgG humaines ou animales.

Les FR ne sont pas spécifiques de la maladie, ils sont présents dans le sérum de seulement 80% des patients ayant une PR. Ils sont généralement absents au début de la maladie et peuvent aussi apparaître au cours de certaines maladies infectieuses ou inflammatoires.

Ils sont mis en évidence par réaction de Waaler-Rose (positivité au-delà de 1/30) ou réaction de Latex (positivité au-delà de 1/80). 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⁽¹⁹⁾

4-Les anti-fillagrines :

Décrits plus récemment, les anticorps anti-fillagrines, les Ac antikératine (AKA) et anti-périnucléaire (APN), constituent des marqueurs biologiques de la PR plus spécifiques que les FR et peuvent être présents à un stade précoce de la maladie. Des Ac anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) de la fillagrine, ont été développés par Elisa et ont présenté une sensibilité supérieure à celle des AKA avec une performance voisine de celle des APN. Il existe deux types d'Ac anti-CCP : anti-CCP1 et anti-CCP2. 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 anti-CCP2. Les auteurs concluent sur l'intérêt de douleurs polyarticulaires ou la notion de dérouillage matinal. Ces éléments sont susceptibles d'identifier les sujets développant une polyarthrite débutante et devant ainsi faire l'objet d'une prise en charge rhumatologique spécialisée rapide.⁽¹⁵⁾

Rappel sur la PR

5-La valeur diagnostique de ces anticorps :

La valeur diagnostique de ces populations d'Ac a été déterminée à partir d'études longitudinales prospectives portant sur des malades ayant un rhumatisme périphérique débutant. Il en ressort que :

-Les FR sont des marqueurs utiles au diagnostic de PR en raison d'un bon compromis sensibilité (50-60%) spécificité (85-90%).

-les anti-CCP citrullinées ont une spécificité supérieure(95-98%) à celle des FR mais ne sont pas pathognomiques de la PR

-la positivité conjointe des FR et des anti-CCP 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 combinaison FR plus Ac anti-CCP, d'autres combinaisons pourraient contribuer au diagnostic de PR comme celle des différents iso-types IgM, IgA, IgG des FR. Ainsi, face à une arthrite débutante, la positivité conjointe de différentes populations d'auto-Ac apparait pertinente pour établir un diagnostic de PR⁽¹⁹⁾

VI-EVOLUTION, PRONOSTIC :

1-Evolution de la PR :

La PR est une maladie fréquente et potentiellement sévère. Près de la moitié des patients ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution, et toutes les études sont concordantes pour montrer que la PR réduit de plusieurs années l'espérance de vie des patients. Cependant, il s'agit d'une maladie très hétérogène avec une évolution extrêmement variable d'un patient à un autre. Il existe des formes sévères avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides sources d'un handicap fonctionnel important.

A l'opposé, il existe des PR bénignes entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle et peu ou pas de lésions radiographiques et de déformations (PR peu étendues ne touchant que quelques articulations, souvent les MCP).⁽²⁰⁾

2-Pronostic :

L'identification de marqueurs pronostiques dans la PR serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de dépister plus facilement les formes à fort potentiel évolutif. Ceci lui permettrait également de mieux gérer les formes de PR a priori plus bénignes, en évitant les traitements potentiellement les plus toxiques et en diminuant ainsi le risque iatrogène.

Parmi les facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire, on peut citer :

-Sur le plan clinique : le début à un âge jeune, l'atteinte polyarticulaire d'emblée, la durée d'évolution au-delà de trois mois, le handicap fonctionnel initial reflété par le HAQ et la présence au départ des critères ACR de PR.

-Sur le plan biologique : on trouve l'importance du syndrome inflammatoire (VS et surtout CRP), la forte positivité du FR et la présence des Ac anti-CCP, en particulier les anti-CCP2⁽³³⁾.

-Sur le plan génétique : la présence des Ag HLA DR4.

-Sur le plan radiologique : la présence d'érosions précoces à l'échographie et surtout à l'IRM⁽¹⁹⁾

Enfin, Visser et al⁽³⁴⁾ a proposé récemment un score composite (score de Leiden) qui comporte en fait deux scores, l'un permettant de prédire l'évolution vers la chronicité, l'autre les érosions articulaires. Ce score est calculé sur un certain nombre de critères cliniques, biologiques et radiologiques.

VII-EVALUATION DE LA PR

L'évaluation de la PR s'est imposée depuis quelques années, d'une utilisation dévolue aux essais cliniques (notamment avec l'avènement des biothérapies) à une utilisation dans la pratique clinique au quotidien.

1-Evaluation de l'activité de la maladie

Plusieurs outils permettent d'évaluer l'activité de la PR. Les critères ACR (20,50 et 70) et les critères FDA sont souvent utilisés dans les essais cliniques.

1-1 Critères ACR :

Les critères ACR ont été proposés en 1993 par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales et l'OMERACT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial), pour évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité de la PR. Pour les critères ACR 20, on doit avoir :

- ≥ 20 % d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses et,
 - ≥ 20 % d'amélioration du nombre de synovites,
 - ≥ 20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :
 - évaluation de la douleur par le patient (EVA).
 - appréciation globale par le patient (EVA).
 - appréciation globale par le praticien (EVA).
 - auto questionnaire évaluant le handicap fonctionnel.
 - marqueur biologique de l'inflammation.

Pour les critères ACR 50 et 70, il faut avoir respectivement 50 % et 70 % d'amélioration dans les différents items. ⁽²⁰⁾

1-2 le DAS :

a) Définition :

Le questionnaire DAS (Disease Activity Score) est un index permettant de suivre l'évolution de la maladie. Il est basé sur le nombre d'articulations tuméfiées et d'articulations douloureuses à la palpation, ainsi que sur la vitesse de sédimentation.

Ce score permet de calculer l'activité de la PR à un instant donné, de quantifier la réponse thérapeutique et d'introduire la notion de rémission ⁽²⁰⁾

Rappel sur la PR

b-Formule utilisées pour le DAS :(21)

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \sqrt{(\text{d'articulations tuméfiées})}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times \text{EVA}]$$

-Aujourd'hui le clinicien utilise une calculatrice médicale pour calculer ce score

EVA : appréciation globale de la maladie par le patient

L'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il s'agit d'une échelle visuelle analogique horizontale de 10 cm, portant la mention « Maladie inactive » à l'extrémité gauche et « maladie très active » à droite. La question à formuler au patient est : « En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant la semaine précédente sur cette échelle où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ? » ⁽²¹⁾



c-Evaluation de l'évolution de la maladie⁽²²⁾

La PR est très active lorsque le DAS 28 est $> 5,1$, modérément active si $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$, peu active lorsque le DAS28 est $\leq 3,2$ et inactive lorsque le DAS $< 2,0$.

DAS	Evaluation de la maladie
DAS < 2.0	rémission
2.0 < DAS ≤ 3.2	Faible
3.2 < DAS ≤ 5.1	modérée
DAS > 5.1	élevée

Rappel sur la PR

d-Evaluation de la réponse au traitement :⁽²³⁾

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

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

DAS actuel	Diminution du DAS		
	DAS > 1.2	DAS > 0.6 et ≤ 1.2	≤ 0.6
DAS ≤ 3.2	Bonne	Modérée	nulle
$3.2 < \text{DAS} \leq 5.1$	Modérée	modérée	nulle
DAS > 5.1	Modérée	nulle	nulle

1-3 SDAI : (22)

Le SDAI (Simple Disease Activity index) a été récemment développé. C'est la somme algébrique de 5 paramètres : le nombre d'articulations douloureuses et de synovites (28 articulations sont testées), l'évaluation globale du patient et du thérapeute sur une échelle visuelle analogique et le dosage de la CRP. Une PR est :

- très active lorsque le SDAI est > 40 ,
- modérément active lorsque le SDAI est ≥ 20 et < 40 ,
- peu active lorsque le SDAI est < 20 ,
- en rémission lorsque le SDAI < 5 .

2- évaluation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie :

-HAQ

Définition :

Le questionnaire HAQ (helth assessment questionnaire) destiné au patient pour évaluer sa capacité fonctionnelle, permet de définir les capacités du patient dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Le questionnaire ne s'intéresse pas directement à la fonction d'un organe mais aux interactions réelles du patient avec son environnement.⁽²⁵⁾

Rappel sur la PR

Détermination du HAQ :

HAQ est composé de 20 questions principales, subdivisées en tout en 8 questions sur la capacité fonctionnelle dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Chacune des questions se situe sur une échelle de 0 à 3, la difficulté ressentie par le patient :

0 = aucune difficulté

1 = quelques difficultés

2 = beaucoup de difficultés

3 = impossible

La note pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la note la plus forte obtenue parmi les 2-3 réponses aux questions du domaine (idem si donnée manquante). La notion d'une aide et/ou d'un recours à des appareils modifie la cotation qui devient au moins 2. On attribue la note 3 si la note préalable est déjà =3. L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines concernés, divisée par 8 (nombre de domaines évalués). On peut proposer, par exemple, une mesure tous les 6-12 mois. ⁽²⁵⁾

3-Évaluation des dégâts structuraux.

Dans la PR, les radiographies standard permettent d'apprécier de façon objective les dégâts structuraux. Leur répétition permet d'évaluer la progression de la maladie et d'apprécier l'effet des traitements de fond

L'indice de Ritchie: porte sur 53 articulations répertoriées des épaules, coudes, poignets, doigts, hanches, genoux, chevilles et des médio pieds. La douleur articulaire évaluée dans chaque articulation va de 0 à 3:

0= pas de douleur

1= douleur à la palpation

2= douleur et sursaut

Le score de Sharp étudiait initialement 17-18 sites articulaires sur chaque main et donnait un score séparé pour les érosions et les pincements.

Le score de Sharp modifié par Désirée Van der Heijde prend en compte les pieds (lésions de l'avant pied) et tient compte des luxations et sub-luxations dans le score de pincement

Le score de Larsen permet une évaluation globale de chaque articulation (les érosions et les pincements sont confondus au sein d'une seule échelle de notation)

SENS (Simple Erosion Narrowing Score) Dans ce score, on compte de manière binaire la présence du pincement ou d'une érosion. ⁽²¹⁾

VIII-TRAITEMENT :

De nombreux progrès ont été réalisés au cours des dernières années pour le soulagement et le contrôle de la polyarthrite rhumatoïde, les objectifs du traitement sont les suivants :

Soulager les symptômes;

Tenter d'induire et de maintenir une rémission de la maladie

Restaurer ou maintenir le bon fonctionnement des articulations;

Prévenir l'invalidité et les dommages de la maladie sur d'autres organes.

1-Traitement symptomatique :

1-1) Règles d'hygiène de vie :

On imposera le repos en phase évolutive de la maladie, une mise au repos des articulations atteintes en position de fonction. Une rééducation pourra être utilisée sous forme d'une kinésithérapie douce et active. L'intervention d'un physiothérapeute, et dans certains cas d'un ergothérapeute, contribue à maintenir les capacités physiques, tant dans la vie personnelle que professionnelle.

1-2) Traitement médicamenteux :

a)Les antalgiques.

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 aigu. Ils seront utilisés en cure courte.

b) les anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS) :

Les AINS sont les agents analgésiques utilisés en première ligne afin d'alléger la douleur, la raideur et le gonflement articulaire. L'arsenal des AINS s'est enrichi depuis quelque années par l'apparition des anti-cox2 spécifiques qui semblent délétères sur la paroi gastrique que les anti-inflammatoires traditionnels, avec une diminution significative d'ulcères et de perforations digestives. Leur tolérance reste par ailleurs identique à celle des AINS classiques, avec des risques de décompensation hépatique ou rénale chez le sujet âgé. ⁽²⁶⁾

c)les corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes exercent un effet anti-inflammatoire prononcé, certaines études sur la PR indiquent également un ralentissement de la progression de la maladie, ces médicaments sont cependant associés à un risque d'effets indésirables dépendants de la dose. Leur utilisation à

Rappel sur la PR

long terme doit être évitée si possible puisqu'ils présentent un profil de toxicité non négligeable (diabète, ostéoporose, immunosuppression, cataracte, syndrome cushingoïde...). De faible dose de corticostéroïdes (5 à 7,5mg/j de prédnisolone ou équivalent) sont cependant assez souvent utilisés par voie intra-articulaire notamment en cas de synovite réfractaire au niveau d'une articulation. ⁽²⁵⁾

2- Traitements de fond :

2-1) Traitement de fond classique :

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 ». ⁽²⁸⁾

Les traitements de fond sont efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et certains apparaissent capables de retarder voire de stopper la progression des signes radiologiques, ils sont capables dans certains cas d'induire à la mise en rémission. Un traitement de fond est prescrit pendant toute la période où il apparaît qu'après plusieurs semaines ou quelques mois de traitement ⁽²⁷⁾

a) methotrèxate:

Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR. Il est actuellement commercialisé sous forme de comprimés sous le nom de Novatrex® ou de Méthotrexate®. Il existe également une forme injectable (Méthotrexate®, Ledertrexate®). La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg par semaine. Une posologie initiale conseillée du MTX dans la PR au minimum de 10 mg/semaine en prenant en compte la sévérité de la maladie, il est souvent utile d'augmenter cette posologie jusqu'à 25 mg par semaine voire plus, en fonction du poids et de la tolérance ⁽²⁷⁾

b) Le léflunomide

Le léflunomide (Arava®) est le plus récent des traitements de fond chimiques de la polyarthrite rhumatoïde. Il présente un délai d'action de 6 à 8 semaines. La dose de charge est de 100mg pour trois jours suivi d'une dose d'entretien de 10 à 20 mg par jour. ⁽²⁷⁾

Rappel sur la PR

c) La sulfasalazine

Cette molécule très ancienne, commercialisée sous le nom de Salazopyrine® a surtout été utilisée dans le traitement des entérocolopathies inflammatoires. Elle présente un délai d'action de 1 à 2 mois. La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500mg par jour pendant 1 semaine, 2 comprimés par jour la 2ème semaine, 3 comprimés par jour la 3e semaine, 4 comprimés (2g) par jour⁽²⁸⁾

d) Les antipaludéens de synthèse (APS).

Les APS ont été utilisés depuis longtemps dans la PR comme dans d'autres rhumatismes inflammatoires tels que la maladie lupique ou d'autres connectivites. 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.⁽²⁸⁾

e) les sels d'or :

En France le produit utilisé est l'aurothiopropanol sulfonate de sodium contenant 30 % d'or (Allochrysine®). L'aurothiomalate de sodium ou myocrysine (contenant 50 % d'or) est commercialisé en Grande-Bretagne, au Canada et aux Etats-Unis. Un sel d'or oral, l'auranofin a également été commercialisé (Ridauran®), la posologie conseillée étant de 6mg par jour soit 2 comprimés. La réponse thérapeutique est cependant tardive, rarement avant 3 à 4 mois de traitement

f) La D-pénicillamine et la tiopronine :

La D-pénicillamine (DP) (Trolovol®) et la tiopronine (Acadione®) sont des dérivés sulfhydrylés. Ils ont été utilisés comme alternative aux sels d'or entre les années 1970 et 1990 et sont actuellement rarement prescrits dans la PR en raison notamment de la fréquence de leurs effets secondaires (2, 3). La DP se prescrit habituellement à 600mg par jour (2 comprimés) et la tiopronine à 1g par jour (4 comprimés) voire 1.5 g (6 comprimés). L'effet thérapeutique est retardé n'apparaissant qu'après 3 à 6 mois de traitement.

g) Minocycline

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline, dont l'efficacité dans la PR a été évaluée initialement dans deux études ouvertes, puis dans trois essais thérapeutiques randomisés contre placebo avec analyse en intention de traitement. La minocycline à la dose de 200 mg/jour a une efficacité confirmée. Si la tolérance de la minocycline est globalement

Rappel sur la PR

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).

h) La ciclosporine :

La ciclosporine (Néoral®) est le premier médicament à avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. Elle module en effet l'activité des lymphocytes T-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. 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 (24).

i) 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®) 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 (2, 56). 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 infectieux sévères voire du risque oncogène pour les agents alkylants.

j) Associations de traitements de fond :

Les associations de traitements de fond ont été proposées pour améliorer l'efficacité des monothérapies notamment en cas de réponse partielle.

2-2) Nouveaux traitements :

L'amélioration de nos connaissances dans l'immunopathologie et la pathogénie de la PR, d'une part, et les progrès de la biologie moléculaire d'autre part, ouvrent de nouvelles

Rappel sur la PR

possibilités thérapeutiques. Ces nouveaux médicaments sont appelés « biothérapies » ou parfois « droque ciblées », parmi ces nouvelles approches on trouve :

a) les inhibiteurs du TNF α :

Le TNF α (Tumor Necrosis Factor α) fait partie au même titre que l'interleukine 1 (IL1), l'IL 6, ou l'IL 18, des cytokines à action pro-inflammatoire. Les cellules sécrétrices du TNF α sont surtout les macrophages, mais également les fibroblastes, les cellules endothéliales, les polynucléaires, voire les lymphocytes B ou T. Le TNF α 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 de enzymes protéolytiques capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os. ⁽²⁷⁾

À la fin des années 1990, les inhibiteurs du TNF α ont modifié la prise en charge de la PR, il s'agit des premières biothérapies utilisées dans la PR dites réfractaires après échec des thérapies conventionnelles mais aussi pour les PR qualifiées de sévères et notamment ne répondant que partiellement au méthotrexate-, ils ont aussi démontré leur capacité à freiner voire stopper l'atteinte structurale et, partant, à améliorer significativement la fonction articulaire et la qualité de vie. Il y a plusieurs types d'anticorps anti-TNF α , ou bien entièrement humain (adalimumab) ou conservant une partie plus au moins murine (infliximab) ⁽²⁸⁾

a-1) L'infliximab :

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps chimérique anti-TNF α et du Fc d'une IgG1 qui a une forte affinité pour le TNF α trimérique, il s'administre par perfusion intravineuse dont la demi-vie est de 10 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 ⁽²⁹⁾

a-2) L'étanercept :

L'etanercept (Enbrel®) est un récepteur soluble du TNF α C'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 il se fixe au TNF α circulant, l'empêchant ainsi d'atteindre les cellules et d'induire son activité biologique. Il s'agit donc comme un inhibiteur compétitif des récepteurs membranaires, sa demi-vie est de 70 heures (3 à 4j). Il est utilisé en injection sous

Rappel sur la PR

cutanée à 25 mg 2 fois par semaine, 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. ⁽²⁷⁾

a-3) L'adalimumab :

L'adalimumab ou anticorps monoclonal D2E7 (Humira®) est totalement humanisé. Ce produit d'une demi-vie de 14 jours est utilisé en injection sous-cutanée (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

a-4) Le CDP870 et le golimumab :

Le CDP 870 est un nouvel agent biologique anti-TNF α . Il s'agit d'un fragment Fab humanisé spécifique du TNF α et lié à 2 molécules de polyéthylène glycol (PEG). Le golimumab (CNTO148) est un anticorps monoclonal humanisé administré à une injection sous cutanée par mois.

b) L'abatacept :

L'abatacept ou CTLA4-Ig (Orencia®) est un inhibiteur des voies de costimulation (CD80/CD86-CD28) entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T (92). 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. Ce médicament s'administre actuellement en perfusion intraveineuse mensuelle à 10 mg/kg tous les 30 jours. Une forme sous cutanée est en développement. L'Orencia vient d'être commercialisé en France dans l'indication « PR certaine, active et évolutive de l'adulte, après echec d'au moins un agent anti-TNF »

c) L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 :

l'interleukine 1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la physiopathologie de la PR, il a une action surtout locale et prédominante sur l'inflammation, c'est une médiateur clé de la résorption osseuse et de la destruction cartilagineuse au cours de la PR. La

Rappel sur la PR

liaison d'IL-1 à son récepteur IL-1RA qui est une cytokine existant à l'état naturel, il s'agit d'un inhibiteur naturel de l'IL-1, L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra). Il s'emploie sous forme d'injections sous cutanées à 100 mg/jour. ⁽³⁰⁾

d) Les anti- lymphocytes:

d-1) Le Rituximab (mabthera):

1) Définition:

Le Rituximab est un anticorps (Ac) monoclonale chimérique murin humanisé contre le CD 20 obtenu par génie génétique il comporte les régions constantes d'un IgG1 humaines et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine⁽³¹⁾

Le rituximab est un anticorps 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. Les cellules B jouent un rôle clé dans la cascade inflammatoire, qui consiste en une série de réaction 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 auto-réactifs sécrétant différentes cytokines : lymphotoxines TNF α et l'IL-10, elles sont également responsables de la production d'auto-anticorps : FR et anti-CCP 1 ⁽³⁴⁾

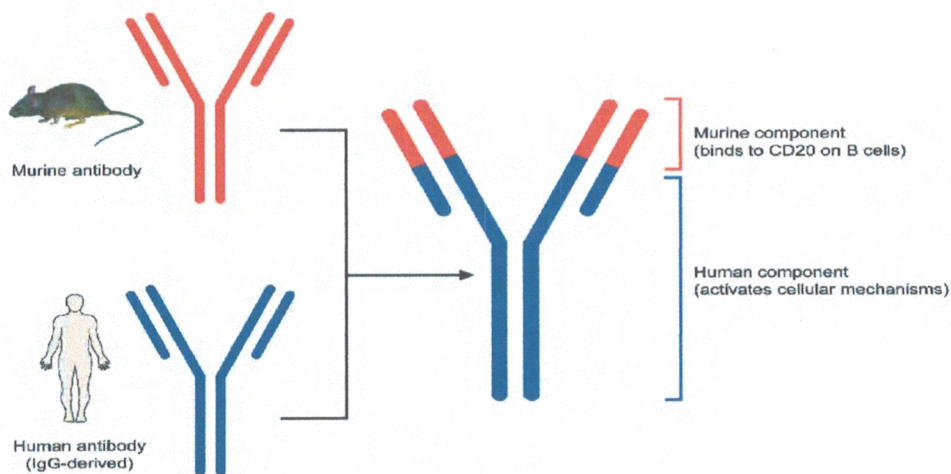


Figure 03: Molécule de Rituximab. D'après Sibia *et al*

2) Historique :

en 1997, le rituximab était le premier Ac monoclonal approuvé la FDA (l'administration américaine de la sécurité alimentaire et pharmaceutique) pour le traitement des lymphomes (30). Initialement, il avait été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par un anti-CD20. En fait, c'est en 2001 qu'Edwards et Cambridge ont décrit les 5 premiers patients, atteints de PR réfractaire au traitement conventionnel; traité par le rituximab. Tous les patients ont eu une excellente réponse clinique. Le rituximab est utilisé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (AMM pour cette indication en 1998) et décroche en 2006 son AMM pour la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF, en association avec le méthotrexate ⁽³²⁾

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 des circonstances pathologiques (comme pour certains plasmocytes myélomateux) 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. Le CD est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 K D a qui pourrait participer à la régulation des flux calciques. Son activation par des anticorps (dont le rituximab) 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 [1]. Il a été démontré que la portion intracellulaire de CD20 comprend de multiples protéines kinases, cette activation la voie des MAP-kinases et la voie de la protéine-kinases(PKC). ⁽³⁵⁾

Rituximab

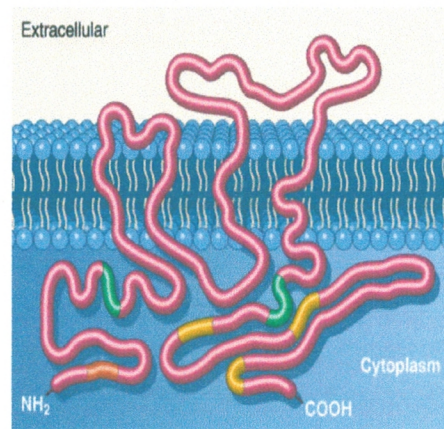


Figure04 : Molécule CD20 : la cible (inspirée d'après Cartron et al., 2004).

4-Mécanisme d'action:

Le rituximab est formé des régions variables d'un anticorps murin anti-CD20 fusionné avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associé à, une chaîne légère Kappa.

Les principaux mécanismes d'action du rituximab ont été étudiés dans les lymphoproliférations.

Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB tumoraux :

- l'apoptose,
- la cytotoxicité complément-dépendante ou CDC (complement-dependent cytotoxicity)
- et la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC.

Apoptose

L'apoptose des lymphocytes B s'explique par la fixation du rituximab sur le CD20 par son fragment Fab qui provoque un changement de conformation de la cible à l'origine d'une augmentation du flux calcique vers le milieu intracellulaire avec pour conséquence un blocage du cycle cellulaire en phase S⁽³³⁾

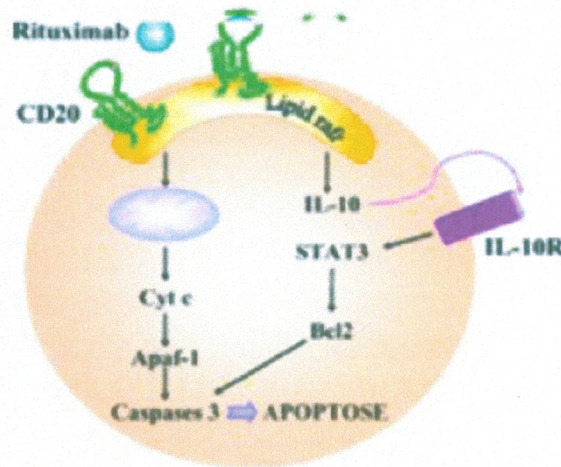


Figure 05 :apoptose induite par rituximab

-La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC:

La CDC permet d'exprimer la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion Fc de rituximab⁽³³⁾

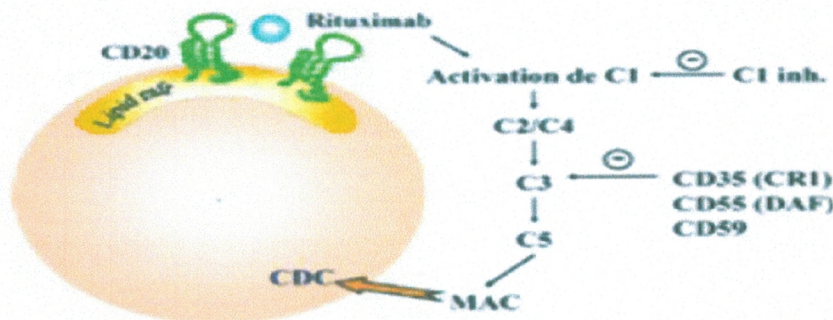


Figure06 :cytotoxicité dépendante du complément iduite par rituximab

(Figure reproduite d'après les travaux de Cartron. et al, 2004)

-La cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac ou ADCC

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK et aussi polynucléaires) capable 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 recepteurs activateurs de haute affinité(Fc gamma-RI ou CD64) et de faible affinité (Fc gamma-RIIA ou CD64) et des recepteurs inhbiteurs (Fc gamma-RIIB ou CD32) ces recepteurs ont un role majeur comme l'illustre le fait que les souris déficientes en Fc gamma-RIIB sont hypersensibles au mécanisme d'ADCC ⁽³⁶⁾

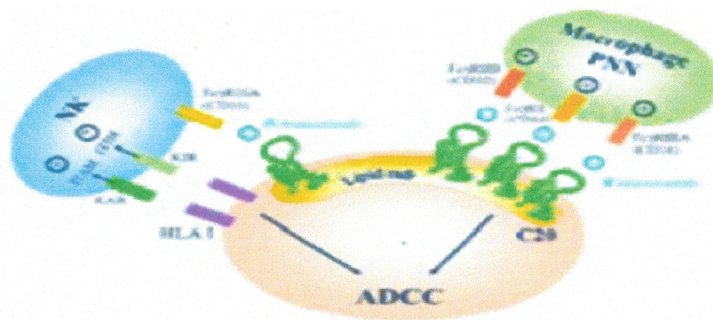


Figure07 :cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac induite par Rituximab

5-Des études sur Rituximab :

Edwards et Combridge ont décrit les 5 premiers patients, atteints de PR réfractaire au traitement conventionnel, traités par rituximab(64). Le traitement associait un peu comme la chimiothérapie d'un lymphome, 4 perfusions hebdomadaires du rituximab (initialement 300 mg, puis 60 mg) associées à 2 perfusions de cyclophosphamide (CTX) (750 mg) et une corticothérapie per os, les 5 patients ont une excellente réponse clinique de type ACR70⁽³⁷⁾

DANCER « Dose-Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA » est une étude Phase IIb évaluant l'efficacité et l'innocuité de diverses doses de MabThera et de glucocorticoïdes en combinaison avec le méthotrexate chez des patients qui n'avaient pas répondu à un traitement précédent avec un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD), y compris des médicaments biologiques, et répondaient de manière inadéquate au méthotrexate (MTX). DANCER incluait diverses combinaisons de Rituximab (placebo; 2x500 mg; 2x1000 mg, à deux semaines d'intervalle) et de glucocorticoïdes (placebo; i.v. 200 mg; et i.v. 200 mg + p.o. 570 mg). DANCER est à ce jour la plus grande étude sur le rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et les résultats présentés aujourd'hui sont ceux de l'analyse à 24 semaines, l'étude se poursuivant sur 2 ans. Rituximab a aussi été étudié avec succès dans un essai continu,

REFLEX « Randomised Evaluation of Long-term Efficacy rituximab in PR », une étude phare Phase III qui a atteint son critère d'évaluation primaire chez les patients atteints de la PR la plus difficile à traiter. Ces patients présentaient une réponse inadéquate ou étaient intolérants à un traitement précédent avec un ou plusieurs traitements anti-TNF alpha.^(38, 37)

6-Etudes pharmacologique :

a)Noms commerciaux

Mabthera : Afrique du sud, Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande Bretagne, Grèce, Hongrie, Italie, Norvège, Pays bas, Pologne, Portugal, Tchèque, Russie, Suède, Suisse, Thaïlande, Turquie

Rituxan : Canada, Etats Unis d' Amérique, Japon^(41.45)

a)Présentation du médicament

-MABTHERA^R 100 mg, solution à diluer pour perfusion

-MABTHERA^R 500 mg, solution à diluer pour perfusion

Boite de 1 flacon de 50 ml (500mg)

-flacon en verre blanc, avec bouchon caoutchouc butyl, à usage unique, stérile, apyrogène

-solution à diluer pour perfusion

-sans conservateur, sans albumine humaine⁽⁴¹⁾

b- Les indications :

Les indications mentionnées dans l'AMM sont :

- les lymphomes non hodgkiniens (LNH) pour lesquels le Rituximab peut être utilisé en monothérapie ou en association à une chimiothérapie

- les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) pour lesquelles le Rituximab est utilisé en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique n'ayant pas été traités précédemment ou une leucémie en rechute ou réfractaire.

- la polyarthrite rhumatoïde active et sévère, en association au MTX, chez des patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.⁽⁴⁰⁾

Rituximab

c-Contre indication d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde:

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines.

Infections sévères ou évolutives

Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée.

d) conservation:⁽⁴⁰⁾

Durée de conservation: 30 mois

Conserver les flacons entre +2° et 8°, 24 heures au maximum

Protéger les flacons de la lumière directe

La solution diluée du rituximab pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution, cependant, elle est stable;

-A température ambiante : 21 heures

-Au réfrigérateur entre +2° et 8°C ,24heures au maximum

e)Reconstitution⁽⁴⁰⁾

Le rituximab ne contient ni conservateur ni antimicrobien, ni agent bactériostatique, les manipulations doivent se faire de manière aseptique:

-prélever de manière aseptique le volume nécessaire

-diluer dans une poche à perfusion de solution glucosée à 5% ou de sérum physiologique à 0,9% AFIN d'obtenir une concentration comprise entre 1mg et 4mg/ml

Mélanger en retournant doucement la poche pour éviter la formation de mousse

-avant toute administration,faire un examem visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur

f) Incompatibilité:

Aucune incompatibilité avec les poches et ltubulures de perfusion en chlorure de polyvinyle ou polyrthylene⁽⁴⁶⁾

j)-Administration :

prémédication systémique avant chaque perfusion :

Un antalgique

Un antihistaminique

Perfusion IV lente de la solution diluée :

Rituximab

1^{ère} perfusion :

Deux flacons de 500 mg dilués

Vitesse initiale de perfusion : 50 mg/h augmentée par paliers de 50 mg/h toute les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h au maximum.

2^{ème} perfusion :

15 jours après la première

2 flacons de 500 mg dilués

Vitesse de perfusion : 100 mg/h augmentée par paliers de 100mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h au maximum^(42, 46)

h-La posologie

La posologie de rituximab recommandée chez l'adulte est de deux grammes par an au total

-J1 : 1g en perfusion IV lente

-J15 : 1g en perfusion IV lente

En association de corticothérapie : perfusion de 100mg de méthylprédnisolone^(44,45)

i-Pharmacocinétique

Après deux administrations de rituximab par voie intraveineuse à deux semaines d'intervalle, à raison de 500 ou 1000 mg par administration, les valeurs suivantes ont été mesurées: concentration maximale moyenne (C_{max}): respectivement 183 μ g/ml (plage de valeurs: 81,8– 279 μ g/ml) et 370 μ g/ml (212–637 μ g/ml).

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre était de 4,6 l (intervalle de 1,7 à 7,51 l).

Elimination

Comme toutes les protéines, le rituximab est dégradé dans le foie. La demi-vie d' élimination terminale moyenne estimée du rituximab est de 20,8 à 22 jours (entre 6,1 et 52 jours). La masse tumorale influe sur la clairance spécifique.

Populations particulières

Ni l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique et l'état général selon l'OMS n'ont eu d'influence sur la pharmacocinétique du rituximab. La pharmacocinétique du rituximab n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale⁽⁴²⁾

g-Les effets indésirables :

Les effets indésirables les plus rencontrés et survenant habituellement dans les deux premières heures suivant la perfusion (dans plus de 50% des cas) sont les suivants :

- Symptômes généraux : fièvre, frissons, tremblements, céphalées, asthénie, vomissements, nausées, douleur au site de perfusion, prurit, éruption, urticaire, rash, vertiges, érythème, rhinite, irritation laryngée

-Symptômes respiratoires : bronchospasme, dyspnée, toux accrue

- Symptômes cardiovasculaires : hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, tachycardie

-Symptômes hématologiques : thrombopénie aiguë réversible (fréquence non connue)

-Symptômes cardiaques :

-Syndrome de lyse tumorale : Le syndrome de lyse tumorale est le relargage rapide dans le sang de produits intracellulaires à la suite de la mort d'une grande quantité de cellules cancéreuses en rapport avec l'efficacité du traitement

-Syndrome de relargage des cytokines : Il est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements^(48, 47)

Rituximab

7-Cout du traitement par le Rituximab :

La posologie du Rituximab recommandée chez l'adulte est une cure de 1g par an, une flacon de rituximab (MABTHERA^R) de 500mg pour usage parentéral coûte entre 186000 DA et 190000 DA

Au l'an 2010 il y avait 23 malades au service de rééducation atteints de PR et nécessite deux flacons de Rituximab. Le cout de traitement annuel est estimé donc de 17000000 DA

Donc le traitement est coûteux et reste très lourd pour le contexte algérien c'est pour ça la PR cause une altération des capacités physiques , mais elle est aussi responsable de grande pertes économiques tant pour le malade que pour son entourage et la société

d-2) les autre anti-CD4 :

1-tositumomab :

tositumomab administré seul ou couplé à l'iode131, l'émission du rayonnement par l'iode 131 et la toxicité hématologique du produit limite son utilisation

2-L'ibritumomab :

C'est un anti-CD20 qui est utilisé couplé à l'yttrium90. Cet AC va donc permettre l'irradiation spécifique des cellules des lymphomes qui portent l'Ag CD20

LA PARTIE PRATIQUE

1) INTRODUCTION :

Le **Rituximab** est un anticorps (Ac) monoclonale chimérique murin humanisé contre le CD 20, il est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde puisqu'il été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par **Rituximab**, Le début de son utilisation en Algérie remonte à l'an 2007.

2) OBJECTIFS :

Objectif principale :

Notre objectif principal dans cette étude est d'évaluer l'efficacité du **Rituximab** utilisé dans le traitement de fond des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde après échec ou intolérance au DMARDS.

Objectif secondaires :

Evaluer l'évolution de la maladie après l'utilisation de **Rituximab**.

Evaluer la capacité fonctionnelle et la qualité de vie de la malade.

3) METHODOLOGIE

Notre étude s'est déroulée dans le service de rééducation fonctionnel du CHU de Tlemcen.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée entre 1^{er} novembre 2011 et le 28 février 2012.

a-Population d'étude :

a-1) Critères d'inclusion

Elle portait sur tous les dossiers :

1- Des patients âgés plus de 15ans suivies au niveau du service Rééducation pour PR confirmé pendant une année (2010-2011).

Nous avons retenu ceux qui répondaient aux critères de certitude de diagnostic définie selon les critères de l'ACR révisés en 1987

Ces critères sont les suivants :

a. Raideur articulaire matinale de durée > 1 heure avant l'amélioration maximale.

b. Gonflement des parties molles, touchant au moins 3 groupes articulaires simultanément, observé par un médecin.

c. Gonflement d'au moins une articulation des mains (poignet, MCP, IPP) durant un minimum de 6 semaines, observé par un médecin.

d. Atteinte articulaire simultanée symétrique (une atteinte bilatérale sans symétrie absolue des MCP, IPP ou MTP est acceptée).

f. Nodules rhumatoïdes, sous-cutanés, en regard des proéminences osseuses, des surfaces d'extension, ou des régions para-articulaires, observés par un médecin.

g. Facteur rhumatoïde sérique positif.

h. Modifications radiologiques typiques de PR des mains (MCP, IPP) et poignets avec présence obligatoire d'érosions ou de déminéralisation osseuse touchant les articulations atteintes de façon exclusive et prédominante.

Les critères 1 à 4 doivent Etre présents depuis au moins 6 semaines, le diagnostic de PR est posé lorsque 4 critères ou plus sur les 7 sont présents.

2 -Les patients après échec du traitement classique.

Partie pratique

a-2) Critères de non inclusion

Ont été exclus :

- Tous les cas de RIC ou autres arthropathies qui ne remplissaient pas les critères de classification de la PR ;
- Tous les dossiers de patients ne respectant pas la date de consultation pour chaque 3 mois : M3, M6, M9 et M12
- âge \leq 15 : cet âge peut présenter une arthrite juvénile.
- Pathologie cancéreuse ou toutes autre pathologies nécessitant un traitement pouvant interférer sur l'évolution de la PR

Cette étude était non interventionnelle : aucun examen complémentaire spécifique, ni intervention thérapeutique n'ont été réalisés.

b-Recueil des données

La collecte des données à partir des dossiers comprenait les données :

-Démographiques : âge, sexe.

Cliniques : début de la maladie ; Antécédents personnel et familial.

-Biologiques :

- Vitesse de sédimentation (VS) à la première heure en mm ;

- C-réactive protéine (CRP) en mg/l.

Immunologiques :

- Facteurs rhumatoïdes (FR) avec taux de Latex et de Waaler Rose en UI ;

-Evaluation de l'activité de la PR

Au moment du diagnostic grâce au score d'activité de la maladie basé sur 28 articulations, le DAS28 . Et chaque 3 mois : M3, M6, M9, et M12

Les patients ont été classés en :

- PR très active si le DAS28 $>$ 5.1,
- modérée si le DAS28 varie entre 3.2 et 5.1 inclus,
- faible si le DAS28 $<$ 3.2,
- en rémission si le DAS28 $<$ 2.6.

La qualité de vie :

Grace au score HAQ calculé à M0, M3, M6, M9, et M12

c-Critères de jugement :

L'évaluation d'efficacité de **Rituximab** dans cette étude est basée sur deux critères de jugement : DAS et HAQ, donc l'interprétation des résultats se base sur l'évolution de la maladie (progression, régression ou stabilisation) et l'amélioration de la qualité de vie des patients

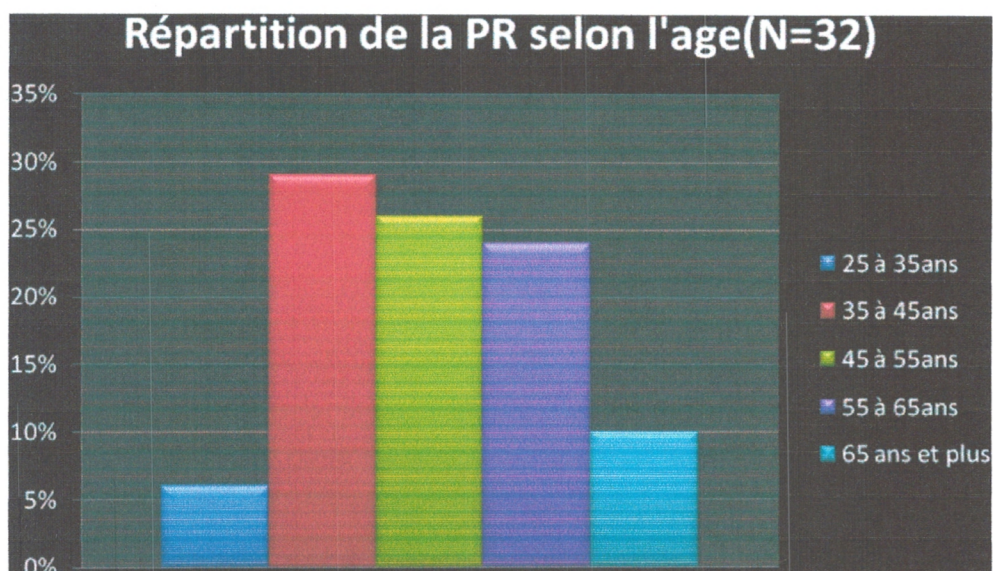
4) RESULTATS :

Trente quatre cas de PR ont été recrutés dans la période d'étude suivis au service de Rééducation. Deux patients ont été exclus car ils ne respectant pas les rendez vous de consultation.

1. Caractéristiques des patients

Âge :

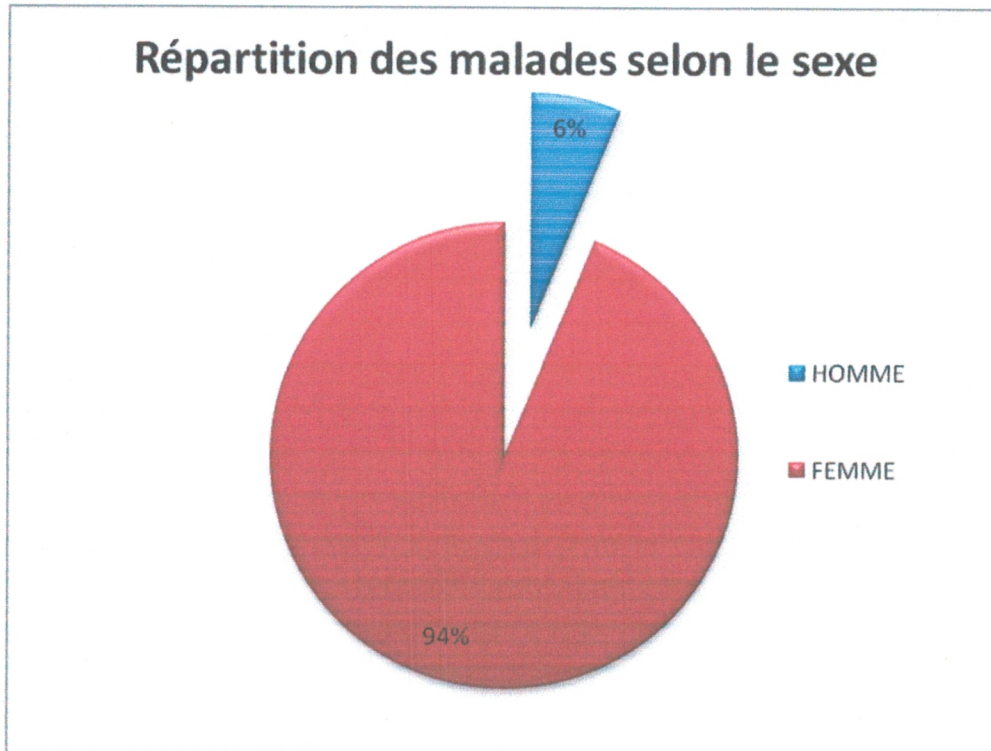
Graphique 1



Les patients atteints de PR ont une moyenne d'âge de 51 ans (écart-type : 10.67ans). Le plus jeune patient est âgé de 32 ans et le plus âgé est de 69 ans.

Genre :

Graphique02



Il existe une nette prédominance féminine : Sexe ratio 2/30 (0.066)

-ancienneté de la maladie :

-ancienneté moyenne de la PR est de 14 ans dont les extrêmes (2-41ans) : les PR évoluaient depuis moins de 5 ans dans un seul cas, 5 à 10 ans dans 14 cas, plus de 10ans dans 16 cas

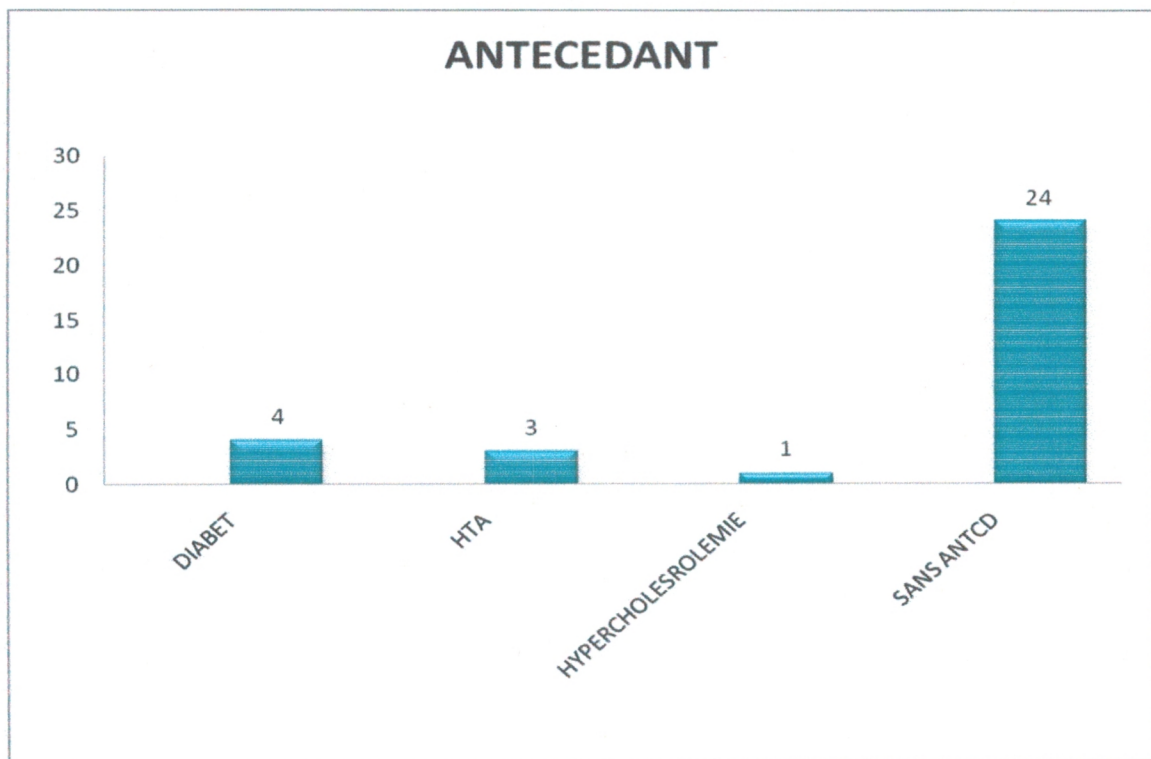
2- Caractéristique clinique à l'inclusion :

-Le DAS28 initial était en moyenne de 5,31 (4,05- 7,70) et HAQ est en moyenne de 1.45 (0.125-2.750).

-A l'inclusion on a 17 cas (54%) présentent une PR « très active » qui se définit par un score de DAS 28 > 5,1 et 15 patients (46%) présentent une PR « modérément active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 et ≤ 5,1

Les antécédents personnels :

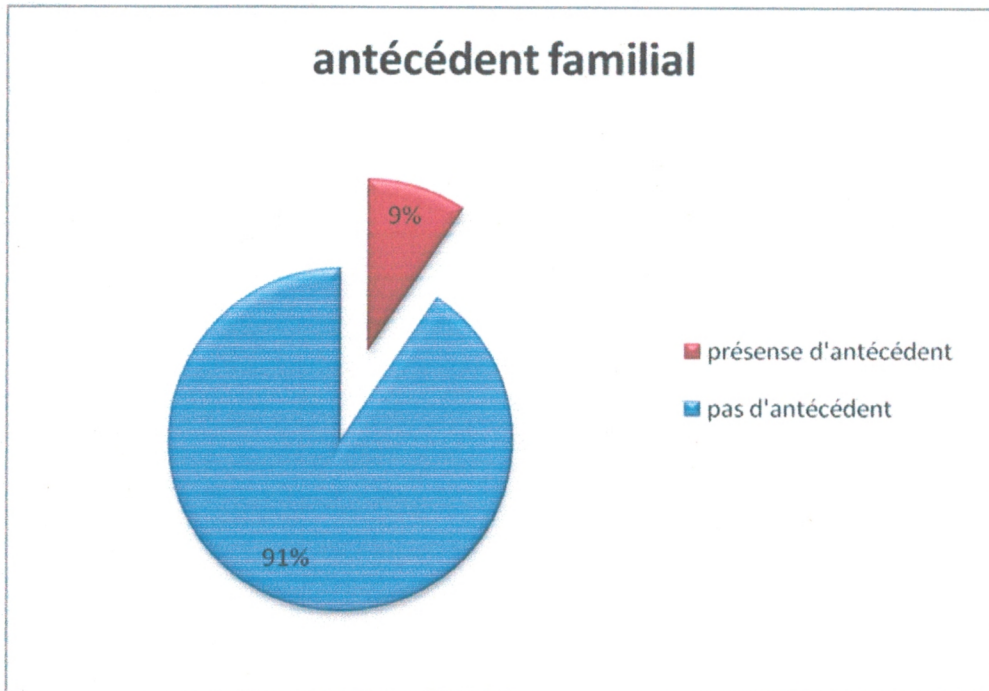
Graphique03



On observe que la majorité des patients sont sans antécédents (Sur 32 patients, trois souffrent d'hypertension artérielle, 4 sont des diabétiques, et une patiente présente une hypercholestérolémie)

Antécédent familial

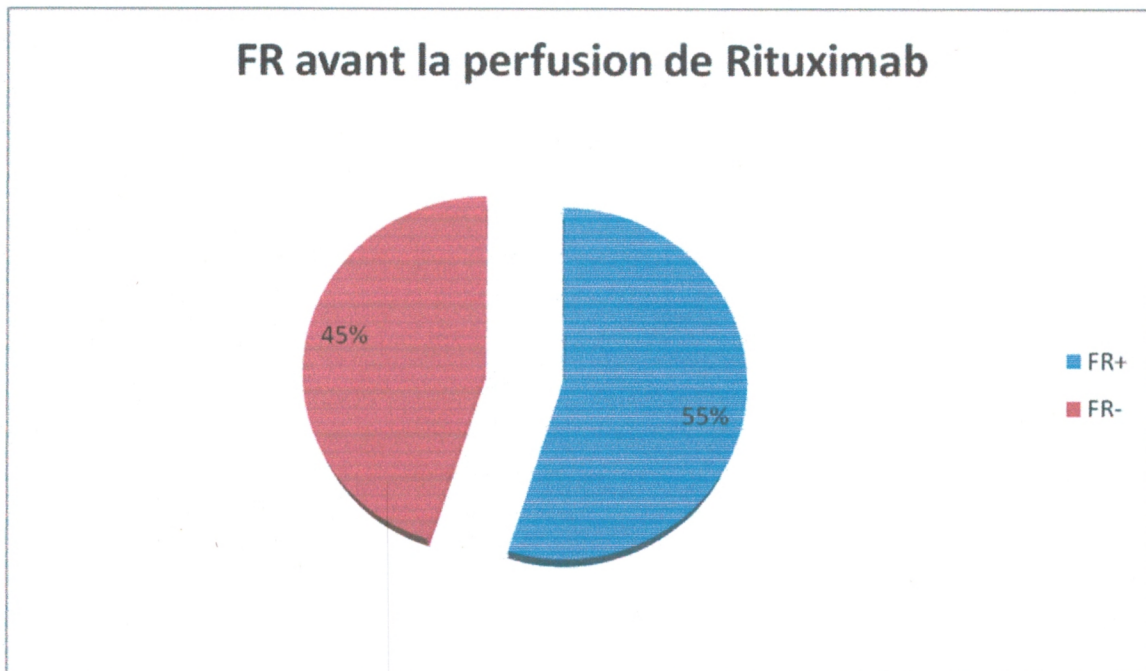
Graphique04



Un **RIC** familial était le principal antécédent rapporté. Chez 91% des patients, il n'existait pas d'antécédent déclaré. La notion de RIC familial n'a été renseignée que chez 9% patients inclus dans notre étude

Le facteur rhumatoïde :

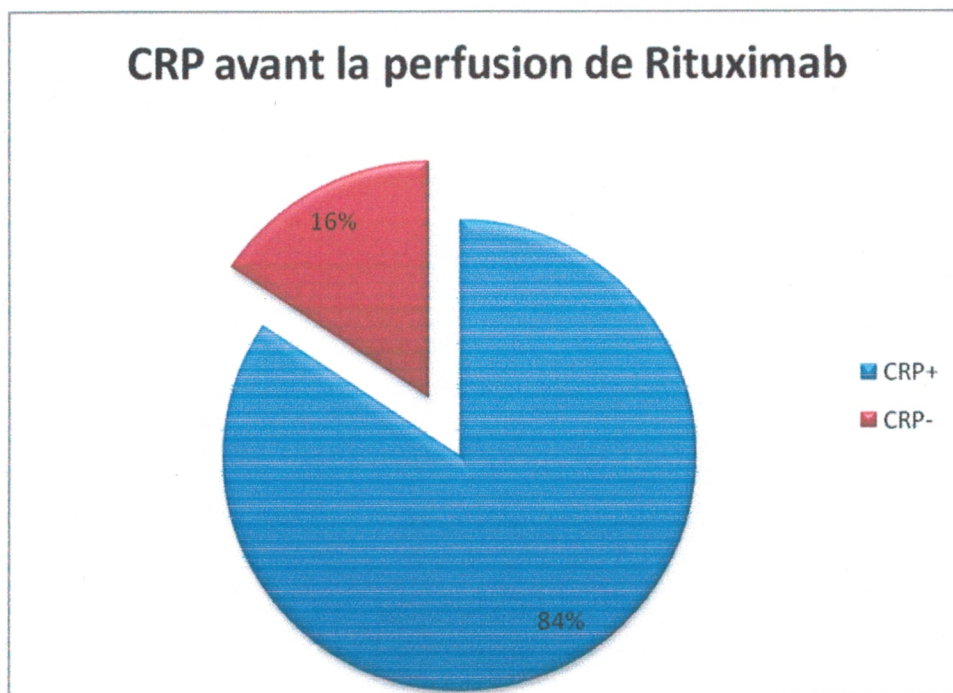
Graphique 05



55% des patients représentent un test positif pour le facteur rhumatoïde avant le début de traitement.

La protéine C-réactive :

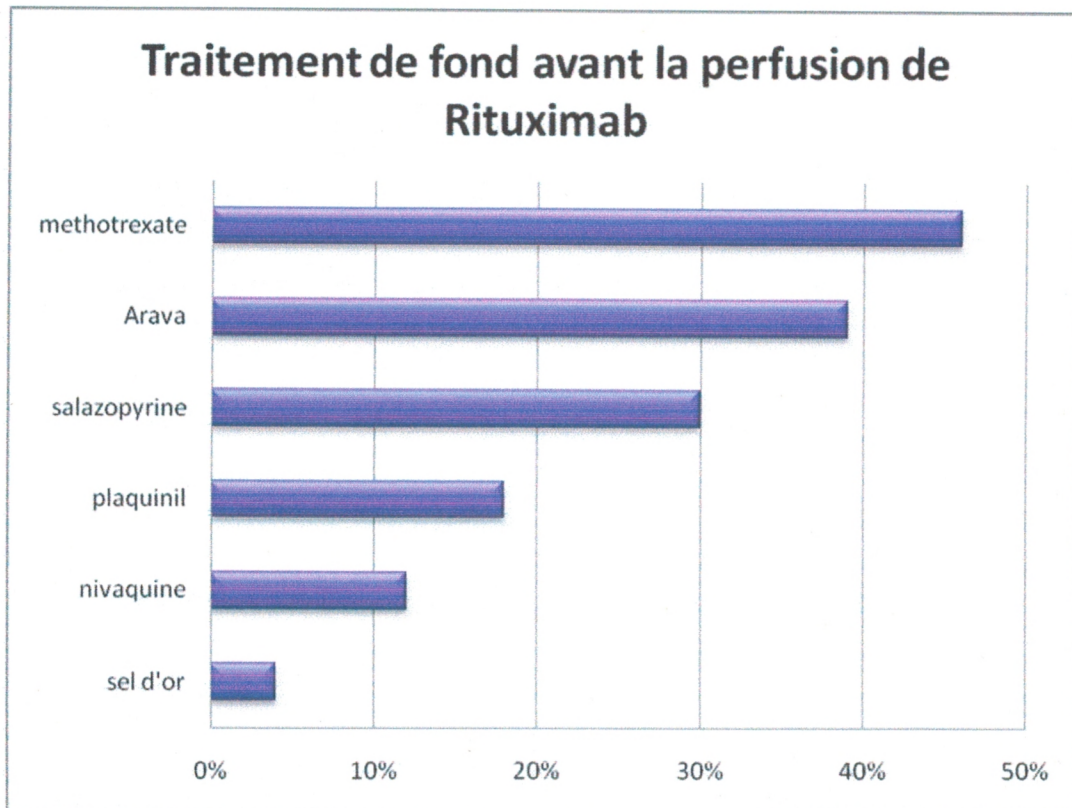
Graphique 06



La CRP est positive chez 84% avant le début de traitement

Traitement de fond

Graphique07



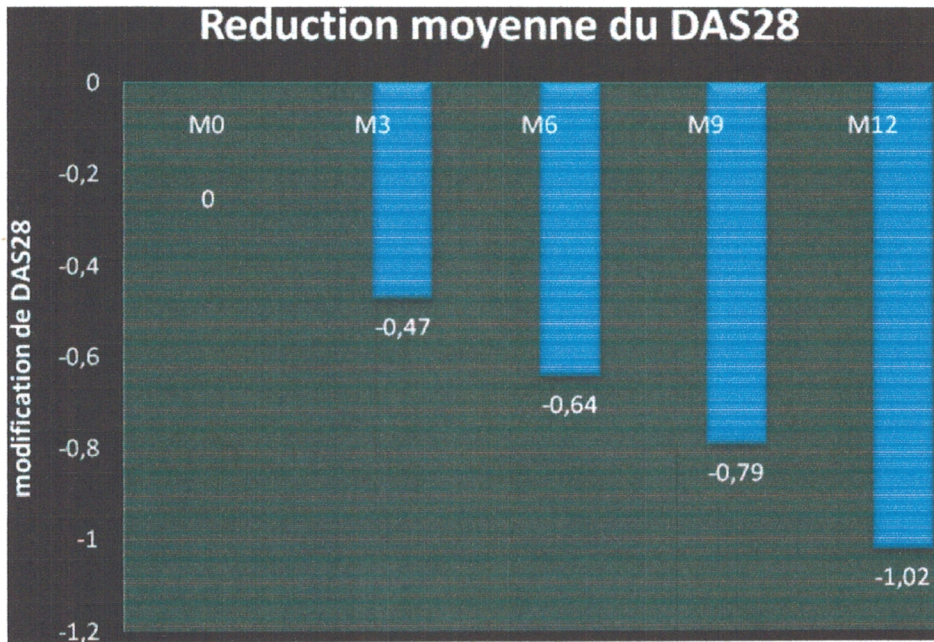
-15 patients ont bénéficié d'un traitement par methotrexate. C'est le traitement qui a été utilisé par le plus grand nombre de patients. Les autres traitements de fond fréquemment utilisés sont dans l'ordre la Arava (13 patient), SALAZOPYRINE (10 patient). Les antipaludéens de synthèse (APS) PLAQUINIL(6) NIVAQUINE (4), et les sels d'or(2). On note que 32 patients, soit 53.5% des patients chez qui nous avons l'information, ont pris au moins une fois des corticoïdes

-Le traitement de fond le plus utilisé est la méthotrexate (46%), suivie par ARAVA (%)

Réponse au traitement

DAS:

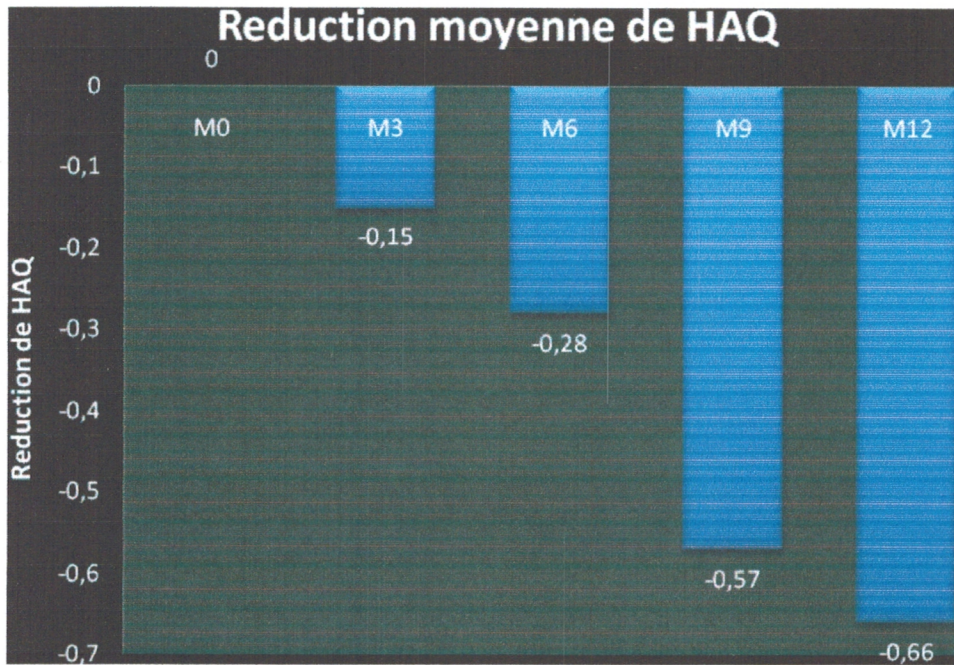
Graphique 08



On observe une diminution de DAS de M0 jusqu' au M12 (elle va de 0 à -1,02)

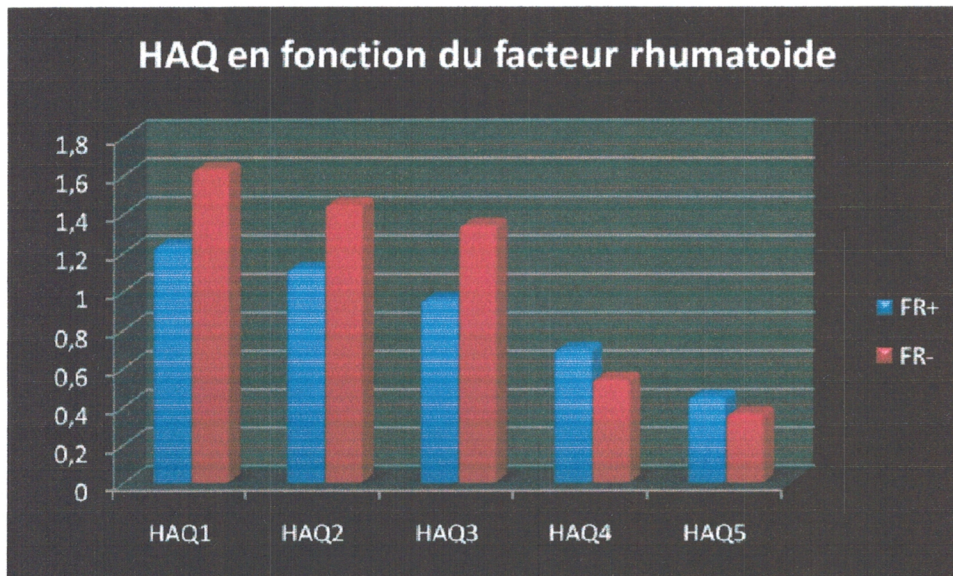
HAQ

Graphique 09

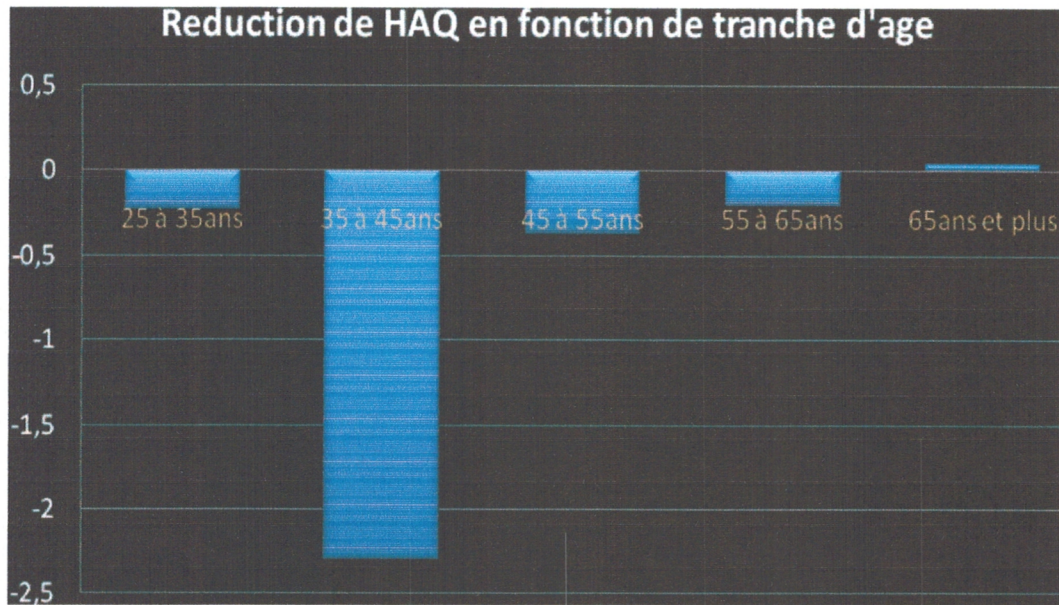


On observe une diminution de -0.66 après le traitement par Rituximab sur une période de 12 mois

HAQ en fonction de FR



Réduction de HAQ en fonction d'âge



On observe qu'il y a une réduction significative de -2.293 chez les personnes âgées entre 35 et 45ans ce qui signifie qu'il y a une amélioration de la qualité de vie et la fonction physique de ces patients

DISCUSSION

Démographie :

Il s'agit d'une étude rétrospective chez les patients répondant aux critères **d'ACR 1987** pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Pendant la période d'étude, **47** malades avaient été hospitalisés dans le service de Rééducation du CHU Tlemcen. Les **32** patients inclus dans cette étude avaient des caractéristiques démographiques qui correspondaient parfaitement aux données que l'on trouve dans la littérature. La moyenne d'âge au moment de diagnostique était d'environ 37Ans dont extrêmes (19-56ans), le pourcentage de femmes était de 95%, La prédominance féminine observée dans notre étude est également conforme aux données de la littérature femmes couvrent un risque beaucoup plus grands que les hommes de développer une affection auto-immune cette prévalence accrue chez les femmes dépend aussi fortement des hormones

C'est un groupe de patients chez qui le diagnostic de PR a été pose il y a environ **14** ans et donc ce sont des patients qui ont déjà bénéficié de plusieurs traitements de fond Avant l'introduction de Rituximab

Résultat biologique et clinique :

A l'inclusion :

La sérologie rhumatoïde est positive dans **55%** des PR évoluant depuis plus d'un an donc on peut dire que ces **55%** des cas souffrent d'une forme agressive ou les atteintes extra-articulaires sont les plus fréquents

La sérologie est négative dans **45%** des cas soit pendant plusieurs mois au début de l'évolution, mais il existe des PR séronégative tout au long de leur évolution ou dans des formes anciennes et typiques. Dans l'ensemble les PR séronégative sont moins sévères que les PR séropositives : elles sont moins érosives et s'accompagne beaucoup plus rarement de nodosités sous cutanés et d'autre manifestations extra-articulaire

-Le facteur rhumatoïde n'est pas un marqueur très spécifique de la PR car il est détecté dans de nombreuses autres circonstances cliniques :

Chez les sujets normaux ou le pourcentage de positivité augmente avec l'âge et atteint 10% après 60 ans et dans différentes maladies (collagénoses, cirrhose hépatique, cancers...)

-Le syndrome inflammatoire est observé dans **84%** des cas il se caractérise par une élévation de la vitesse de sédimentation et du taux sérique de C- réactive protéine mais les **16%** des cas représentent CRP négative, elle s'abaisse quand l'inflammation s'abaisse spontanément dans les formes séquelaires ou sous l'effet du traitement mis en œuvre (les anti-inflammatoires et les corticoïdes)

-Un antécédent familial est retrouvé chez **9%** de PR

- pour les antécédents personnel on observe qu'il y a trois patients souffrent d'hypertension artérielle, 4 sont des diabétiques, et une patiente présente une hypercholestérolémie, on sait depuis peu que l'atteinte cardiovasculaire est un facteur de gravité à prendre en compte dans la polyarthrite rhumatoïde et qu'il existe une augmentation du risque cardiovasculaire, directement lié à l'activité et à la sévérité de la maladie. La polyarthrite rhumatoïde doit maintenant être reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière. Les traitements efficaces dans cette maladie, tels que le methotrexate ou les anti-TNF par leurs effets sur l'inflammation semblent pouvoir réduire ce risque cardiovasculaire

- A l'inclusion on a 17 cas (54%) présentent une PR « très active » qui se définit par un score de DAS 28 > 5,1 et 15 patients (46%) présentent une PR « modérément active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 et ≤ 5,1

Après la perfusion :

a-La réponse au traitement

-On observe une amélioration de la moyenne du score DAS à M3, M6, M9 et M12, La moyenne du score DAS diminue dans les 12 mois après le traitement ; la réduction a été de - 1.02

-Rappelons que, l'abaissement du DAS et le niveau de l'activité de la maladie indiquent si le patient répond au traitement. La réponse est définie comme bonne, modérée ou nulle, on note que **68.75 % (22 patients)** de patients répondent au traitement et présentent une réponse bonne et modérée, et **6.25% (2 patients)** en rémission (**DAS \leq 2.6**), donc le traitement par RTX est efficace chez les patients à PR active et modérée de longue durée et résistants à plusieurs traitements de fond classiques différents. En revanche, **25% (8 patients)** de patients ne répondent pas au traitement probablement lié au fait que la valeur de départ est élevée et dans un contexte de PR avancée avec handicaps sont importants et irréversibles, on peut aussi expliquer ce phénomène par le fait que les patients répondent au traitement de façon subjective car la PR est une maladie qui est génétiquement complexe et où la réponse aux différents traitements de fond varie grandement entre différents patients. C'est le cas de Rituximab, où 25% des patients sont décrits comme des non répondants.

-Les patients ont signalé une amélioration dans le questionnaire de HAQ. Une baisse HAQ est de -0.66 indique qu'il y a une amélioration au niveau de la santé physique et de la qualité de vie. à M3, un patient a montré une amélioration cliniquement significative de l'indice HAQ (définie par une HAQ=0), en outre on a observé que La qualité de vie des adultes se détériore avec l'âge. Ceci est particulièrement net sur les dimensions physiques du bien-être, En effet, les jeunes (entre 35 et 45ans) bénéficient d'une meilleure qualité de vie qui se traduit par une diminution remarquable de HAQ (-2.293)

Partie pratique

b-la tolérance :

Globalement la tolérance du rituximab est bonne, comme le confirme la très large expérience dans le lymphome. Les effets indésirables les plus fréquents sont une intolérance (malaise, fièvre, frisson, céphalées, hypotension) (tableau 5) qui est observée dans quelques cas lors de la première 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.

CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde constitue un véritable problème de santé et reste actuellement une maladie grave et invalidante, mais l'émergence ces dernières années des biothérapies en a considérablement modifiée l'évolution. Ainsi, ces molécules qui agissent au coeur même des mécanismes pathogéniques de la maladie, constituent un progrès remarquable dans le traitement de la PR en raison d'une efficacité nettement supérieure à tous les traitements utilisés antérieurement, et d'une bonne tolérance.

Rituximab, qui a fait l'objet de notre étude, est une de ces nouvelles molécules. Les résultats de notre travail confirment son efficacité, notamment clinique.

Cette étude offre l'avantage d'analyser deux paramètres cliniques (DAS, HAQ), l'amélioration significative de ces index cliniques reste à démenté par un échantillon plus représentative et sur une durée plus longue

Donc on peut conclure que le Rituximab présente beaucoup d'avantage malgré son cout élevé, il est efficace sur des PR réfractaires aux traitements classiques, son utilisation est très pratique : 2 perfusions à 15jours d'intervalle avec une efficacité prolongée au moins un an il est bien toléré avec un profil très favorable de sécurité

En pratique les traitements de fond sont classiquement proposés tardivement au stade ou les lésions sont déjà constitués et particulièrement difficile à éradiquée donc certains auteurs proposent une stratégie thérapeutique différente il faut traiter le plus possible avec un traitement de fond efficace le chois de ce dernier dépend essentiellement de la présentation clinique de la PR.

REFERENCES

1-Rat AC, Bissier MC.

La polyarthrite rhumatoïde : cout directs et indirects. Rev Rhum 2004 ; 71 :1122-1129

2-A.Eyquem, J. Desaint Martin.

Immuno-Rhumatologie rhumatismes, lupus érythémateux disséminé connectivites.Maloine SA. PARIS 1981:121-122

3-G. Vignon, P. Meunier, E. Vignon, Ph.Courpron, M. Arlot, G Burloux.

Rhumatologie. Sinep 1973; 24-34.

4-Olivier Meyer, Eduard pertuiset. Rhumatologie.

Servier. PARIS 1992: 98-116

5- Lyonel Rossant, Jacqueline Rossant-Lumbroso.

Polyarthrite rhumatoïde Rhumatismes : le mal du siècle. Encyclopédie médicale 2008 :15 :1078-1089

6-Haute Autorité de Santé (HAS)

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. Polyarthrite rhumatoïde. Diagnostic et prise en charge initiale. Septembre 2007

7-G.kaplan, aprier, ph vinceneux.

Rhumatologie pour le praticien, Masson paris 2002 :361-376

8- Raissouni Nouha, Laure Gosse, Xavire Avral, Maxim Dougados

Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde récente. Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 195-200

9-Amel Bouka.

Nouveaux traitements révolutionnaires pour la polyarthrite rhumatoïde.
Congrès international des laboratoires Roche à Budapest, A B La Tribune ; 2009 :3 :23-24

10-Bernard Combe.

Immuno-Rhumatologie, Hôpital Lapeyronie CHU de Montpellier - Université Montpellier I,
La polyarthrite rhumatoïde De l'immunopathologie aux traitements de la polyarthrite
rhumatoïde. janvier 2008 :5-9

11-Morel. J, Moissec. P, Combe. B

Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encycl Med Chir, Appareil locomoteur, 14-
220-A-15, 2004

12-P. Jorgensen.

Thérapeutique des maladies articulaires et osseuses. Rev rhumatologie-thérapeutique
2009 :70 ; 1-24

13- Raissouni Nouha

Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde récente.
Revue du Rhumatisme 2005 ; 72 : 195-207

14-L. Achemlal, A. Nouijai, M. Ghazi, A. Mounach, A. Bezza, A. El maghraoui.

Centre de Rhumatologie et Rééducation fonctionnelle, Hôpital Militaire Mohammed V,
Rabat, Maroc 07-10-2010

15-Dubous P, Gardet V, Hugard L.

Intérêt des anticorps anti peptides cycliques citrullinés par rapport aux facteurs rhumatoïdes
pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Pathologie biologique 2005 ; 53 :63-67

16-Mazières B, Contagrel A, Constantin A.

la polyarthrite rhumatoïde. Guide pratique de rhumatologie 1999,307-327.

17-Ben Hmd K, Betbout F, Faatouk F et al.

Nodul rhumatoïde : diagnostic par l'échocardiographie transoesophagienne. Ann cardio Angeiologie 2004 ; 53 :101-104

18-Sany.J, Combe.B,Jorgensen. C

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (I). Aspects cliniques. Encycl Med Chir, Appareil locomoteur, 14-220-A-10, 1997

19-Haute Autorité de Santé.

Recherche d'anticorps anti-protéines citrullinées: AKA et PCC, 2006.

20-Bezza A, Achemalal L, Nouijai A, Mounach A, Ghazi M, El Maghraoui A.

Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde récente. Revu Rhumato 2007 ; 46: 57-65

21-R. Niamane.

Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde. Revu Rhumato 2010 ; 74-75

22-Dr J. Favre-Bonté (HAS) Intervenants :Dr Milka Maravic (Paris) Dr Gaël Mouterde (Montpellier) Recommandation HAS Polyarthrite rhumatoïde.2008

23-Haute Autorité de Santé .

Guide –affection de longue durée22. Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave, 2008

24- Guillemin F, Briancon S, Poureil J.

Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum 1991, 58, 459- 465

25- C. Villoutreix, V. Khanine, M. Rousière, F. Berrenbaum.

Le traitement médical de la polyarthrite rhumatoïde en 2005. Des avancées spectaculaires. Rev maitrise-orthop 2005 ; 147 :732-733

26-A. El Maghraoui.

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens. Modalités de prescription. Rev Rhumato 2009 ; 20-21

27- Bernard Combe, René-Marc FLIPO.

La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde. DIU Web Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques, 2008 : 5 : 4-5

28-Tuulikki Sokka. Minja Envalds .

Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs. Rheumatic Disease Clinics of North America 2008; 31 :729-744

29- Xavier chevalier, René marc Flipo, jean Sibia.

Rhumatologie connaissance et pratique Masson ; 2002 :104-105

30-thomas Bardin. Daniel Kuntz.

Thérapeutique rhumatologique. flammarion 1995 ;5 :57-58

31-Christelle Gibert.

RITUXIMAB et Pathologies Auto immunes. Valence, 2006 :5-10

32-M.Perlain.

La polyarthrite rhumatoïde : aspects clinico-biologiques et thérapeutiques 2011 : 79-80

33-Fakhouri F, Guerraoui H

Le rituximab dans les maladies auto-immunes: un nouvel espoir. Dans Actualités néphrologiques Jean Hamburger, Flammarion Médecine-Sciences, 2004, p. 89-105.

34-Knebelmann B, et al

Le rituximab dans les maladies auto-immunes: Flammarion Médecine-Sciences, 2004, p. 89-105.

35-Pr Jean Sibia, dr Christelle Sordet.

Une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes.encyclopédie Orphanet 2004 :6-19

36-D. Leveque.

Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux. Revu de Pharmacie Clinique. 2002 : Volume 21, Numéro 4, 271-7

37-El Maghraoui A, Achemal, NouijaiA, Mourach A, Ghazi M, Bezza A.

le Rituximab une nouvelle biothérapie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde. Revu Rhumato 2010 : 22-23

38- Silverman GJ.

Documentation laboratoire Roche: le MABTHERA. Arthritis and Rheumatism, 2006, p1484-1492.

39-Elena Pasca.

Nouveaux décès sous MabThéra/Rituxan. Rappel des leucoencéphalopathies et autres effets indésirables graves. *Revu Pharmacritique 2011 :26*

40-MABTHERA.

Guide des médicaments. Encyclopédie médicale 2009

41-VIDAL 2012.

Rituximab : Liste des médicaments contenant la substance : Rituximab.2012 : 18205.

42-OEMéd

(Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments), Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments® :MabThera®.2009

43-Valérie VIGIER.

Traitement du lupus érythémateux systématique par Rituximab. 2011

44-Hoffmann

MONOGRAPHIE RITUXAN® rituximab.LLa Roche Ltée : 17 mars 2000

45-Stabilis.

Monographie Rituximab. 6:53 – 3.2012

46-Dictionnaire Vidal® 2007 France

47-Emmanuelle.

Surgale Rituximab : Revue de son utilisation au sien des cinq centres hospitaliers universitaire du Quebeq .2011 : 25-39

ANNEXES

HAQ : EVALUATION DE LA CAPACITÉ FONCTIONNELLE				
VEUILLEZ INDiquer D'UNE CROIX LA RÉPONSE QUI DÉCRIT LE MEUX VOS CAPACITÉS AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS				
	Sans AUCUNE difficulté	AveC QUELQUES difficultés	AveC BEAUCOUP de difficultés	Incapable de le faire
S'habiller et se préparer				
Etes-vous capable de :				
• Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vous tixer les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se lever				
Etes-vous capable de :				
• Vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manger				
Etes-vous capable de :				
• Couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Porter à votre bouche une tasse ou un verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ouvrir une "brique" de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcher				
Etes-vous capable de :				
• Marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Monter 5 marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEUILLEZ INDiquer D'UNE CROIX SI VOUS UTILISEZ HABITUELLEMENT UN DE CES APPAREILS OU ACCESSOIRES POUR EFFECTUER CES ACTIVITÉS		VEUILLEZ INDiquer LES ACTIVITÉS POUR LESQUELLES VOUS AVEZ BESOIN DE L'AIDE DE QUELQU'UN :		
<input type="checkbox"/> Canne	<input type="checkbox"/> Utensile spécialement adapté	<input type="checkbox"/> S'habiller et se préparer	<input type="checkbox"/> Se lever	
<input type="checkbox"/> Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche ...)	<input type="checkbox"/> Béquilles	<input type="checkbox"/> Manger	<input type="checkbox"/> Marcher	
<input type="checkbox"/> Déambulateur	<input type="checkbox"/> Chaise spécialement adaptée			
	<input type="checkbox"/> Chaise roulante			
	<input type="checkbox"/> Autre(s) (préciser) :			
VEUILLEZ INDiquer D'UNE CROIX LA RÉPONSE QUI DÉCRIT LE MEUX VOS CAPACITÉS AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS				
	Sans AUCUNE difficulté	AveC QUELQUES difficultés	AveC BEAUCOUP de difficultés	Incapable de le faire
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
• Vous tixer et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Prendre un bain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vous asseoir et vous relever d'un siège de toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteindre et attraper un objet				
Etes-vous capable de :				
• Atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préhension				
Etes-vous capable de :				
• Ouvrir une portière de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
• Faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEUILLEZ INDiquer D'UNE CROIX SI VOUS UTILISEZ HABITUELLEMENT UN DE CES APPAREILS OU ACCESSOIRES POUR EFFECTUER CES ACTIVITÉS		VEUILLEZ INDiquer LES ACTIVITÉS POUR LESQUELLES VOUS AVEZ BESOIN DE L'AIDE DE QUELQU'UN :		
<input type="checkbox"/> Siège de WC surélevé	<input type="checkbox"/> Instrument à long manche pour attraper les objets	<input type="checkbox"/> Hygiène	<input type="checkbox"/> Atteindre et attraper	
<input type="checkbox"/> Poignée ou barre de baignoire	<input type="checkbox"/> Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	<input type="checkbox"/> S'habiller et ouvrir des objets	<input type="checkbox"/> Courses et tâches ménagères	
<input type="checkbox"/> Siège de baignoire	<input type="checkbox"/> Autre(s) (préciser) :			

Figure01 :score HAQ(helth assessment questionnaire) (Référence :Guillemin et al.Mesure de la capacité fonctionnelle dans la PR : adaptation française du Health Assessment Questionnaire)

TABLEAU RECAPULATIF DE L'EVOLUTION DE HAQ EN FONCTION DU

FR

		N	Moyenn e	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		F (Test de Fischer)	Signification
					Borne inférieur e	Borne supérieur re		
HAQ 1	FR-	17	1,63464 7	0,6346055	1,30836 3	1,96093 1	2,046	0,163
	FR+	14	1,23571 4	0,9144436	0,70773 0	1,76369 8		
	Total	31	1,45448 4	0,7860475	1,16615 9	1,74280 8		
HAQ 2	FR-	17	1,45888 2	0,5761674	1,16264 4	1,75512 0	1,662	0,207
	FR+	14	1,11642 9	0,8942174	0,60012 3	1,63273 4		
	Total	31	1,30422 6	0,7440204	1,03131 7	1,57713 5		
HAQ 3	FR-	17	1,35182 4	0,5851024	1,05099 2	1,65265 5	2,538	0,122
	FR+	14	0,95571 4	0,7982815	0,49480 0	1,41662 8		

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique. Les biothérapies mises au point ont révolutionné la prise en charge du patient, parmi ceux-ci, on peut citer le Rituximab : est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20 des lymphocytes B.

Notre travail a pour buts d'évaluer l'efficacité de **Rituximab** dans le traitement de polyarthrite rhumatoïde chez les patients suivis dans le service de rééducation CHU Tlemcen. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective

Notre étude a incluse trente deux patients. qui ont été traités par RTX entre 2010et 2011. L'âge moyen était de 51 ans, la durée moyenne de la maladie était de 14 ans, le FR était positif dans 55%, Tous les patients étaient cortisonés, aucun n'a bénéficié d'un anti TNF α . Le RTX était associé au Methotrèxate dans **25** cas, au léflunomide dans 3 cas, utilisé en monothérapie dans 3cas. Le DAS28 initial était en moyenne de **5,31 (4,04 - 7,70)**, HAQ initial était de moyenne de **1.45 (0.125-2.75)**, 14 patients ont eu une réponse favorable au TRT avec une diminution moyenne du DAS 28 individuel de -2,18. 22patients répondent au traitement et présentent une réponse bonne et modérée. Une absence de réponse est notée dans 8 cas

De nombreuses études ont démontré l'efficacité et la tolérance remarquables du RTX au cours de la PR après échec des Anti TNF α . Cette étude utilisant le RTX après échec des TRT de fond classique révèle une bonne réponse dans plus de la moitié des cas

Mots clés :

Polyarthrite rhumatoïde, efficacité, Rituximab

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory arthritis. Biotherapies developed have revolutionized the care of the patient, among them include Rituximab: a monoclonal antibody that specifically inhibit the CD20 receptor of B lymphocyte

Our work aims to evaluate the efficacy of **Rituximab** in the treatment of rheumatoid arthritis in patients followed in the rehabilitation ward CHU Tlemcen.

This is a retrospective descriptive study conducted entre 1er November 2011 and February 31, 2012 is a period of 3 months in patients aged over 15 years followed at the rehabilitation ward for functional PR confirmed.

Our study included thirty-two patients. Who were treated with RTX between 2010 and 2011. The average age was 51 years, the average duration of disease was 14 years, the RF was positive in 55%, all patients were cortisone, none received anti TNF. The RTX was methotrexate in **25** cases, to leflunomide in 3 cases, used as monotherapy in 3 cases. The initial DAS28 averaged **5.31 (4.04 to 7.70)**, HAQ initial average was **1.45 (0.125-2.75)**, 14 patients had a favorable response to TRT with a mean decrease in DAS 28 individual of -2.18. 22 patients respond to treatment and have a good and moderate response. No response was noted in 8 cases

Numerous studies have demonstrated the remarkable efficacy and safety of rituximab in RA after failure of Anti TNF. This study using RTX TRT after failure of conventional background reveals a good EULAR response in over half the cases and a tolerance of RTX satisfactory.

Keywords:

Rheumatoid arthritis, effectiveness, Rituximab.