



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biochimie

N° d'ordre : Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

N° de série : Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : *Biochimie Appliqué*

Intitulé :

***LE RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE AU NIVEAU DE L'HOPITAL
CHU-IBN BADIS-CONSTANTINE***

Présenté et soutenu par :

Le : 21/10/2020

- MERDJANA FATIMA ZOHRA
- BOUBEKEUR CHAIMA

Jury d'évaluation :

Encadreur : Pr. ATTALAH Salah (UFM Constantine 1)

Présidente du jury : Dr. CHETTOUM Aziez (MCA- UFM Constantine 1)

Examinatrice : Dr. AKLIL Badiia (MCB- UFM Constantine 1)

*Année universitaire
2019- 2020*

Remerciements

Je remercie en premier et avant tout Dieu Allah tout puissant qui m'a guidé vers cette discipline qu'est «La biochimie » et qui m'a permis de réaliser ce modeste travail.

*Je tiens à remercier en deuxième lieu mon encadreur le Professeur **Attalah Salah** pour son aide, ses conseils précieux, sa disponibilité en toute circonstance et pour avoir mis à ma disposition tous les outils nécessaires à la réalisation de ce travail.*

*Je remercie également tout le personnel du service de Rhumatologie de CHU IBN BADIS à leur tête Le Professeur Chef de Service, **Dr Bencherif**.*

*Je remercie les membres de jury, le président Dr **Chettoum Aziez** et l'examinatrice Dr **Aklil Badiaa** pour avoir accepté d'évaluer notre travail.*

Je remercie mes chers parents qui m'ont beaucoup encouragé par leur soutien et par leurs prières ; que Dieu les protège.

Je remercie tous les enseignants que j'ai eus durant tout mon Parcours d'étude.

Je remercie tous ceux qui ont participé à mon instruction et à mon éducation.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, puisse dieu le tout puissant, t'accorder santé et longue vie et bonheur, à toi **mon père**.*

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

*A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet mes frères **islam, saïfe, oussama et ayoub**, sans oublier ma grand-mère **mlouka**.*

*A toute ma famille, et mes amis, a ma cousine **takwa** et toute la famille **merdjana**.*

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

Fatima Zohra

Dédicaces

Je dédie cette thèse ...

A mes tendres parents : Aucun mot ne décrira jamais assez mon affection et ma fierté d'être votre fille. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère qu'en ce jour l'un de vos rêves se réalise à travers moi. Puisse Dieu vous préserver et vous accorder longue vie, santé et bonheur.

A mes chères sœurs mes petites complices de toujours, vos venues au monde ont embelli nos vies. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de mon amour.

A mon mari aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré ; Je te remercie pour ton soutien inconditionnel durant toutes ces longues années d'études.

A abir merci pour ton amitié innocente, pour tes encouragements.

Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée durant ces longues années.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur

Chaima

Table de matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé, Abstract, الملخص

Introduction.....01

Partie bibliographique

Chapitre I : La polyarthrite rhumatoïde

1. Présentation de la polyarthrite rhumatoïde.....03

2. Etiologie.....04

2.1-Facteurs génétiques.....04

2.2-Facteurs hormonaux.....05

3. Physiopathologie.....06

3.1-Physiopathologie des lésions articulaires.....06

3.1.1- Phase d'initiation.....07

3.1.2- Phase de recrutement et d'inflammation.....08

3.1.3- Phase de prolifération synoviale.....09

3.1.4- Phase de réparation articulaire.....10

3.2- Physiopathologie des lésions extra-articulaire.....10

4. Aspect clinique.....11

4.1- La polyarthrite rhumatoïde au début.....11

4.2- La polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état.....13

5. Diagnostic de la PR	16
5.1- Diagnostic clinique.....	16
5.2- Diagnostic biologique.....	17
5.3- Histologie synoviale.....	19
5.4- Diagnostic par imagerie.....	19
6. Traitement	20
6.1- Les traitements symptomatiques.....	21
6.1.1- Les antalgiques.....	21
6.1.2- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	21
6.2- Les traitements du fond	21
6.2.1- Les traitements de fond synthétiques.....	22
6.2.2- les traitements du fond biologiques (bDMARD).....	22

Chapitre II : La biothérapie « Rituximab »

1. Historique	25
2. Nomenclature des biothérapies	25
3. Classification des biothérapies	26
3.1- Les inhibiteurs de la Co-stimulation.....	26
3.2- Les inhibiteurs du tumor necrosis factor alpha.....	26
3.3- Les inhibiteurs des interleukines.....	26
3.4- Les inhibiteurs du lymphocyte B.....	26
4. Le rituximab	27
4.1- Définition et rationnel d'utilisation.....	27
4.2- La cible : le CD20.....	28
4.3- Mécanisme d'action.....	29
4.3.1- L'apoptose.....	30
4.3.2- La cytotoxicité complément-Dépendante (CDC).....	31
4.3.3- La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC).....	32

5- Effets indésirables du rituximab	33
6- La forme de présentation et posologie	34
6.1- Posologie.....	34
6.2- Prémédication 30 minutes avant la perfusion.....	35
6.3- Bilan pré-thérapeutique.....	35
6.4- Surveillance de la perfusion.....	35
7- Les facteurs pronostiques de bonne réponse	36

Partie pratique

Patients et méthodes

1- L'objectif.....	38
2- Type d'étude.....	38
3- Population d'étude.....	38
4- Critère d'inclusion.....	38
5- Méthodes d'étude.....	38
6- Analyse statistique.....	38

Résultats

1. Les données sociodémographiques

1.1. Répartition selon le sexe.....	39
1.2. Répartition selon l'âge.....	40
1.3. Répartition selon le niveau d'instruction.....	40
1.4. Répartition selon l'activité professionnelle.....	41
1.5. Répartition selon les antécédants.....	42

2. Diagnostic

2.1. Selon les critères ACR/EULAR 2010.....	43
2.2. Les signes cliniques.....	43
2.3. Paracliniques.....	45
2.4. Radiographie.....	46

3. Traitement

3.1. Avant la biothérapie.....	47
3.2. Le traitement de fond classique lors de l'initiation de biothérapie.....	49
3.3. Traitement par biothérapie.....	50

Discussion.....	54
------------------------	-----------

Conclusion	56
-------------------------	-----------

Références bibliothèques

Liste des figures

Figure 01 : Le Gonflements articulaires lors d'une inflammation par une PR.....	04
Figure 02 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR.....	07
Figure 03 : Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires.....	09
Figure 04 : Formation de pannus synoviale dans le cas d'inflammation.....	10
Figure 05 : L'articulation normale et sa destruction lors d'une inflammation.....	12
Figure 06 : Déviation des mains en coup de vent cubital.....	13
Figure 07 : Squeeze test au niveau des métacarpo-phalangiennes.....	17
Figure 08 : Squeeze test au niveau des métatarsophalangiennes.....	17
Figure 09 : Principe de la citrullination, Modification enzymatique de l'arginine en citrulline.....	18
Figure 10 : Radiographie de face d'une main atteinte de polyarthrite rhumatoïde.....	20
Figure 11 : Structure de l'AC anti CD20 ou rituximab.....	27
Figure 12 : La chaîne phosphoprotéine transmembranaire du CD20.....	29
Figure 13 : Mécanisme d'action du rituximab.....	30
Figure 14 : Apoptose induite par le rituximab (anti-CD20).....	31
Figure 15 : Cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab (anti-CD20)...	32
Figure 16 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps induit par le rituximab.....	33
Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe.....	39
Figure 18 : Répartition des patients selon l'Age.....	40
Figure 19 : La fréquence des patients selon le niveau d'instruction.....	41
Figure 20 : Répartition des patients selon la profession.....	41
Figure 21 : Répartition des patients selon les antécédents.....	42
Figure 22 : Fréquence des déformations articulaires.....	43
Figure 23 : Typologie des déformations.....	44
Figure 24 : Le bilan immunologique.....	45

Figure 25 : Les données radiographiques.....	46
Figure 26 : la fréquence de différents traitements symptomatiques avant la biothérapie	47
Figure 27 : Les différents traitements de fond classiques avant la biothérapie.....	48
Figure 28 : Répartition de différents traitements de fond classique lors de l'initiation de la biothérapie.....	49
Figure 29 : Indication de la biothérapie.....	50
Figure 30 : Evolution de la VS et de la CRP sous rituximab.....	51
Figure 31 : Evolution de nombre d'articulation douloureux sous rituximab.....	52
Figure 32 : Evolution de nombre d'articulation gonflé sous rituximab.....	52
Figure 33 : Evolution de CCP et de FR sous rituximab.....	53

Liste des tableaux

Tableau 01: Manifestation extra-articulaires de la PR.....	15
Tableau 02 : Le niveau d’instruction des patients atteints de PR traité par rituximab.....	40
Tableau 03 : Répartition des patients selon le score ACR/EULAR 2010.....	43
Tableau 04 : La dose moyenne de différents traitements de fond lors de l’initiation De biothérapie.....	49

Liste des abréviations

ACPA: Anticorps anti-protéines citrullinées.

ACR: American college of rheumatology.

ADCC: Cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps

ADN: Acide désoxyribonucléique.

AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdienne.

Anti-CCP: Anticorps anti-peptides citrullinés

CDC: Complement-dependent-cytotoxicity.

CRP: Protéine c réactive.

DAF: Decay accelerating factor.

DAS-28: Disease activity score 28.

DMARD: Disease modifying anti-rheumatic drug.

EULAR: Ligue Européenne contre le rhumatisme.

FR: Facteur rhumatoïdes.

HAQ: Health assessment questionnaire.

HLA: Human leucocyte antigens.

ICAM-1: Inter cellular adhesion molecule.

IV : Intra- veineuse.

LEF: Le léflunomide.

LEMP: Leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

LLC: Leucémie lymphoïde chronique

LT: Lymphocytes T.

MCP: Membrane cofactor protein.

MIRL: Membrane inhibitor of reactive lysis.

MTX: Méthotrexate.

NAD: Nombre d'articulations douloureuses.

NAG: Nombre d'articulations gonflées.

PR : Polyarthrite rhumatoïde.

RTX: Rituximab.

SLZ: Sulfasalazine

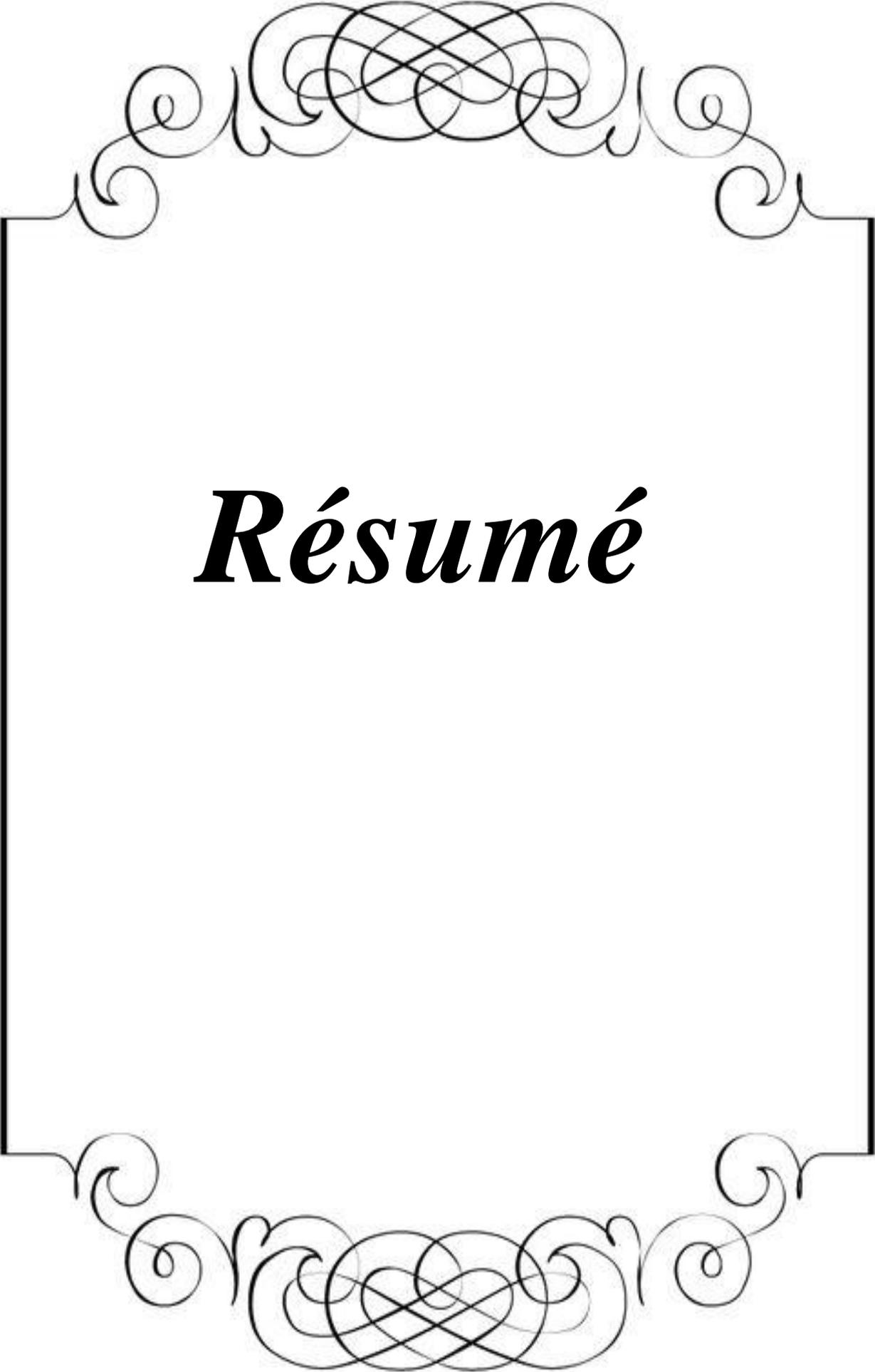
TLR: Toll-like-receptor.

TNF: Tumor necrosis factor.

TRT: Traitement

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule.

VS : Vitesse de sédimentation



Résumé

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent et le plus grave elle retentit globalement sur la qualité de vie, la capacité de travail et à long terme sur l'espérance de vie. Un diagnostic et un traitement précoces sont essentiels, car les lésions articulaires suscitant ensuite une morbidité importante apparaissent très tôt et la réponse au traitement semble meilleure à un stade précoce. Il existe plusieurs types de traitements pour la polyarthrite rhumatoïde, les AINS qui constituent le traitement symptomatique et les glucocorticoïdes le traitement d'usage, on utilise des «traitements de fond» appelés également les inducteurs de rémission dont le méthotrexate représente la molécule «repère».L'utilisation du rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a fait preuve d'efficacité et de tolérance dans les essais randomisés.

L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la vraie vie l'efficacité du rituximab dans une population des patients atteints de PR et d'identifier les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique aux rituximab.

Il s'agit d'une étude rétrospective épidémiologique portant sur les patients atteints de PR retenue sur les critères ACR/EULAR 2010 traité par le rituximab entre la période 2014 au 2020. Le rituximab a été administré à une dose de $2 \times 1g$ à 15 jours d'intervalle, durée de traitement supérieur à 3 mois.une analyse bi-variée ainsi qu'une régression logistique ont été utilisées pour identifier les facteurs associés à la réponse à 3 et à 6 mois.

Les résultats obtenus ont montré une bonne efficacité du rituximab qui se traduit par une diminution des paramètres clinique (NAD, NAG) et biologiques (VS, CRP).La diminution significative des anti-ccp à 3 et à 6 mois est un outil prédictif de bonne réponse.les autres facteurs (âge, le sexe, corticothérapie associée) ne semblaient pas être associés à la présence EULAR sous rituximab. En ce qui concerne la tolérance, on a trouve une bonne tolérance de 80%.

Le rituximab représente l'alternative thérapeutique de choix chez les malades polyarthritiques en cas d'échec du traitement par DMARDS. Un Titre élevée d'anticorps anti-ccp constitue un facteur prédictif de la réponse au rituximab dans la PR. Ce marqueur biologique, facilement accessible en pratique clinique, peut aider à sélectionner les meilleurs candidats à un traitement par RTX.

Les mots clé : polyarthrite rhumatoïde, rituximab, traitement symptomatique, traitement de fond, anti-ccp.

Abstract

Rhumatoïde polyarthrite (RP) is the most common and serious chronic inflammatory rheumatism and has an overall impact on quality of life, ability to work and in the long term on life expectancy. Early diagnosis and treatment are essential, since joint damage resulting in significant morbidity appears very early and the response to treatment appears better at an early stage. There are several types of treatment for rheumatoid arthritis, NSAIDs which constitute symptomatic treatment and glucocorticoids the usual treatment, we use "background treatments" also called remission inducers of which methotrexate represents the "landmark" molecule. The use of rituximab in rheumatoid arthritis (RA) has been shown to be effective and tolerant in randomized trials.

The objective of our work was to evaluate in real life the effectiveness of rituximab in a population of patients with RA and to identify predictors of therapeutic response to rituximab.

This is a retrospective epidemiological study of patients with RA selected for the ACR / EULAR 2010 criteria treated with Rituximab between the period 2014 to 2020. Rituximab was administered at a dose of $2 \times 1g$ at 15 days interval, duration of treatment greater than 3 months.

Good efficacy of rituximab which results in a reduction in clinical (NAD, NAG) and biological (VS., CRP) parameters. The significant decrease in anti-ccp at 3 and 6 months is a predictive tool for a good response; other factors (age, sex, associated corticosteroid therapy) did not appear to be associated with the presence of EULAR under rituximab. With regard to tolerance, a good tolerance of 80% was found.

Rituximab is the therapeutic alternative of choice in patients with polyarthrititis if treatment with DMARDS has failed. A high titer of anti-ccp antibodies is a predictor of the response to rituximab in RA. This biomarker, easily accessible in clinical practice, can help select the best candidates for RTX treatment.

Keys words: rheumatoid arthritis, rituximab, symptomatic traitement, background traitement, anti-ccp.

المخلص:

التهاب المفاصل الروماتويدي Polyarthrite rhumatoïde هو روماتيزم التهابي مزمن الأكثر شيوعاً وخطورة وله تأثير عام على نوعية الحياة والقدرة على العمل. التشخيص والعلاج المبكران للالتهاب المفاصل ضروريان، حيث أن الاستجابة للعلاج تتم بشكل أفضل في مرحلة مبكرة من التشخيص، هناك عدة أنواع من العلاجات للتهاب المفاصل الروماتويدي منها، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التي لها دور في علاج الأعراض والـ Glucocorticoïdes يعتبر العلاج المعتاد، وتستخدم جزيئة Méthotrexate "كعلاجات أساسية" التي تسمى أيضاً مسكنات الألم. كما ثبت أن استخدام Rituximab في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي فعال من خلال أستعماله في التجارب المخبرية.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم فعالية Rituximab في الحياة الواقعية في مجموعة من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي وتحديد مؤشرات الاستجابة العلاجية لـ Rituximab.

تمت هذه الدراسة على مرضى يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي تم اختيارهم لمعايير ACR/EULAR 2010 الذين تم علاجهم باستخدام Rituximab بين الفترة التي تمتد بين سنة 2014 إلى 2020.

تم إعطاء Rituximab بجرعة 2 × 1 جرام مرة كل 15 يوماً لمدة علاج أكثر من ثلاثة أشهر، تم استخدام التحليل ثنائي المتغير لتحديد العوامل المرتبطة بالاستجابة في 3 و 6 أشهر. فعالية Rituximab كانت جيدة مما أدى إلى انخفاض في المؤشرات السريرية (NAG, NAD) والبيولوجية CRP, VS

بعد الانخفاض الكبير في مضادات CCP في مدة 3 و 6 أشهر علامة تنبؤية للاستجابة الجيدة؛ لا يبدو وأن العوامل الأخرى (العمر والجنس والعلاج Glucocorticoïdes المرتبط بوجود EULAR تحت أستعمال Rituximab. فيما يتعلق بالإستجابة، تم التوصل الى أستجابة عالية تقدر بنسبة 80٪..

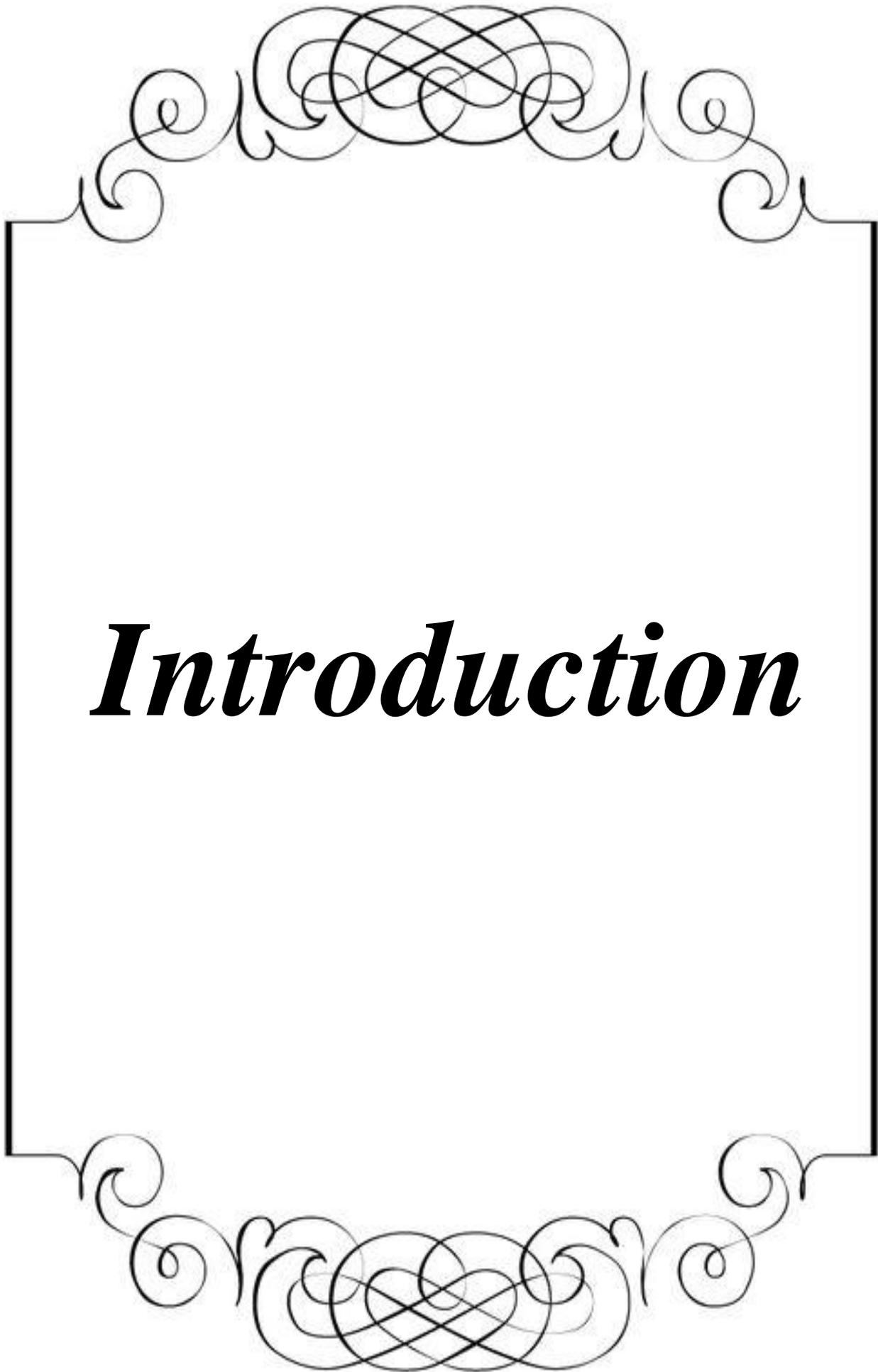
تعتبر الفعالية العالية من الأجسام المضادة لـ CCP مؤشراً على الاستجابة لـ Rituximab في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي

يمكن أن يساعد هذا المؤشر البيولوجي، الذي يمكن الوصول إليه بسهولة في المعاملة السريرية في اختيار أفضل

المرضى للعلاج بـ Rituximab.

الكلمات المفتاحية:

التهاب المفاصل الروماتويدي polyarthrite rhumatoïde, rituximab, علاج الأعراض traitement symptomatique, العلاجات الأساسية, anti-ccp, traitement de fond.



Introduction

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires et d'autre part d'une maladie systémique, pouvant engager le pronostic vital [1].

Elle est plus fréquente chez le sexe féminin ; elle pose à son début un problème avant tout, diagnostique, qui repose sur la confrontation de manifestations cliniques, de tests biologiques ainsi que des examens radiologiques.

Des critères de classification ont été révisés récemment par le collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology [ACR]) et la ligue européenne contre les rhumatismes (European League Against Rheumatism [EULAR]). Ils peuvent aider le clinicien pour le diagnostic des cas difficiles [2].

La prise en charge a connu de profonds changements au cours de ces dernières années, liés aux progrès dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques permettant d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles notamment avec l'avènement des biothérapies, mais également à une meilleure approche diagnostic et pronostique [3].

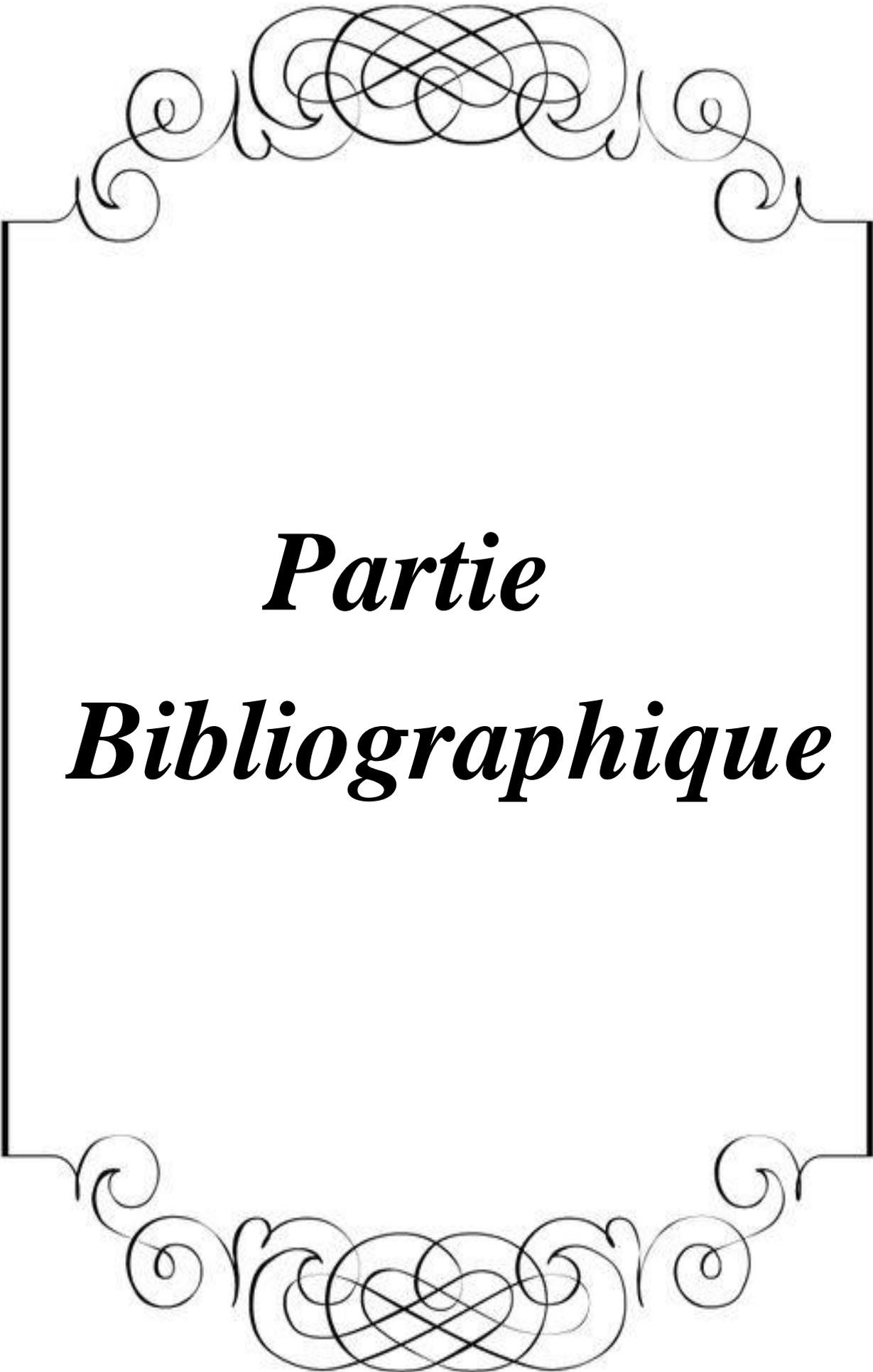
Les biothérapies, ces nouveaux outils biologiques fondés sur l'utilisation de molécule, de cellules, voire de tissus issus du vivant ont démontré leur grande efficacité dans l'amélioration clinique, pronostique et de la qualité de vie des patients et ont bouleversé la prise en charge de certaines affections inflammatoires chroniques en rhumatologie ; Les anti-TNF ont été les premières biothérapies disponibles dans la polyarthrite rhumatoïde puis dans la spondylarthrite et le rhumatisme psoriasique ; secondairement, un anticorps antiCD20 du lymphocyte B « **rituximab** » [4].

Jusqu'aux années quatre-vingt-dix il a été principalement utilisé dans le traitement des lymphomes B où son efficacité et sa bonne tolérance ont constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Par la suite, son champ d'utilisation s'est élargi aux maladies inflammatoires notamment la PR ; son utilisation au cours de ce rhumatisme inflammatoire chronique a fait preuve de son efficacité et aussi de sa bonne tolérance [1].

Introduction

A la lumière de ces données, notre étude observationnelle a pour objectif l'évaluation dans la «vraie vie» de l'efficacité et la tolérance du **rituximab** dans une population de patients algériens atteints de PR.

L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique aux **Rituximab**, afin de guider le prescripteur vers un choix rationnel et optimal de ces bio-médicaments.



Partie
Bibliographique



Chapitre I
La polyarthrite
rhumatoïde

1. Présentation de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde anciennement appelé polyarthrite chronique évolutive, est une maladie rhumatismale très fréquente. Le mot rhumatoïde signifie « qui ressemble à un Rhumatisme ». Les « rhumatismes » désignent l'ensemble des maladies qui touchent l'appareil locomoteur à savoir : les articulations, les os, les tendons et les muscles [4].

La PR entraîne une inflammation de plusieurs articulations à la fois, qui gonflent, deviennent douloureuses et sont limitées dans leur amplitude de mouvement (**figure 1**). Sans traitement, ces articulations ont tendance se déformer progressivement au fil du temps.

La polyarthrite rhumatoïde touche le plus souvent les mains, les poignets, les genoux et les petites articulations des pieds. Avec le temps, et parfois dès le début de la maladie, les épaules, les coudes, la nuque, les mâchoires, les hanches et les chevilles peuvent également être touchés.

Si l'inflammation de la synoviale persiste, par exemple en l'absence de prise en charge, tous les éléments de l'articulation et ceux l'entourant (tendons, ligaments) vont subir des lésions dues au pannus synovial et surtout aux enzymes contenues dans le liquide synovial. Ces lésions amènent à l'érosion des articulations et tendons entraînant les déformations articulaires bien connues de la polyarthrite rhumatoïde [5].

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

Elle est aussi classée en tant que maladie auto-immune, car dans son déclenchement et dans sa pérennisation intervient un dérèglement de l'immunité avec formation d'auto anticorps. Dans les cas d'altération de ce système, comme au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les articulations du patient sont susceptibles d'être reconnues comme étrangères [6].

Cette pathologie entraîne une altération de la qualité de vie et une diminution de l'espérance de vie des patients.



Figure 01 : Gonflements articulaires lors d'une inflammation par une PR [7].

2. Etiologie

Bien que l'origine de la maladie soit encore inconnue, sa connaissance a augmenté ces dernières années et de nombreux facteurs sont associés à la cause de la maladie, notamment:

2.1. Facteurs génétiques

La Polyarthrite Rhumatoïde n'est pas une maladie **héréditaire**. Même si de nombreux facteurs **génétiques** ont été retrouvés, leur influence sur la survenue de la maladie reste faible. Il existe une **prédisposition génétique**, c'est-à-dire un terrain génétique favorisant le déclenchement de la maladie, ce qui explique l'existence de familles où plusieurs personnes sont malades, mais ce n'est pas à proprement parler une maladie génétique. Les gènes ne représentent que 30 % du déterminisme de la maladie [8].

La Polyarthrite Rhumatoïde est fortement associée avec les allèles HLA-DRB1 codant un peptide de 5 acides aminés au sein de chaîne DR-B, ce peptide partage entre les différents allèles DRB-1 joue probablement un rôle dans la présentation d'auto-Antigène ou d'Antigène extrinsèque ayant une réactivité croisée avec des auto-antigènes.

Les autres gènes, certains allèles des gènes, des toll-like-receptor (TLR), des récepteurs de fragment FC des IgG et du récepteur de TNF α ont une prévalence élevée chez les patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde [9].

2.2. Facteurs hormonaux

La maladie de Polyarthrite Rhumatoïde (PR) se déclenche au cours de la ménopause ou après l'accouchement. Les contraceptifs oestroprogestatifs semblent limiter la sévérité des maladies. Des dysfonctionnements des glandes surrénales sont observés chez les patients atteints de polyarthrites rhumatoïdes. Lors de stress, la réponse de la glande corticosurrénales qui produit le cortisol serait insuffisante, un faible taux de cortisol pourrait favoriser la progression de l'inflammation [8].

2.3. Facteurs environnement

2.3.1. Alimentation

Des petites doses d'alcool semblent avoir un effet anti-inflammatoire qui pourrait prévenir la survenue de la PR. L'effet protecteur de l'alcool semble plus important chez les personnes porteuses du marqueur génétique de l'épitope partagé [10].

Une analyse récente de la fameuse «Nurses health study» suggère que la consommation quotidienne de sodas sucrés doublerait le risque de développer la PR [11].

Une étude de population suédoise suggère qu'une consommation de sel très importante serait un facteur de risque, particulièrement chez les fumeurs (OR : 2,26 ; IC 95% : 1,06-4,81) [12].

Un rôle éventuel de la consommation de viandes rouges, d'antioxydants, de vitamines et d'autres micronutriments élémentaires n'est pas démontré, à ce jour [13].

2.3.2. Infections

Les micro-organismes porteraient des molécules similaires à des molécules articulaires. Après avoir été activé contre ces micro-organismes, le système immunitaire réagirait par erreur contre les structures des articulations.

Plusieurs études ont retrouvé une association entre parodontite et PR, et entre la sévérité de la parodontite et celle de la PR [14].

La perte de dents sur parodontite a été associée avec un doublement du risque de PR à dix ans [15].

2.3.3. Tabac

La cigarette a été maintes fois associée à une susceptibilité accrue de développer une PR. Cependant, le risque de développer une PR en réaction au tabac existe surtout chez des personnes génétiquement prédisposées, en particulier les personnes présentant une ou deux copies de l'épitope partagé [16].

La consommation de tabac ne favorise que les formes «séropositives» (anti-CCP +) de polyarthrite rhumatoïde (PR). Le mécanisme pathogénique postulé est que le tabagisme favorise une modification post-translationnelle (Citrullination) des protéines pulmonaires, qui induit la genèse d'anticorps anti peptides citrullinés (AC anti-CCP) chez des individus génétiquement prédisposés.

En effet, les individus porteurs des gènes de «L'épitope partagé» lient avec une grande affinité ces peptides citrullinés, favorisant ainsi la production d'AC anti-CCP, anticorps qui semblent avoir un rôle pathogène dans la Polyarthrite [17].

3. physiopathologie

La Polyarthrite Rhumatoïde est classé parmi les maladies auto-immunes en raison de nombreux signes d'auto réactivité, avec la présence d'auto anticorps comme les facteurs rhumatoïdes (FR), les anticorps protéines catulliens (ACPA) de façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR, la phase d'inflammation de la membrane synoviale dont la pathogénie est mieux connue et la phase de destruction articulaire [18].

3.1. Physiopathologie des lésions articulaires

Il existe au coure de la PR une synovite rhumatoïde chronique auto-entretenu entrainant une prolifération synovial pseudo-tumoral avec développement à la périphérie de l'articulation d'un pannus synovial susceptible d'entraîner une destruction ostéocartilagineuse [19]; plusieurs phase caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde : initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation (**Figure 02**).

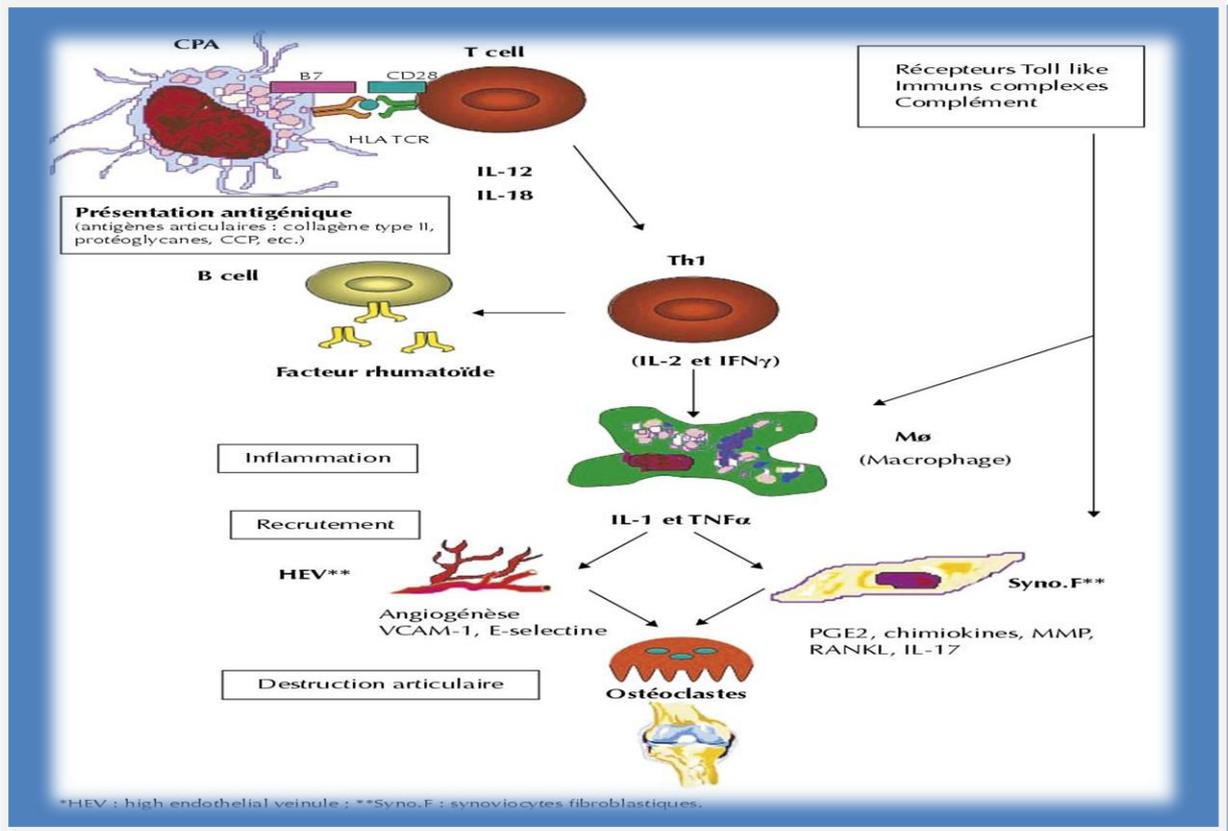


Figure 02 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR [16].

3.1.1. Phase d'initiation

Quel que soit le facteur déclenchant, l'antigène soit de leur origine exogène ou endogène ; il serait présenté aux lymphocytes T-CD4 par des molécules du système HLA de classe II (comme DR4 et DR1) qui sont situées à la surface de la cellule présentatrice d'Ag.

La formation du complexe Ag-HLA II-TCR est considérée comme initiateur de la physiopathologie de la PR [21]. Les LT activés vont stimuler d'autres types cellulaires et permettre la production de certaines cytokines comme : TNF-gamma et IL2 ; qui sont à l'origine de l'activation des macrophages, fibroblastes et des lymphocytes B, qui sont responsables de la production des anticorps contre les protéines citrulinées et cytokines pro-inflammatoires qui entraînent l'inflammation plus tardivement, la dégradation ostéo-cartilagineuse.

Cependant la très grande spécificité des anticorps dirigés contre les protéines citrulinées laisse supposer que cet antigène est probablement riche en résidus citrulinés [19]. L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) [21].

3.1.2. Phase de recrutement et d'inflammation

Cette seconde étape est principalement dépendante de l'immunité acquise ; le recrutement cellulaire et l'inflammation au niveau de synovial rhumatoïde s'appliquent par trois phénomènes majeurs : la migration cellulaire du sang vers l'articulation, l'infiltrat cellulaire de la synovial et le dé-granulations des cytokines.

- **Migrations cellulaires** : L'apparition de la synovite passe par le recrutement de leucocytes (Lymphocyte T et B, monocyte, polynucléaires neutrophiles) et la migration de ces éléments du sang vers la membrane synovial, ainsi très précédemment au cours de la PR, une néo-vascularisation de la synoviale se développe.

Cette migration et l'attraction des lymphocytes dans l'articulation se fait grâce aux cellules endothéliales et aux molécules d'adhésion comme **ICAM-1** (intercellular adhesion molecule), **VCAM-1** (vascular cell adhesion molecule) ; le synovial rhumatoïde ainsi formé est principalement constitué de lymphocyte T, de macrophage et de polynucléaires neutrophiles [22].

- **L'infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde** : L'infiltrat ainsi constitué au niveau de la membrane synoviale est responsable de l'inflammation articulaire et donc des premiers signes cliniques de la pathologie, de nombreux types cellulaires sont présentés au niveau de la synovite rhumatoïde, les principaux étant les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les macrophages et les fibroblastes, les polynucléaires neutrophiles et les cellules souches mésenchymateuses ; les interactions extrêmement complexes entre tous ces types cellulaires ne sont pas parfaitement expliquées par les connaissances scientifiques [22].
- **Dégranulation des cytokines** : Les cytokines sont des molécules de faible poids moléculaires jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie de la PR ; il existe en effet chez ces patients un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires. Chez les patients atteintes de PR, les concentrations des cytokines produites par les lymphocytes sont très inférieures aux concentrations des cytokines des macrophages ; c'est l'excès de production de cytokines TH1 et de défaut de production de cytokines TH2 qui va stimuler anormalement les macrophages et aboutir ainsi à la sécrétion massive de cytokines délétères comme **l'IL-1**, **l'IL-6** et le **TNF alpha**, à cela s'ajoute le déficit des polyarthritiques en antagonistes naturels ou récepteurs solubles des

Cytokines accentuant encore le déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoire et les cytokines anti-inflammatoire [22] (**figure 03**)

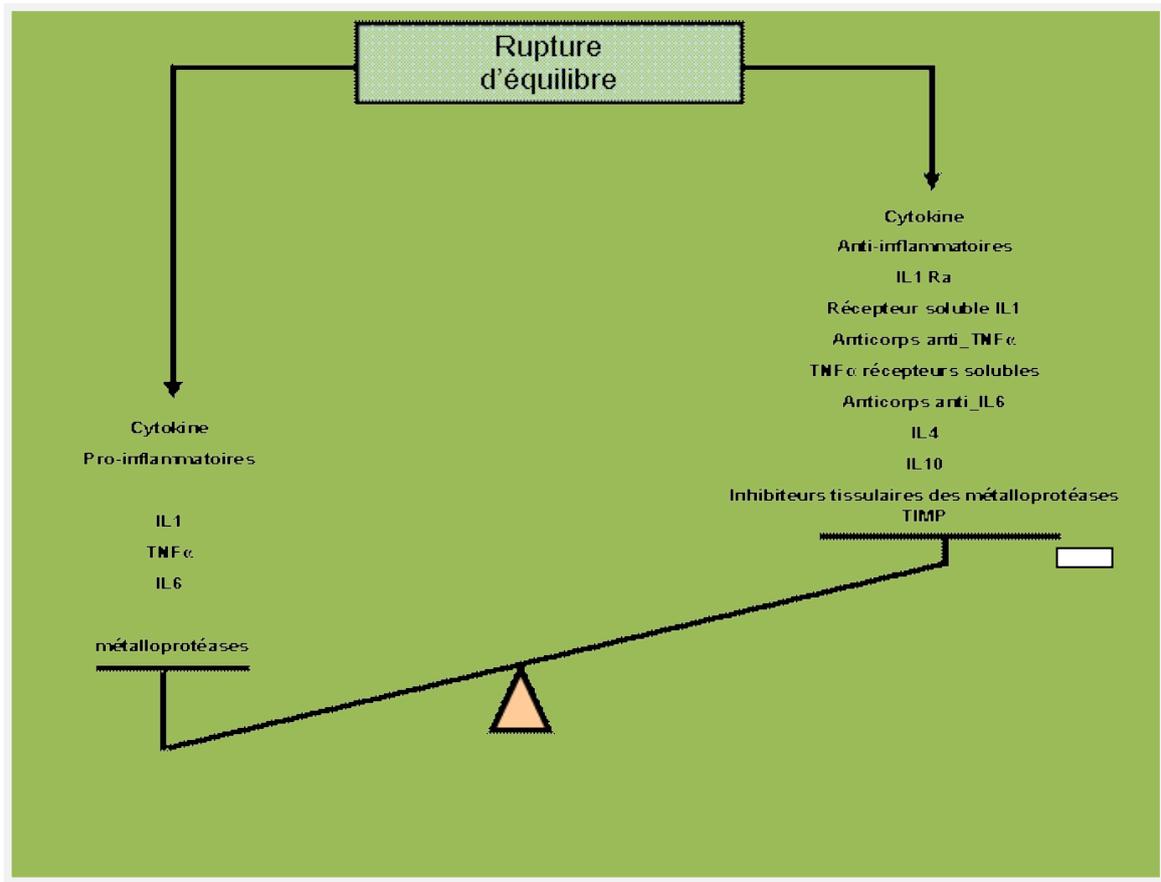


Figure 03: Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires [23].

3.1.3- Phase de prolifération synoviale

Les lésions cartilagineuses et osseuses résultent du pannus synovial secondaire à des phénomènes de prolifération synoviale dépendant des synoviocytes et de l'action des métalloprotéases, des chondrocytes et des ostéoclastes [24].

- **Prolifération synoviale :** A la phase d'état, cette prolifération ne repose plus que sur les propriétés propre des synoviocytes A (macrophage et cellules dendritiques) et B (fibroblaste) ; il semblerait qu'elle soit entre autre, le résultat d'une activation de proto-oncogènes et d'une mutation du gène suppresseur de tumeur p53, parallèlement on note une diminution des phénomènes d'apoptoses (mort cellulaires programmée) venant accentuer la prolifération cellulaires [24].

- **Formation des pannus** : les pannus synoviale correspond à l'attachement des synoviocytes sur le cartilage grâce à diverse molécules d'adhésion donc ce pannus.

Majoritairement constitué de macrophage et de fibroblaste mais il peut aussi comporter une faible proportion d'ostéoclastes ; il semblerait que les fibroblastes soient les principaux responsables des lésions cartilagineuses induit par les pannus tandis que les macrophages faciliteraient l'extension et le développement du pannus [25] (figure 04)

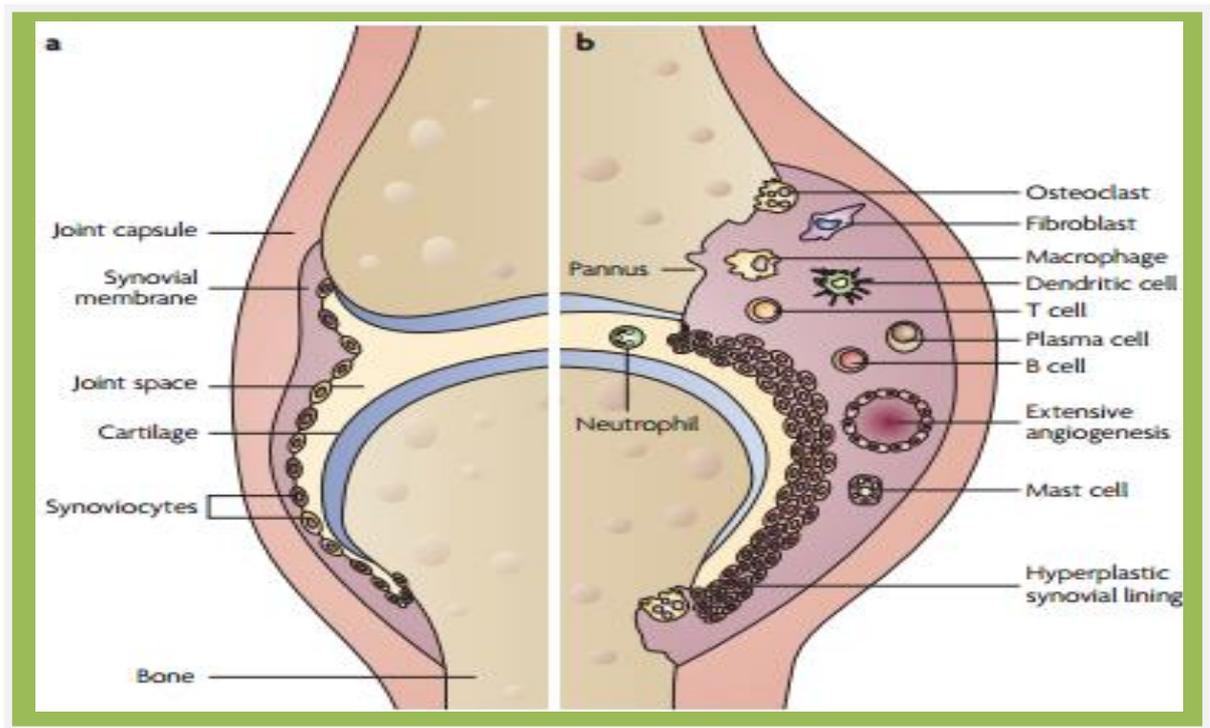


Figure 04 : Formation de pannus synoviale dans le cas d'inflammation [25].

3.1.4-Phase de réparation articulaire

Cette phase responsable de la fibrose articulaire, a lieu préalablement à la phase de destruction mais ne compense pas le processus de destruction elle fait participer des Facteurs de croissance et le TGF-béta (transforming growth factor), ce dernier induit localement la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes [24].

3.2-Physiopathologie des lésions extra-articulaires

Les manifestations extra- articulaire de la PR sont majoritairement observée chez les sujets masculins présentant une PR ancienne avec un forte taux **de facteurs rhumatoïde** notons que le

mécanisme des lésions tendineuses est assez proche de celui des lésions articulaires, Différents mécanismes sont impliqués dans l'atteinte systémique au cours de la PR ; Les complexes immuns contenant souvent **du facteur rhumatoïde** chez des sujets prédisposés génétiquement contribuent à cette atteinte, De même, plusieurs travaux ont démontré le rôle de certaines cellules inflammatoires (macrophages, lymphocyte CD8) et leurs produits de sécrétion dans la genèse de toutes manifestations cardiaques, rénales, oculaire, pulmonaire et cutané observées au cours de la PR [26].

4. Aspects cliniques

La PR se caractérise par une très grande hétérogénéité clinique ; Le mode d'entrée de la pathologie varie d'un patient à l'autre. Cette initiale peut durer de quelques mois à quelques années ; Ce n'est alors qu'à la phase d'état que la pathologie développe certaines lésions caractéristiques.

4.1. La polyarthrite rhumatoïde au début

La maladie débute généralement par une polyarthrite aiguë, c'est-à-dire l'inflammation de quatre articulations ou plus, les articulations font office de charnières entre deux os. Les os sont maintenus ensemble par des ligaments comme le feraient des sangles ou des tendeurs.

Les tendons fixent le muscle à l'os, Des minuscules poches remplies de liquide aident les muscles et les tendons à bouger avec fluidité, Une couche de cartilage recouvre la tête de chacun des os ce qui permet à l'articulation de travailler en douceur.

L'Articulation est elle-même entourée d'une capsule qui la protège et la maintient en place ; capsule qui est tapissée par une fine couche de tissu appelé membrane synoviale. Cette membrane synoviale produit un lubrifiant (le liquide synovial) qui nourrit l'articulation et le cartilage (**figure 05**).

Sous l'effet de l'inflammation, la membrane synoviale fabrique plus de liquide que nécessaire à la lubrification de l'articulation. Le liquide s'accumule, la membrane s'épaissit, l'articulation enfle, les tissus voisins se durcissent et deviennent douloureux.

Cela peut causer des dommages irréparables à l'articulation, pouvant entraîner des déformations et à terme des handicaps [27].

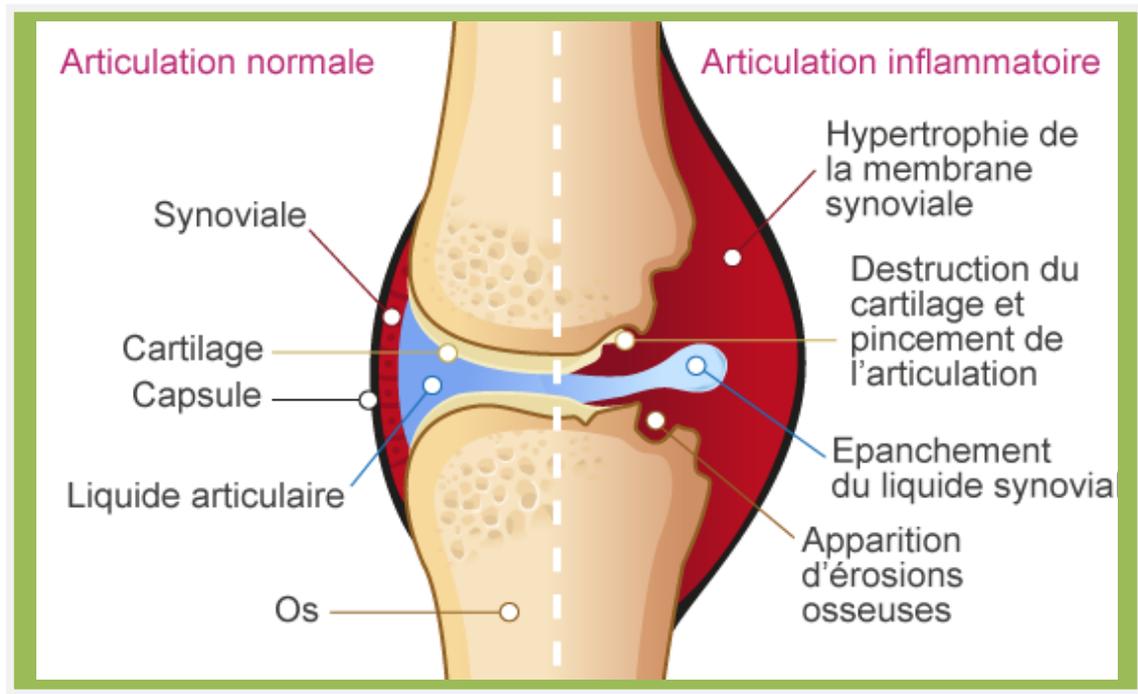


Figure 05 :

Dans 20 % des cas environ, la PR commence comme une polyarthrite aiguë fébrile avec une importante altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux. ; Possible d'autre mode de début mais plus rares comme [28] :

- **L'atteinte rhizomélique** touchant les hanches et les épaules (5% des cas), toujours après la soixantaine, posant un problème diagnostique difficile avec la pseudo-polyarthrite rhizomélique.
- **Une mono arthrite** (poignets ou genoux surtout) peut précéder l'apparition d'une PR de plusieurs mois ou même de plusieurs années. Au début il faut éliminer une atteinte infectieuse.
- **Des manifestations articulaires inflammatoires intermittentes mono ou Oligo-articulaires** : Le rhumatisme palindromique peut en effet, dans 25 % des cas environ, correspondre au mode de début d'une PR. Il s'agit d'accès généralement mono articulaires, très inflammatoires, d'évolution spontanément régressive en 24 ou 48 heures sans séquelles mais récidivants [29].
- **Un début après un traumatisme** : exceptionnellement la PR peut apparaître au décours d'un traumatisme. Pour retenir l'imputabilité médico-légale, il faut qu'elle commence par l'articulation ou les articulations traumatisées [30].

- La PR peut exceptionnellement commencer par des manifestations extra-articulaires isolées: vascularité, atteinte pleuro-pulmonaires, nodules rhumatoïdes.

4.2. La polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état

L'Atteinte est généralement bilatérale, symétrique et fixe. Elle évolue progressivement vers une déformation, une destruction de l'articulation et une invalidité.

4.2.1. Manifestations articulaires

Durant cette phase d'état, les synovites chroniques se caractérisent par des tuméfactions qui induisent la destruction et la déformation de l'articulation.

La PR alterne entre des phases de poussées, induites par des agents extérieurs et des phases de rémission incomplète, Chaque nouvelle poussée de la maladie entraîne généralement une aggravation des atteintes articulaires existantes et également, la création de nouvelles localisations. De ce fait, l'enchaînement de poussées dans les cas le plus sévères entraîne une invalidité fonctionnelle grandissante.

La PR peut atteindre toutes les articulations du corps, mais certaines ne sont que très rarement touchées (rachis dorsal, lombaire), contrairement à celle des pieds et des mains (**figure 06**) Par exemple : l'atteinte rhumatoïde des mains [31].



Figure 06 : Déviation des mains en coup de vent cubital [31]

4.2.2. Manifestation tendineuse

Les ténosynovites sont très caractéristiques de la PR ; en phase d'état et contrairement à la phase débutante, elles sont relativement fréquentes ; Leur apparition et leur répétition résultent de la ressemblance des tissus entre la membrane de la synovie et les gaines des tendons ; Nous retrouvons donc au niveau de ces gaines, le même phénomène physiologique qu'au niveau de la synovial ; Cette inflammation des tendons survient rapidement au niveau des mains, des pieds et des chevilles [28].

4.2.3. Manifestations extra- articulaires

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie. Elles mettent en jeu les cellules et les cytokines impliquées dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire, qui jouent un rôle central dans la genèse des manifestations ostéoarticulaires ou extra-articulaires.

Elles sont inconstantes, constituant un facteur pronostique de sévérité de la maladie et pouvant parfois menacer le pronostic vital [32]. Ces manifestations systémiques s'observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives, ayant des anticorps antinucléaires [33].

4.2.3.1. Nodules rhumatoïdes

Les nodules rhumatoïdes concernent 10 à 20 % des patients, apparaissant souvent après quelques années d'évolution de la maladie, le plus souvent chez des PR avec positivité du FR et/ou des ACPA [34]. Il s'agit de nodules sous-cutanés, fermes, indolores, le plus souvent mobiles, Parfois fixes, siégeant dans la région olécrânienne, parfois au sein d'une bursite rétro-olécrânienne, à la face postérieure de l'avant-bras en regard de la crête ulnaire, à dorsale et plus rarement palmaire des doigts, dans la région ischiatique, en regard du tendon d'Achille ou aux pieds.

Ces nodules évoluent habituellement indépendamment de l'activité de la PR, pouvant grossir, s'ulcérer ou régresser spontanément, parfois améliorés ou au contraire majorés par certains traitements de fond, tel le méthotrexate. Ces nodules ne sont pas pathognomoniques de la PR, ils ont été rapportés au cours de certaines connectivites, ainsi que dans le cadre du classique nodulaire rhumatoïde, associant des nodules rhumatoïdes, des arthralgies ou un rhumatisme palindromique et des géodes sous-chondrales aux mains et/ou aux pieds [35].

4.2.3.2. Autres manifestations : Ci-joint présentées (Tableau 1)

Tableau 01 : Manifestations extra-articulaires de la PR [36].

Organe	Manifestation	Fréquence
Signes généraux	Fièvre	20-25%
	Asthénie	Lors des poussées
	Anorexie	Lors des poussées
	Amaigrissement	Lors des poussées
Tendons	Ténosynovites	Presque constantes
Tissus sous- cutané	Nodules rhumatoïdes	10-20%
Organes hématopoïétiques	Anémie	20-30%
	Hyperplaquetose	12-33%
	Adénopathie	20-30%
	Splénomégalie	605%
	Cytopénies médicamenteuses	Variable
Système nerveux périphérique	Polyneuropathies ischémiques	1% Rare
	Système nerveux central	Compression médullaire par C1-C2
Muscles Poumons	Amyotrophie	Fréquente
	Myosite	Rare
	Atteinte iatrogène	Rare
	Dilatation des bronches	5-30%
	Pleurésie	2-4% (40%)
	Fibrose interstitielle diffuse	1-5%
	Nodules rhumatoïdes	0.4%
	Syndrome de calpan-colinet	Rare
	Bronchiolite	Rare
	Pneumopathie médicamenteuse	Rare
Cœur et vaisseaux	Péricardite	2-10% (40%)
	Lésions valvulaires	3%
	spécifiques	Rare
	Myocardite	1% (25%)
	Vascularite	

5. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde(PR)

Il est important d'obtenir un diagnostic précoce de la maladie pour pouvoir bénéficier rapidement d'un traitement efficace. Le diagnostic de PR peut être difficile, Il repose sur des arguments cliniques, biologiques, d'imagerie, et nécessite d'éliminer d'autres affections.

5.1. Diagnostic clinique

L'examen clinique recherchera l'existence d'une synovite d'arthrite ou une douleur des métacarpo-phalangiennes et/ou des métacarpo-phalangiennes objectivé par un Squeeze test positif (**Figure 7 et 8**).

Le problème pratique est donc de reconnaître l'existence même d'une arthrite chez un patient consultant pour une symptomatologie fonctionnelle pouvant faire évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant.

Dans sa forme habituelle, la PR débute chez une femme d'âge moyen par des arthrites symétriques aux mains, aux pieds et aux grosses articulations, un début mono-articulaires est rare, mais possible (carpe, genou ou métatarso-phalangienne du gros orteil)l'inflammation touche en premier lieu la membrane synoviale des articulations et des gaines tendineuses qui sont augmentées de volume tant en raison d'un épanchement que d'un épaissement de la membrane synoviale ; ce phénomène constitue le pannus synovial, sur les radiographies, le squelette est déminéralisé et le cartilage de revêtement plus ou moins abrasé selon le stade évolutif.

Les atteintes extra-articulaires rares, parfois discrètes, traduisent le caractère systémique de la réaction auto-immune.

Il s'agit de nodules sous-cutanés, d'atteintes pleuropulmonaires, d'atteintes cardiaque, l'apparition d'une vascularité peut entraîner des lésions cutanées nécrotiques ou une multinévrite [9].



Figure 07 : Squeeze test au niveau des métacarpo-phalangiennes [29].



Figure 08: Squeeze test au niveau des métatarso-phalangiennes [29].

5.2. Diagnostic biologique

5.2.1. Syndrome inflammatoire

- Accélération de la vitesse de sédimentation (VS).
- Augmentation de la CRP-plasmaticque.
- Anémie inflammatoire.
- Hyperleucocytose et hyperplaquettose.
- Augmentation de α 2- globuline et γ - globulines.

5.2.2. Les facteurs rhumatoïdes (FR)

Les FR sont des IgM, IgG ou des IgA ; En pratique on ne dose que les IgM car elles sont généralement associées aux autres iso types. La détection de facteurs rhumatoïdes dans un sérum est un outil utile pour le diagnostic de PR, mais elle a des limites :

La présence de PR ne suffit pas à affirmer le diagnostic de PR car ces auto-anticorps sont détectés dans d'autres circonstances. Inversement, l'absence de FR ne suffit pas à récuser le diagnostic de PR : ils n'apparaissent souvent qu'après 1 à 2 ans d'évolution de la maladie [9].

Les FR sont détectés dans 70 à 80% des PR de l'adulte mais de façon retardée. Près d'un patient sur deux ne présentera pas de FR dans les 6 premiers mois de sa maladie. Une PR présentant des FR est dite « séropositif » par opposition aux PR « séronégatives » dans lesquelles ils sont absents. Il est important de préciser que la détection de FR n'est pas synonyme de PR [37].

5.2.3. Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné ou anti-CCP

Les anticorps anti-CCP (anticorps anti-peptides citrullinés ou anti-kératine) constituent un marqueur spécifique de la PR (95%) [9], Leur sensibilité est de 80%. s sont présents à un stade précoce de la maladie. Ces anticorps ont été détectés jusqu'à 10 ans avant l'apparition des premiers symptômes. Ces résultats indiquent que la citrullination des antigènes synoviaux et la production d'AC dirigés contre ces Ag se produisent aux premiers stades de la maladie. On les retrouve surtout dans les formes érosives de PR [38].

Les anti- CCP sont retrouvés chez **90%** des patients atteints de PR avec FR **positif** et **15%** des patients atteints de PR avec FR **négatif**. Les AC anti CCP ont un potentiel complémentaire à celui du facteur rhumatoïde. Il est conseillé de combiner les 2 techniques pour le diagnostic de la PR. Les AC-anti -CCP sont souvent présents avant même la manifestation de la symptomatologie de l'arthrite rhumatoïde [39].

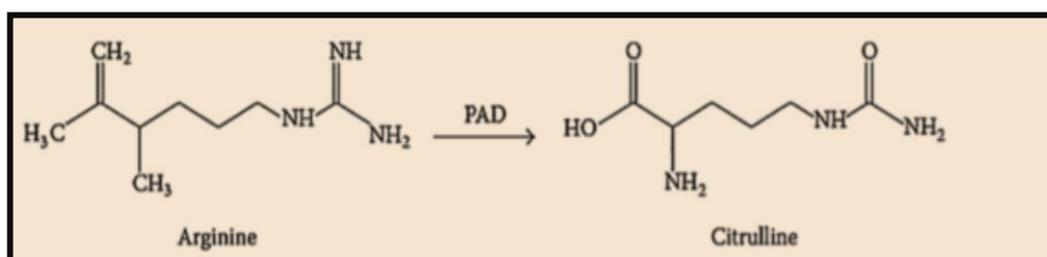


Figure 09 : Principe de la citrullination, Modification enzymatique de l'arginine En citrulline. PAD : enzyme Peptidyl Arginine Déiminase [39].

La positivité d'au moins un des deux tests (ACPA et FR) constitue un élément fort en faveur d'un diagnostic positif de PR, néanmoins leur négativité n'élimine pas ce diagnostic [40].

5.2.4. Les anticorps antinucléaires (ACAN)

La recherche des anticorps antinucléaires (ACAN) doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour rechercher une connectivité. Dans la PR, les ACAN sont positifs dans 15 à 30% des cas, à un titre généralement assez faible [41].

Il n'existe pas d'ACAN spécifique de la PR et la présence des ACAN ne constitue pas un critère diagnostique de PR.

Néanmoins, leur mise en évidence chez un patient porteur d'une PR encore inclassée peut orienter vers un diagnostic de maladie auto-immune, donc de PR. Dans ce cas, la recherche d'anticorps anti-ADN natif est en général négative [42].

5.3. Histologie synoviale

La biopsie de synoviale peut révéler une synovite rhumatoïde typique avec une hypertrophie des villosités synoviales [9]. La biopsie de la synoviale n'est que rarement faite et montre une synovite non spécifique. Les lésions initiales sont vasculaires : le nombre des vaisseaux synoviaux augmente avec un infiltrat inflammatoire composé de polynucléaires neutrophiles, macrophages, et lymphocytes. Ces lymphocytes peuvent s'organiser en nodules lymphoïdes constitués en majorité de lymphocytes T CD4+.

La synovite est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. Il existe une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives [41].

5.4. Diagnostic par imagerie

En cas de suspicion de PR, il est recommandé, dès la première consultation, de prescrire par le médecin, des examens radiologiques pour rechercher des lésions structurales :

- Des érosions.
- Un pincement d'interligne.

Le bilan initial systématique d'imagerie doit comprendre :

- Les clichés radiographiques des mains-poignets de face, des pieds de face et de 3/4, en grandeur normale (1/1) de préférence.
- Des clichés radiographiques de toute articulation symptomatique [43].

Lorsque les radiographies standard apparaissent normales et si le doute diagnostique persiste, il est possible de rechercher des érosions éventuelles par des examens plus sensibles tels que l'échographie ou L'IRM (Confirmation d'une synovite et dépistage d'érosions infra radiologiques) [44].

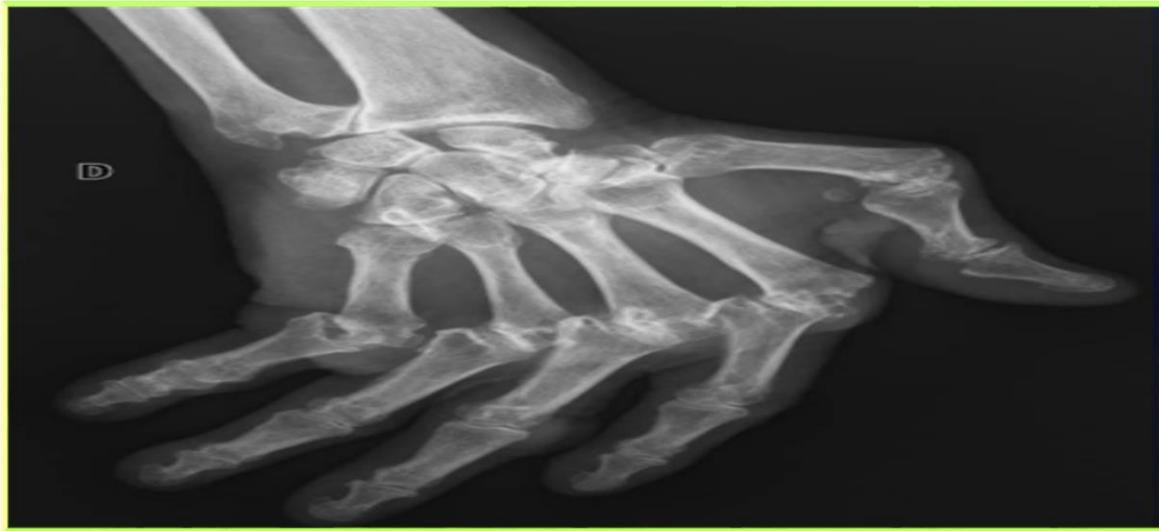


Figure 10 : Radiographie de face d'une main atteinte de polyarthrite rhumatoïde [29].

6. Traitement

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, mais surtout la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires [45].

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportant les traitements médicamenteux généraux et locaux ce dernier aussi comporte d'une part des thérapeutiques visées symptomatique ; d'autre part des traitements dite de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie, notamment la progression des lésions radiographique.

6.1. Les traitements symptomatiques

Les médicaments antidouleur interviennent dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde ; ils ne traitent que les symptômes de la maladie, dont les principaux sont la douleur et la raideur des articulations.

Par contre, ils n'empêchent pas l'évolution de la PR, dans le sens où ils n'en traitent pas la cause. Ils sont surtout utilisés au début de maladie, et ensuite de façon intermittente, en cas de douleurs afin de soulager [46]. Parmi eux, on retrouve :

6.1.1. Les antalgiques

Bien que le manque de données scientifiques (une évaluation de l'utilisation des antalgique dans la PR a été effectuée par l'American Pain Society en 2002), ils sont volontiers utilisée dans le traitement de la PR ; la plus utilisé est le paracétamol à la posologie de 2 à 4 g par jour.

S'il est les antalgique de palier 2, les morphinique sont exceptionnellement utilisée sauf en cas de phénomène aigus ils seront en cure courte [47].

6.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils sont très utiles du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique, qui soulage la douleur et la raideur matinale. Ils peuvent être prescrits en association avec le traitement de fond lorsque celui-ci ne soulage pas suffisamment les symptômes [48] ; On peut citer les plus connus le Voltarène®, Feldène®, Célébrex®

6.1.3. Les corticoïdes

Grace à leurs diverses actions, les corticoïdes occupent une place de choix dans le traitement de la crise. En effet ; ils diminuent la production de l'acide arachidonique et des prostaglandines inflammatoires, des leucotriènes et des cytokines inflammatoires (**IL-1, IL-6, TNF-alpha**).

Parmi ces glucocorticoïdes (**Cortisone, prednisone, prednisolone**) sont des médicaments très efficaces pour diminuer l'inflammation et soulager les douleurs et les raideurs articulaires [49].

6.2. Les traitements du fond

Le traitement de fond de la PR repose sur un médicament ayant un effet symptomatique retardé et un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Les Anglo-Saxons utilisent le terme de « **DMARD** » pour « Disease Modifyng Anti Rheumatic Drug » pour qualifier un traitement de fond de la PR.

Il existe deux classes majeures : les traitements de fond dits «synthétiques» (**sDMARD**) et les traitements de fond «biologiques» (**bDMARD**) [50].

6.2.1. Les traitements du fond synthétiques

6. 2.1.1. Méthotrexate (MTX)

Est un anti-métabolite agit comme l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme, et par conséquent en bloquant la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèse de l'ARN et l'ADN [51]. Il constitue actuellement le traitement de référence de PR [52].

La posologie conseillé est de(10 mg/semaine), Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs avec des nausées après la prise de méthotrexate, une cytolyse hépatique peut compliquer la prise de méthotrexate [51]. En cas d'intolérance ou d'inefficacité, d'autre choix thérapeutique sont possible avec l'emploi du léflunomide ou la sulfasalazine [53].

6.2.1.2. Le léflunomide (LEF)

Est une alternative au méthotrexate, il a en effet une efficacité et une tolérance comparable au méthotrexate. Le **LEF** est un anti-métabolite qui bloque la synthèse des bases des pyrimidiques de façon sélective en bloquant l'enzyme dihydro-orotate déshydrogénase.

Il agit donc comme inhibiteur de la prolifération lymphocytaire T dans la PR active en bloquant la synthèse d'ADN et le cycle cellulaire [60]. Le léflunomide est utilisée la dose de (20mg/j), les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée, l'hypertension artérielle, l'alopécie, l'amaigrissement et la cytolyse parfois mortelle [51].

6. 2.1.3. La sulfasalazine

Connue pour son activité anti-inflammatoire, c'est en traitement de polyarthrite qui était considérée comme une atteinte tuberculeuse. Constituée de la conjugaison d'un **salicylé**, l'**acide5-aminosalicylique** et d'un **sulfamide**, la sulfapyridine (molécule active) reliés entre eux par un pont azoïque .

Le mécanisme d'action de cette molécule est mal connu ; puerait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoire ; de plus implique possiblement aussi l'adénosine [55] et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-kb) [56].

6.2.2. Les traitements du fond biologique (bDMARD)

Il y a quelques années, des recherches ciblées ont permis de développer de nouveaux médicaments : les biothérapies, ou traitements biologiques. Ce sont des substances produites à partir

d'une cellule ou d'un organisme vivant (contrairement aux médicaments classiques issus de la chimie) comme des bactéries, des levures, des cellules d'origine animale...

La majorité de ces biothérapies sont des anticorps qui ressemblent un peu à ceux présents naturellement dans notre corps : ils luttent contre les virus, les bactéries. Dans le cadre des rhumatismes inflammatoires chroniques, et notamment de la polyarthrite rhumatoïde, les biothérapies visent principalement à bloquer des mécanismes importants de l'inflammation, en ciblant précisément une cellule ou un messager chimique [57].

6.2.2.1. Les anti-TNF-alpha

Les anti-TNF sont les agents biologiques les plus efficaces actuellement, le TNF-alpha est une cytokine qui contrôle la production de nombreux médiateurs de l'inflammation et de la destruction osseuse et cartilagineuses. Les effets de cette protéine sont conditionnés à son interaction avec des récepteurs spécifiques à la surface des cellules. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, les récepteurs ne sont pas suffisants pour équilibrer le nombre de TNF-alpha libres. Cet excès va déclencher la cascade infernale d'effets inflammatoires et dommageables pour les articulations [58].

Développer des molécules capables de bloquer l'action des TNF-alpha est ainsi apparu comme un moyen privilégié de traiter des malades. Trois anti-TNF-alpha sont utilisés actuellement dans le traitement de PR [59].

- L'etanercept (Enbrel®)
- L'infliximab (Remicade®)
- L'adalimumab (Humira®)

Les effets secondaires des anti-TNF sont surtout infectieux avec des infections communes et opportunistes et il faut recommander aux patients d'arrêter les anti-TNF en cas de fièvre, ou en cas d'intervention chirurgicale.

6.2.2.2. Les inhibiteurs de l'interleukine 1

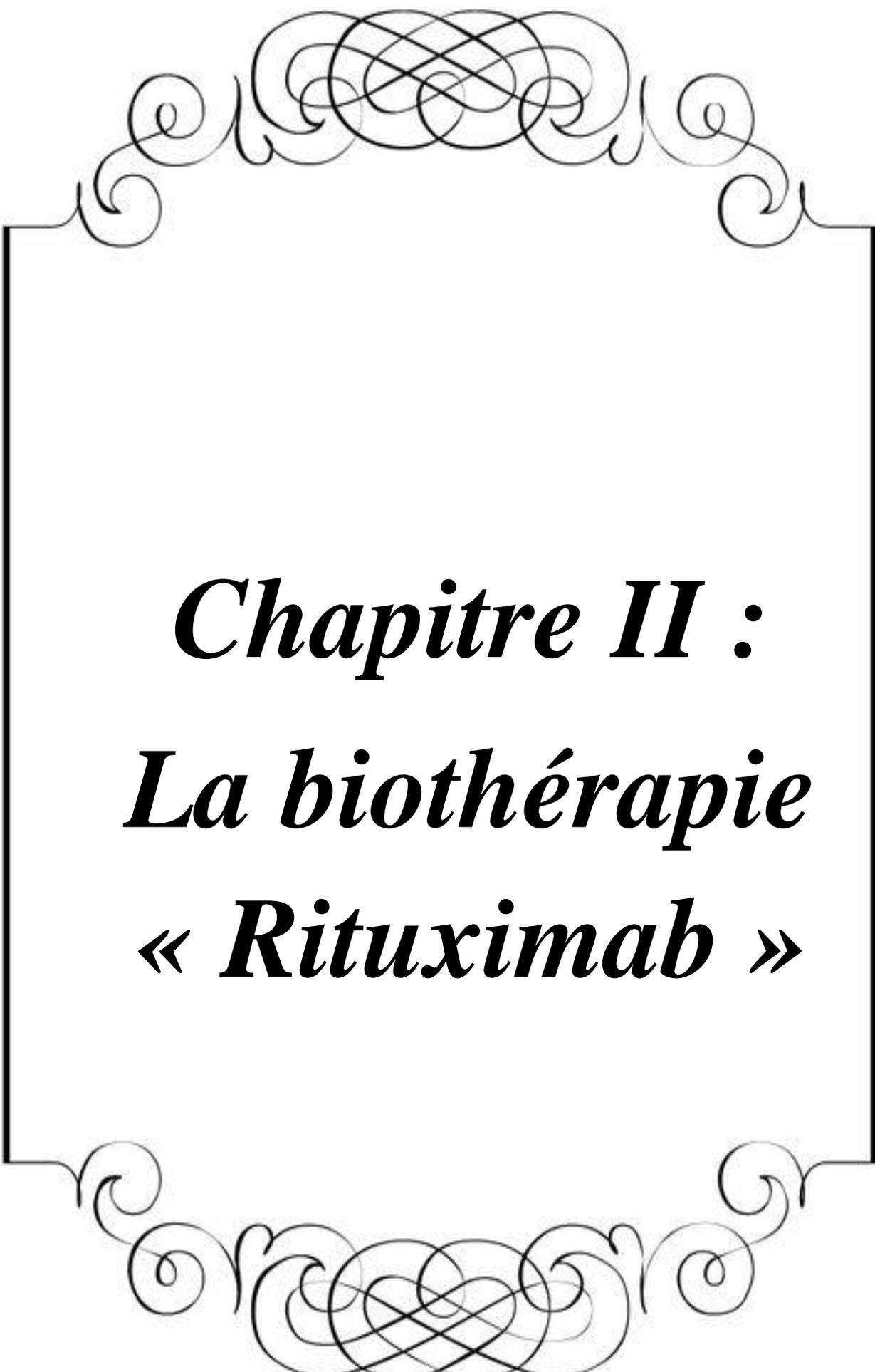
Tout comme la cytokine TNF-alpha, l'interleukine 1 a démontré un rôle clé dans le développement de l'inflammation et la destruction de l'articulation dans le processus de la polyarthrite rhumatoïde. Développé par les laboratoires Amgen, un inhibiteur sélectif de cette protéine a été mis au point.

Il existe à ce jour une molécule anti-interleukine-1 commercialisées contre la polyarthrite rhumatoïde : l'anakinra (Kineret®) [60]. D'autres molécules anti-IL1 sont commercialisées dans d'autres indications, principalement les syndromes périodiques associés à la cryopyrine : rilonacept (Arcalyst®) et canakinumab (Ilaris®).

6.2.2.3. Les inhibiteurs de l'interleukine-6

L'interleukine 6 est une cytokine clé dans la régulation de l'inflammation aiguë et chronique et joue un rôle de messenger biologique entre les cellules impliquées dans ce processus. Une hyperproduction d'IL-6 et de son récepteur (IL-6R) provoque l'inflammation et les lésions articulaires associées à la polyarthrite rhumatoïde, mais également les manifestations générales comme la fatigue, l'anémie, l'augmentation du risque cardiovasculaire...

Le traitement déjà commercialisé est le tocilizumab (RoActemra®) [61] ., d'autres sont en phase de développement ou font l'objet de discussions avec les autorités de santé : le sarilumab (Kevzara ®), le sirukumab (Plivensia ®), l'olokizumab... .



Chapitre II :
La biothérapie
« Rituximab »

1. Historique

Depuis la fin des années 1990, les biothérapies révolutionnent le domaine de la rhumatologie en intervenant dans la prise en charge des sévères atteints de rhumatisme inflammatoire et principalement de la PR [62].

Au début des années 2000, le terme de « Biothérapie » a été développé, avec l'apparition des premiers anticorps monoclonaux qui ciblent des épitopes (Solubles ou membranaires) impliqués dans diverses pathologies dont la PR [63].

Littéralement, le terme de « Biothérapie » signifie l'utilisation à des fins thérapeutiques d'agents biologiques impliqués dans la physiopathologie des maladies. Ces agents biologiques thérapeutiques génétique et sont spécifiques de leur cible pathologique naturelle [62].

Depuis une quinzaine d'années maintenant les biothérapies on fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. Ces agents biologiques ciblent les cytokines inflammatoires ou les cellules de l'inflammation comme les lymphocytes T ou B [63].

2. Nomenclature des biothérapies

Il existe une nomenclature internationale qui permet de mieux comprendre la nature de la biothérapie. On distingue ainsi les protéines de fusion (suffixe : -cept, pour récepteur) des anticorps monoclonaux ou monoclonal anti body (suffixe : -mab). Les anticorps monoclonaux, en fonction de leur construction, sont chimériques (-ximab ils contiennent une partie de protéine animale comme Rituximab), humanisés partiellement (-zumab comme le Tocilizumab), humanisés complètement ou humains (-mumab comme l'Adalimumab) [64].

3. Classification des biothérapies

Les différentes molécules de biothérapies disponibles peuvent être classées selon leur cible thérapeutique et leur mode d'action.

3.1. Les inhibiteurs de la Co-stimulation

L'Inhibiteur est un modulateur soluble de Co- stimulation, entièrement d'origine humaine qui cible de manière sélective le signal de Co- stimulation CD80/CD86 :CD28 nécessaire à l'activation des lymphocytes T [65-66].

3.2. Les inhibiteurs du tumornecrosis factor alpha(TNF α)

Comme l'Infliximab, l'Adalimumab, le certolizumab et le golimumab [67-68], qui sont des anticorps monoclonaux, et l'Etanercept qui est une protéine de fusion utilisant le récepteur soluble de cette cytokine, dont l'effet thérapeutique correspond à la neutralisation de l'action du TNF-alpha, qui est une molécule soluble pro inflammatoire.

3.3. Les inhibiteurs des interleukines

Les cytokines sont des protéines glycosylées permettant la communication entre les différents acteurs de la réponse immunitaire. Le terme d'interleukine (IL) fait référence au fait que ces cytokines sont principalement produites par les lymphocytes T [69], parmi les anti-IL on compte : l'anakinra qui est une protéine recombinante analogue de l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL-1, le Tocilizumab : anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 ; Un anti-IL6, d'un anti CTLA4 et enfin d'un anti-lymphocyte B CD20.

3.4. Les inhibiteurs du lymphocyte B

Les Anticorps anti-CD20 : le **Rituximab**, qui agit par induction d'une mort cellulaire après fixation à une protéine membranaire : l'antigène CD20, qui est exprimé de manière spécifique par les lymphocytes B matures, entraînant ainsi une déplétion lymphocytaire B profonde. D'autres anticorps anti-CD20 sont en cours de développement comme l'ofatumumab et l'ocrelizumab [70].

4 .Le rituximab

4.1. Définition et rationnel d'utilisation

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique ; il est constitué de domaines constants d'origine humaine et de domaines variables d'origine murine, spécifique pour le CD20 humain. [71] (fégure11)

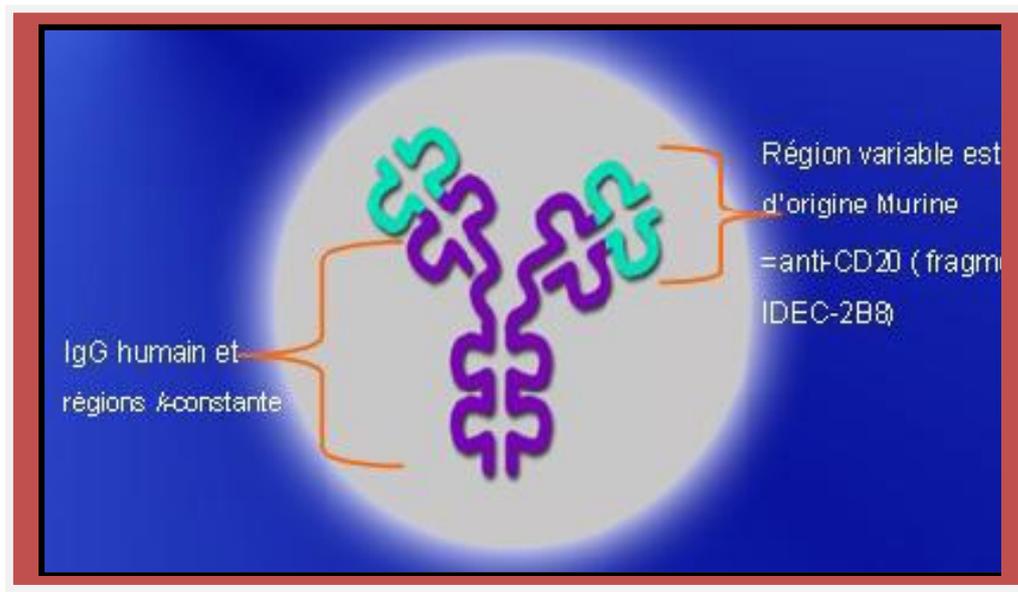


Figure 11: Structure de l'AC anti CD20 ou rituximab [1]

Ce traitement a été utilisé au début dans le traitement des lymphomes B en 1997, où son efficacité et sa tolérance ont constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Depuis quelques années, l'idée de l'utiliser dans les maladies auto-immunes et en particulier la PR a fait son chemin [72]. Plusieurs études menées dans la PR ont montré un effet positif aussi bien sur les symptômes que sur la dégradation radiographique.

Le rituximab est un AC thérapeutique ciblant sélectivement les cellules B, sans affecter les cellules souches, les cellules pro-B ou les plasmocytes, qui peuvent donc continuer à exercer normalement leur rôle protecteur [73]. Comme vu précédemment, Dans la synoviale de la PR, les LB participent à l'organisation de véritables follicules lymphoïdes traduisant l'existence d'une réaction immunitaire très structurée. Les LB sont de bons présentateurs d'auto antigènes, capables d'activer des LT autoréactifs. Ils sont capables de sécréter différentes cytokines (TNF α , lymphotoxines, IL10, IL4) et chemokines.

Certaines d'entre elles, comme les lymphotoxines, exercent un rôle physiologique en favorisant le développement de follicules lymphoïdes. D'autres, comme le TNF α , peuvent exercer un rôle dans la réponse immunitaire innée, et d'autre, comme l'IL-10, peuvent exercer un rôle immun régulateur en induisant l'activation de LT régulateurs capable de contrôler les manifestations auto immunes [74].

En outre, les LB sont les précurseurs des plasmocytes, cellules productrices de facteurs rhumatoïdes et des différents auto-anticorps produits au cours de la PR. Le LB est donc bien une cellule au carrefour de l'immunité innée et adaptative [75].

4.2. La cible : le CD20

Le CD 20 est un marqueur très spécifique du lymphocyte B mature, mais qui n'est exprimé ni sur le lymphocyte pré-B ni sur le plasmocyte. Il est exprimé pour une faible quantité (<5%) de LT. Malgré de nombreuses études, le rôle physiologique de CD20 est assez mal connu et le ligand naturel non identifié [76].

Le CD est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 K Da (**Figure 12**) qui pourrait participer à la régulation des flux calciques.

Son activation par des anticorps (dont le rituximab) dirige contre sa portion extra membranaire permet la transduction d'un signal aboutissant à l'activation et la différenciation du **LB** [77].

Le CD 20 est donc une bonne cible thérapeutique pour 2 raisons importantes :

- C'est un marqueur présent sur les LB, mais absent sur les cellules souches et la grande majorité des plasmocytes, ce qui permet de maintenir un taux d'immunoglobulines relativement stable et d'éviter potentiellement certaines infections.
- Le CD 20 est exprimé en assez grande quantité a la surface cellulaire et ne semble pas secrète ou libère dans la circulation [74].

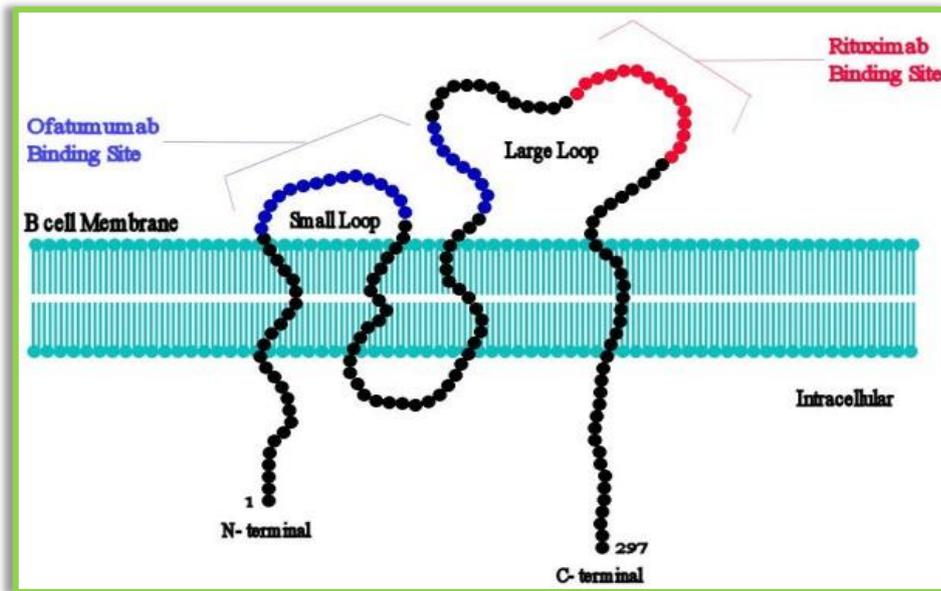


Figure 12 : La chaîne phosphoprotéine transmembranaire du CD20. [74]

4.3. Mécanisme d'action

Le rituximab est un anticorps monoclonal spécifique pour le CD20 humain. Cet anticorps est formé des régions variables d'un anticorps murin Anti-CD20 fusionné avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associée à une chaîne légère Kappa.

La fixation du rituximab sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte B par un mécanisme de cytotoxicité liée au fragment FC des immunoglobulines (ADCC) et par l'activation du complément (CDC).

Quelques heures après une perfusion du médicament, On constate la disparition généralement Complète des lymphocytes B circulants. La déplétion B lymphoïde n'est toutefois pas totale au niveau de l'organisme [71] Les principaux mécanismes d'action du rituximab ont été étudiés dans les lympho-proliférations, schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB tumoraux [74] :

- L'apoptose.
- La cytotoxicité-complément-dépendante ou CDC.
- La cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante ou ADCC.

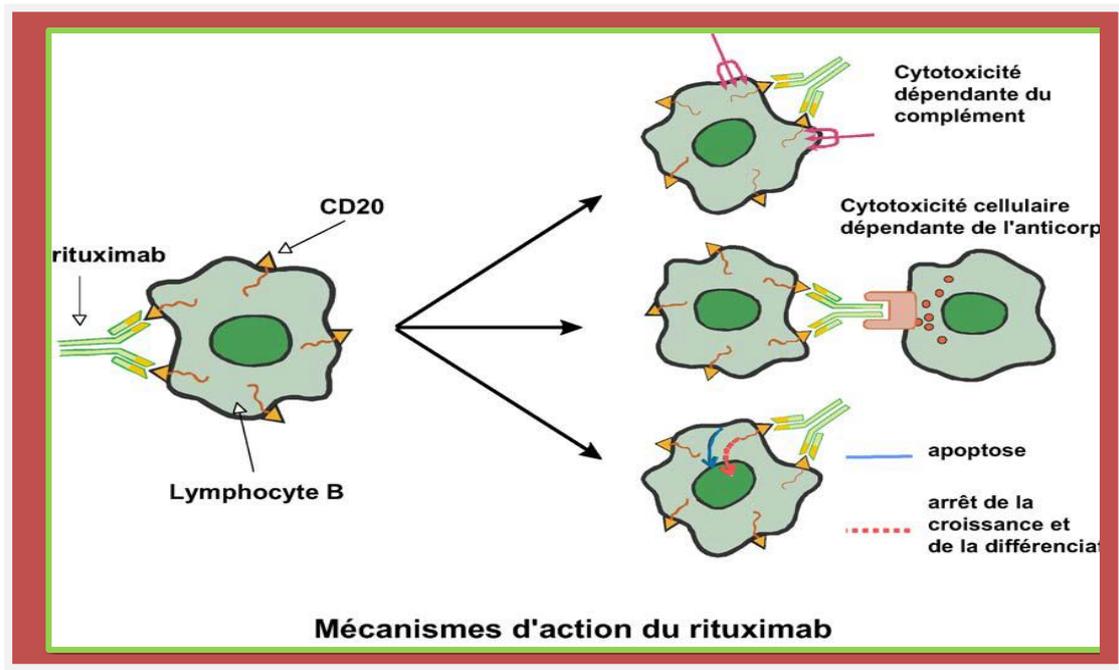


Figure 13 : Mécanisme d'action du rituximab. [78]

4.3.1 L'Apoptose

Le rituximab est capable d'induire l'apoptose en particulier dans la LLC (leucémie lymphoïde chronique) [78-79], cette apoptose est dépendante de la voie mitochondriale (cytochrome C) aboutissant à l'activation de la caspase 3.

Dans un modèle cellulaire très particulier, il a été démontré que le rituximab était capable de réduire l'expression de BCL-2 par la synthèse autocrine d'IL-10 [80-81],

D'autres études ont démontré que le rituximab était aussi capable de réduire l'expression d'autres molécules anti-apoptotiques (XIAP, MCL-1) [82].

Au total, l'importance de l'apoptose comme mécanisme effecteur du rituximab reste encore hypothétique, dépendant probablement de la cellule cible et du type d'anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé. Ainsi, le tositumomab (IgG2a Anti-CD20) n'a pas les mêmes propriétés effectrices que le rituximab [83-84].

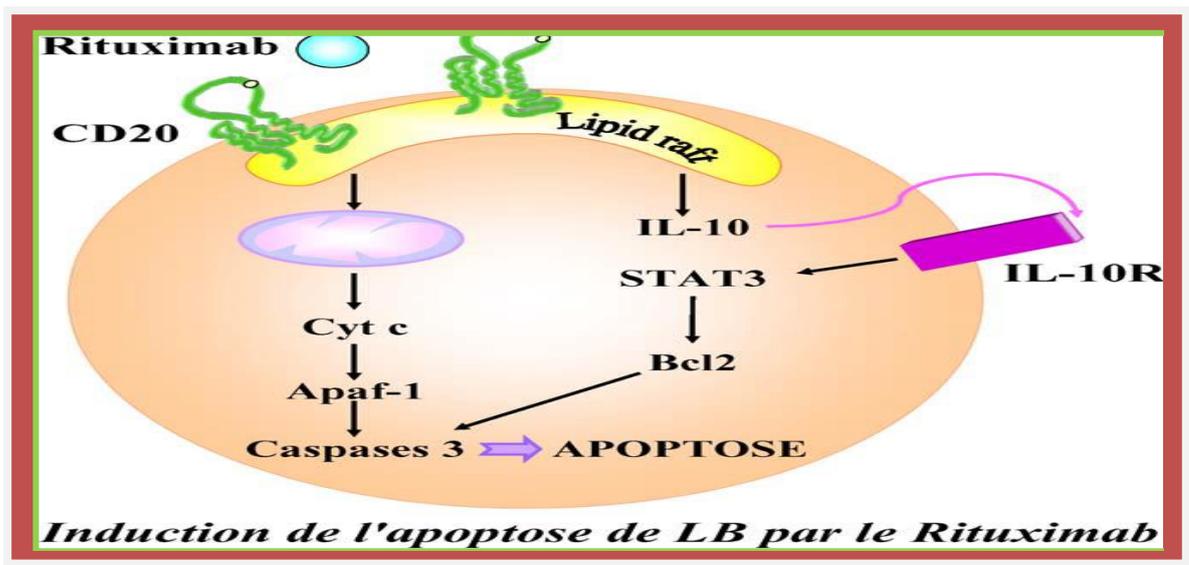


Figure 14: Apoptose induite par le rituximab (anti-CD20) [78]

4.3.2 La cytotoxicité complément-dépendante ou CDC (complement-dependent cytotoxicity)

La CDC permet d'expliquer la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion FC de rituximab [85-86].

La régulation de ce mécanisme est liée aux protéines inhibitrices du complément, en particulier CD35 ou CR1 (complement receptor type 1), CD46 ou MCP (membrane cofactor Protein), CD55 ou DAF (decay accelerating factor) et CD59 ou MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis).

L'étude de l'expression de ces protéines inhibitrices du complément Peut prédire in vitro l'efficacité de la CDC induite par le rituximab, mais la corrélation avec l'efficacité clinique est discutée. [85-87-88]. La sensibilité à la CDC semble également liée à d'autres phénomènes, notamment à la mobilité de la molécule CD20 dans les radeaux lipidiques (« Lipid raft ») et à certaines protéines-kinases (PKC, PKA) [83].

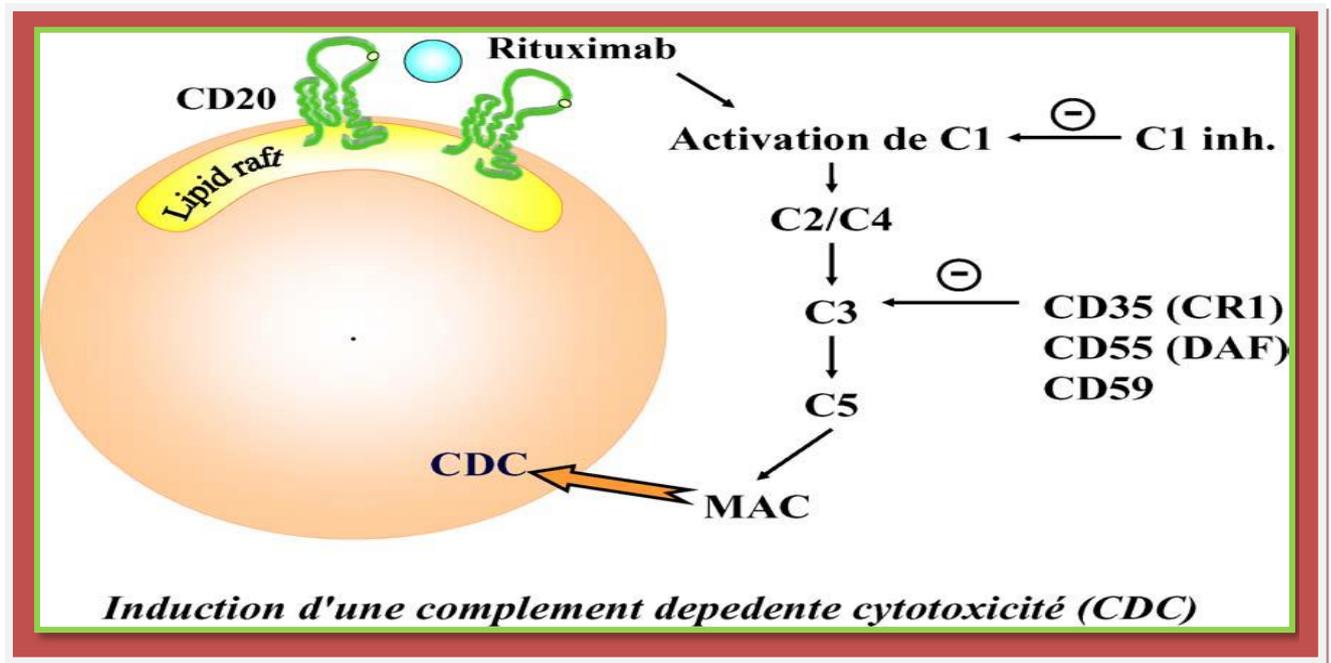


Figure 15 : Cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab (anti-CD20) [79].

4.3.3 La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) .

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK et aussi polynucléaires) capables de fixer la portion FC du rituximab. Cette fixation s'effectue par les récepteurs des portions FC (Fcc-receptor) dont il existe trois formes : **des récepteurs activateurs de haute affinité** (Fcc—RI ou CD64) et **de faible affinité** (Fcc-RIIIA ou CD16) et **des récepteurs inhibiteurs** (Fcc-RIIB ou CD32) ; Ces récepteurs ont un rôle majeur comme l'illustre le fait que les souris déficientes en Fcc-RIIB sont hypersensibles au mécanisme d'ADCC [80].

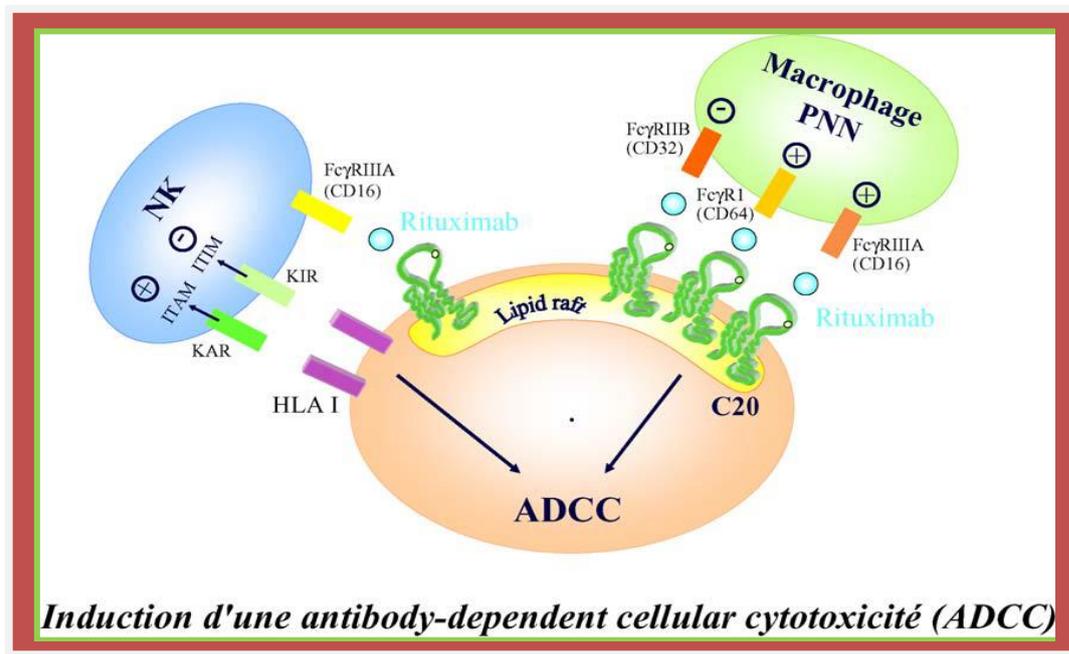


Figure 16 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps induit par le rituximab [79].

5. Effets indésirables du rituximab

Le rituximab est dans l'ensemble remarquablement bien toléré. Cependant, quelques effets indésirables graves peuvent survenir. Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions D'intolérance (malaise, Fièvre, frisson, céphalées, hypotension) observées dans plus de la moitié des cas lors de la première perfusion. Ces symptômes s'améliorent en ralentissant le débit de Perfusion et ils tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures [89].

Les authentiques Réactions allergiques sont théoriquement possibles, soit immédiates (Anaphylactiques), soit retardées, mais elles sont très rares. La relation entre ces Accidents et l'apparition d'anticorps anti-chimériques est possible sans être formellement établie [90].

Les autres évènements indésirables graves rapportés sont exacerbation de PR, pneumonie, chute. Les abandons pour cause d'effets indésirables ont été peu fréquents, les raisons les plus fréquentes étant l'activité de la PR, les tumeurs, la réaction à la perfusion, les infections, les troubles respiratoires et les troubles cardiaques. Les infections les plus fréquemment rapportées chez les patients traités par le rituximab étaient les infections des voies respiratoires, rhinopharyngite, infections des voies urinaires, bronchite, sinusite, grippe et gastro-entérite,

tandis que les infections sévères les plus fréquentes étaient les infections des voies respiratoires, principalement la pneumonie. Il est à noter qu'il n'a pas été

Constaté d'augmentation de la fréquence des infections chez les patients présentant des taux bas d'IgG ou d'IgM au cours de leur suivi [91].

Dans certaines études consacrées à la polyarthrite rhumatoïde il y a un petit contingent (de l'ordre de 10%) de sujets qui ont développé une hypogamma globulinémie significative qui porte sur les IgM et les autres iso types, Comme cela a été suggère dans d'autres observations, Cette hypogamma-globulinémie semble plus fréquente en cas de traitement immunosuppresseur associé [92].

L'évènement cardiaque le plus souvent rapporté était l'infarctus du myocarde. Cependant, la grande majorité des patients chez qui cet évènement indésirable est survenu avait au moins un facteur de risque cardiovasculaire autre que la polyarthrite rhumatoïde [93]. Un dernier évènement grave rare rapporté est la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), un seul cas de patient traité par rituximab dans le cadre d'une Polyarthrite rhumatoïde est rapporté [94].

Malgré ces effets indésirables, le rituximab est une biothérapie qui semble particulièrement bien tolérée. Chez l'adulte, en particulier, il a l'avantage de ne pas entraîner, sauf exception, d'immunosuppression profonde et prolongée, ce qui, au moins en théorie, réduit le risque d'infection et de néoplasie observe avec la plupart des immunosuppresseurs classiques. Les comparaisons indirectes avec les autres biothérapies dans plusieurs méta-analyses ont toutes montres qu'il est parmi les biothérapies les mieux tolérées [83].

6. La forme de présentation et posologie

Le rituximab (Mabthéra) est disponible sous forme de solution à diluer (limpide, incolore) pour perfusion IV, Il est disponible sous deux présentations : un flacon de 100mg et un autre de 500 mg [95].

6.1. Posologie

Pour les pathologies auto-immunes, la posologie est 1g à répéter 15 jours après administration avec un débit progressif (50mg/h) toutes à augmenter progressivement par paliers de 50mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à max 400mg/h [96].

Un retraitement (deux nouvelles perfusions de 100mg à j1 et j15) est possible après quatre mois, mais sera le plus souvent réalisé entre six et 12 mois [97].

En association [78] :

- Méthotrexate per OS à une dose >10mg/sem.
- Corticothérapie : J1 (juste avant la perfusion du rituximab, perfusion de 100mg de méthylprednisolone) ; J2 :60mg de prednisolone per OS, puis idem de j4 à j7, puis 30mg/j jusqu'au 14^{ème} jour.

6.2. Prémédication 30 minutes avant la perfusion

Perfusion du paracétamol intra veineuse (IV) 1g + polaramine intra veineuse (IV) 1 ampoule 5mg + solumédrol 100mg (recommandation Vidal pour polyarthrite rhumatoïde) [98].

6.3. Bilan pré-thérapeutique

En pratique, un bilan s'impose avant le début du traitement par le rituximab. Les antécédents de pathologies chroniques ou récentes doivent être recherchés et un examen clinique complet réalisé afin de rechercher une éventuelle contre-indication. L'examen clinique contient :

FNS, IONO, UREE, CREAT, BHCG, VS, CRP, Sérologies VHB, VHC, VIH, BHCG si femme en âge de procréer, ECG, Radio de thorax, +/-écho cœur [98].

6.4. Surveillance de la perfusion

Précautions et mises en garde Surveillance étroite des patients tout au long de la première perfusion ; La perfusion doit être interrompue dès l'apparition des signes évidents de réaction grave (dyspnée sévère, bronchospasme, hypoxie).

Reprise de la perfusion si disparition complète de tous ces symptômes d'une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale, Si réapparition de ces réactions indésirables, envisager l'arrêt du traitement au cas par cas (les réactions légères ou modérées liées à la perfusion cèdent à une simple réduction de la vitesse de perfusion [99].

7. Les facteurs pronostiques de bonne réponse

L'efficacité symptomatique du rituximab a été évaluée grâce aux critères de l'American college rheumatology (ACR) à ceux de la ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) et au score DAS-28 mesurant l'activité de la maladie.

L'évaluation de l'efficacité a été faite par l'évolution du DAS-28 correspondant à la différence entre le DAS-28 initial avant instauration du rituximab et le DAS-28 après 3 mois à 6 mois. Une diminution du DAS-28 de 2.4 a été considérée comme bonne réponse. Concernant la tolérance, les effets indésirables (hypotension, infections, allergie, neutropénie) survenus après perfusion de rituximab étaient systématiquement recherchés au cours des 6 premiers mois de traitement.

Les dosages des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-ccp étaient effectués avant l'initiation du traitement. La réalisation d'un cycle de rituximab entraîne des modifications biologiques, il a été observé une diminution des paramètres inflammatoires tels que **VS** et **CRP** [100-101-102], ces diminution sont corrélées à l'efficacité du traitement.

Les taux d'anticorps ont aussi été évaluée et le taux de facteur rhumatoïde diminue de façon significative après rituximab [103-117-118], cette diminution du taux de facteur rhumatoïde est corrélée à la réponse au traitement.

Le rituximab semble diminuer aussi le taux d'ACPA, cette diminution semble être prédictive de la réponse au traitement, puisqu'elle est absente chez les patients non répondeurs [104].

Un taux de LB mémoire CD 27+ bas préalablement à l'institution du rituximab semble prédictif d'une réponse thérapeutique bonne à modérée (critère EULAR) [106], à l'inverse un taux élevée de LB CD27+ avant traitement semble prédictif d'une rechute rapide de la PR après rituximab [103]. Les taux d'immunoglobulines semblent varier aussi après rituximab et surtout le taux d'IgM.

Concernant les paramètres cliniques, il a été retrouvé qu'un DAS-28 initial élevé était en faveur d'une réponse thérapeutique [107], de même qu'un score HAQ bas [108].

Le corollaire pour le score HAQ a été identifié sur l'étude du registre anglais des patients sous rituximab où il a été mis en évidence qu'un score HAQ élevé avant traitement était prédictif.

D'une absence de réponse [107], Pour les paramètres biologiques, la positivité du facteur rhumatoïde [108-109] ou la positivité des ACPA ont elles aussi été retrouvées comme étant des facteurs prédictifs de réponse bonne à modérée. [110-111] Enfin un taux d'IgG supérieur à la limite supérieure de la norme ($> 12,7$ g/l) semble aussi être prédictif de réponse au rituximab [109].



Partie pratique

1. Objectif

L'objectif de notre travail est consacré à évaluer l'efficacité du rituximab dans une population atteints de polyarthrite rhumatoïde au niveau de l'hôpital CHU de Constantine, et d'identifier le facteur prédictif de bonne réponse au rituximab.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective épidémiologique portant sur les patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes traité par la biothérapie « Rituximab » au niveau de service de rhumatologie l'hôpital de CHU-Iben-Badis-Constantine.

3. Population d'étude

Cette série inclus 27 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par biothérapie entre la période 2014 au 2020.

Le rituximab a été administré à une dose de $2 \times 1\text{g}$ à 15 jours d'intervalle.

4. Critère d'inclusion

Ont été inclus dans cette série les patients atteints d'une PR retenue sur les critères ACR/EULAR 2010 traité par la biothérapie « rituximab », âges supérieur à 20 ans, durés de traitement supérieur à 3 mois.

5. Méthode d'étude

Afin de recueillir les données, une fiche de renseignement a été réalisé pour chaque patient comporte :

- **Le profil épidémiologique du patient** (Age, Sexe, Les antécédants médicaux ...)
- **Le deuxième portant sur l'étude clinique** comme : Le diagnostic des signes cliniques, le bilan (biologique, immunologique et radiologique), l'activité de la PR(NAD, NAG, VS, CRP, le score DAS-28) et le traitement biologique.
- **Condition d'utilisation de rituximab (Mabtéra)**
 - ✓ Monothérapie
 - ✓ Association à un DMARDs (MTX, Léflunomide, Salzopyrine...)
 - ✓ Association à une corticothérapie à long cours (dose de corticothérapie)

6. Analyse statistiques

Les données recueillies ont été analysées par le logiciel Microsoft EXEL 2007.

Résultats

1. Les données sociodémographiques

1.1. Répartition selon le Sexe

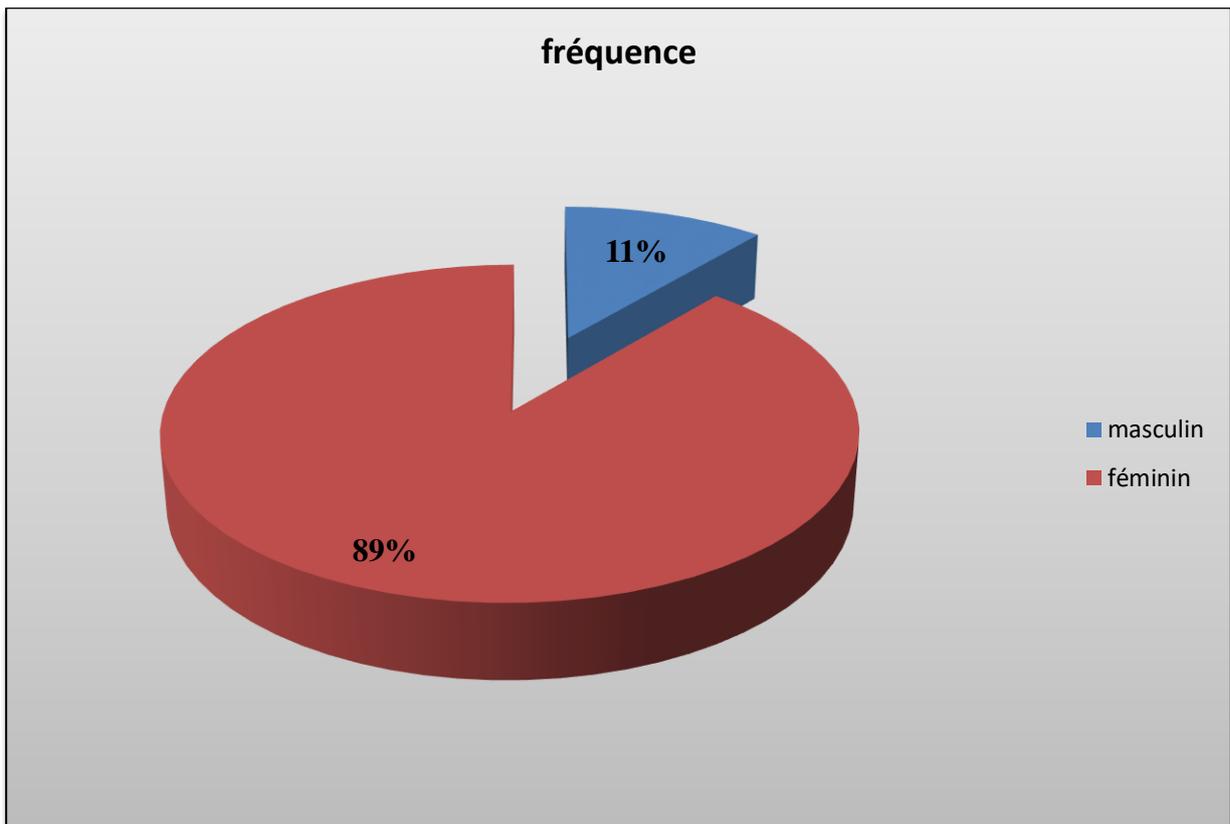


Figure 17: Répartition des patients selon le sexe (2014/2020)

- Nous avons colligé 27 patients, il s'agit de 24 femmes (**89%**) et 3 hommes (**11%**)

1.2. Répartition selon l'Age

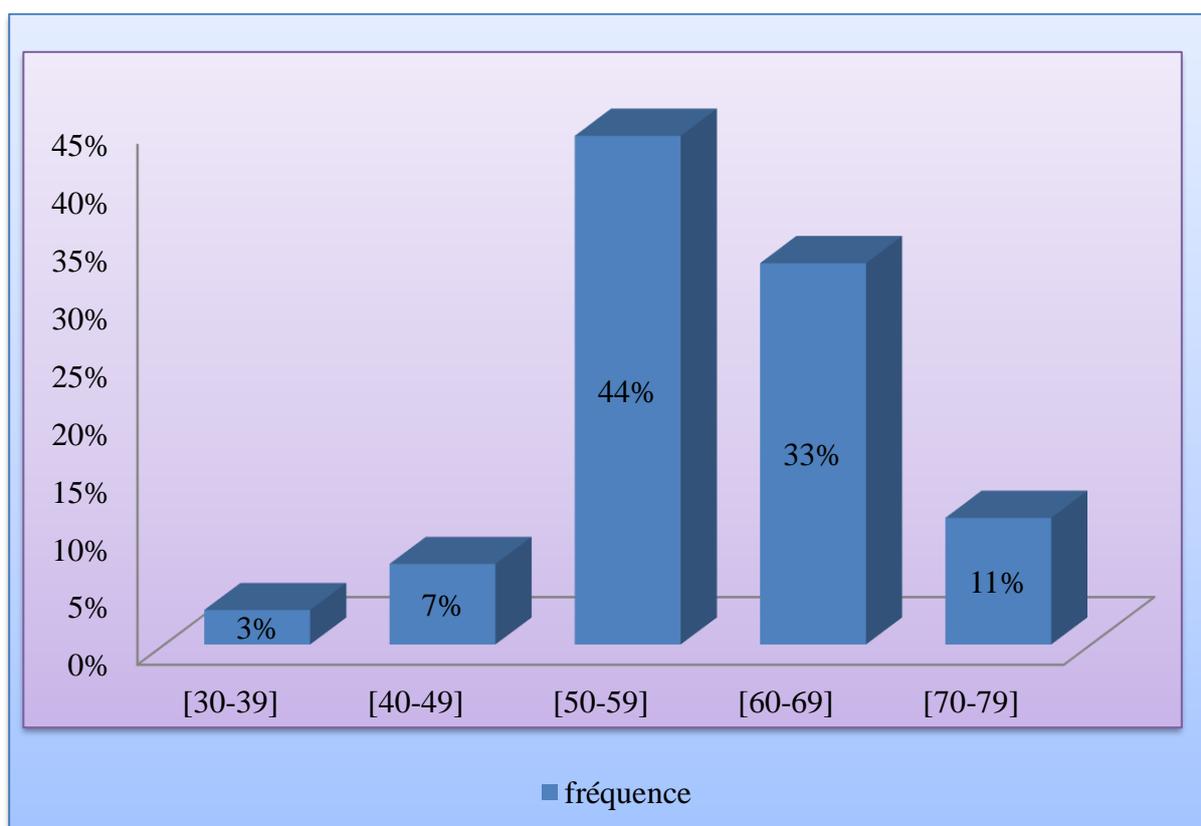


Figure 18: Répartition des patients selon l'âge (2014-2020)

- Dans notre étude ; L'âge moyen au moment de diagnostic est 56.22 ans.
- La tranche d'âge la plus représentée est celle de [50 – 59] avec une fréquence de 44%, Un seul patient avait moins de 30ans, deux patients avaient plus de 40ans, 9 patients avaient plus de 60ans et 3 patients avaient plus de 70ans.

1.3. Répartition selon le niveau d'instruction

Tableau 02 : Niveau d'instruction des patients atteints de PR traité par rituximab (2014/2020)

Niveau d'instruction	Nombre	Fréquence
Analphabètes	11	41 %
Les instruits	16	59 %
Totale	27	100%

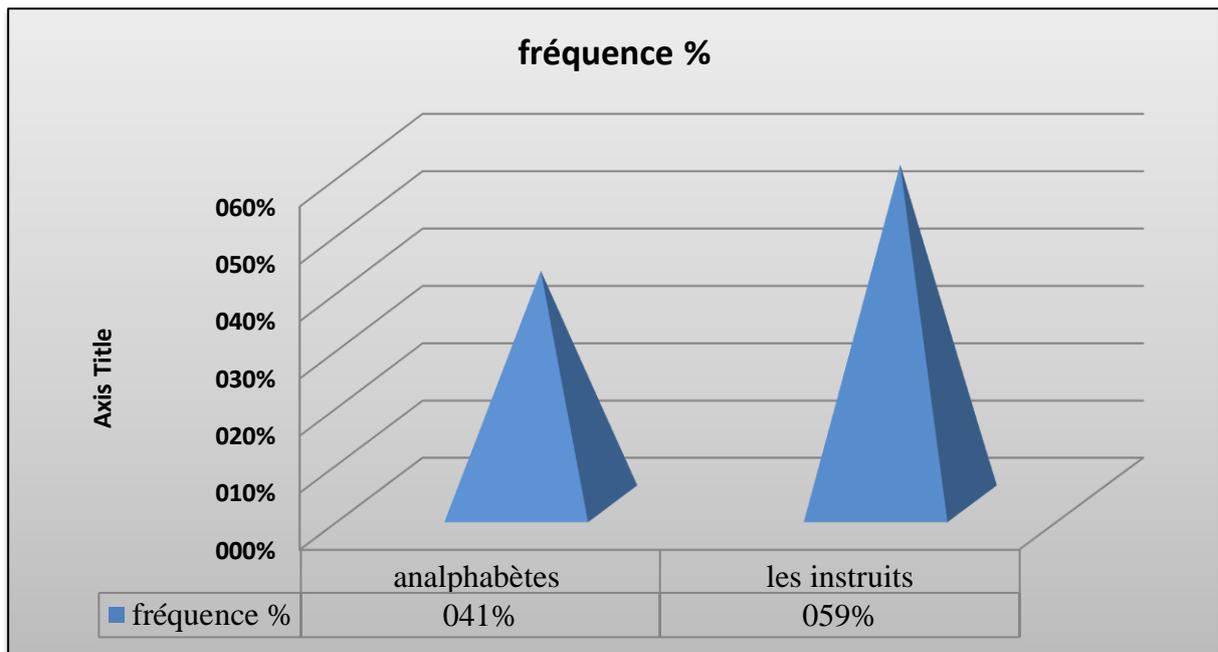


Figure 19 : Fréquence des patients selon le niveau d'instruction (2010/2014)

- Dans notre série, la majorité des patients sont des instruits **59%** et **41%** étaient des analphabètes.

1.4 . Activité professionnelle

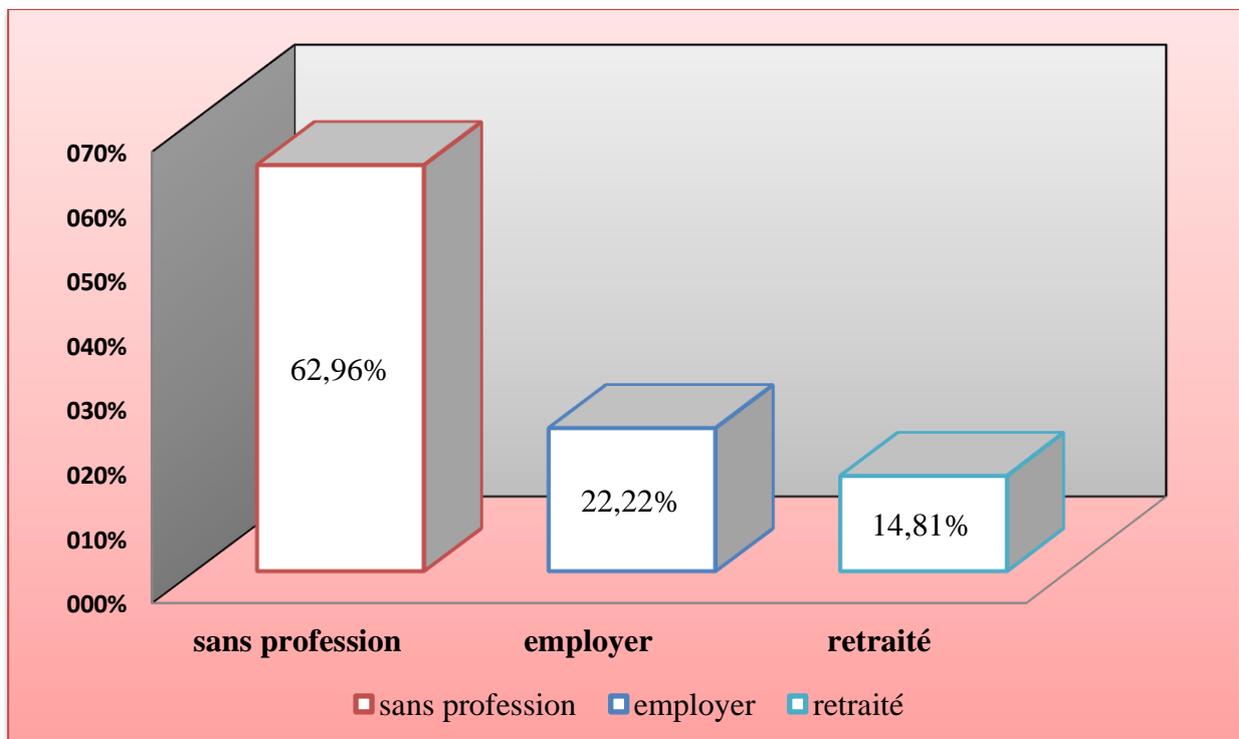


Figure 20 : Répartition des patients selon la profession (2014/2020)

- La majorité des patients atteints de la PR sont des femmes au foyer au nombre des 17 femmes **62.96%**, et on a 4 patients retraité **14.81%** et 06 patients avaient une profession.

1.5. Répartition selon les antécédents

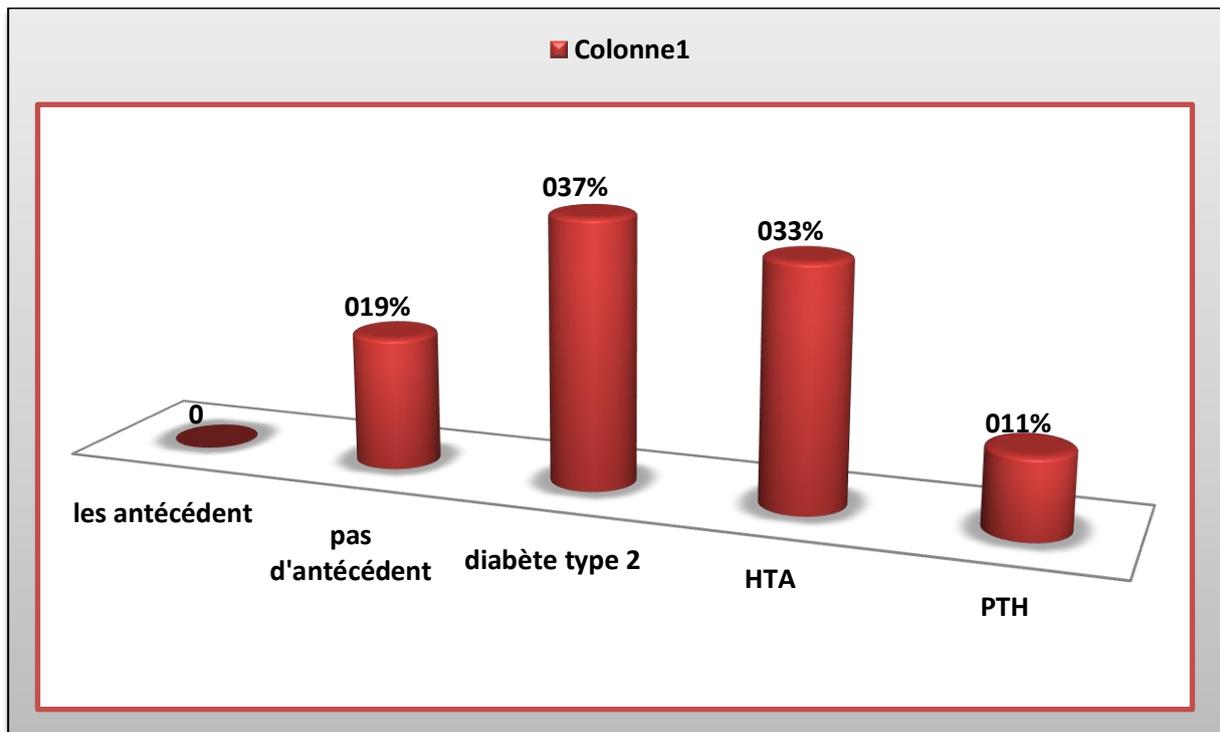


Figure 21 : Répartition des patients selon les antécédents (2014/2020)

- L'HTA et le diabète sont les antécédents les plus présents dans notre population d'étude avec un pourcentage de **37%** pour diabète et **33%** pour HTA.
- Le coxite bilatérale **PTH** s'est manifesté chez trois patients **11%**.
- **19%** des patients n'ont pas des antécédents.

2. Diagnostic

2.1. Selon les critères ACR/EULAR 2010

Tableau 03 : Répartition des patients selon le score ACR/EULAR 2010 (2014/2020)

Score ACR/EULAR 2010	Nombre	Fréquence(%)
<6	4	14 %
>6	23	86 %
Total	27	100 %

- La quasi-totalité des patients (86%) répondaient aux critères ACR/EULAR 2010.

Le diagnostic de PR était retenu chez un patient sur la présence d'érosions articulaires à l'examen radiographique.

2.2. Les signes cliniques

2.2.1. Déformations articulaires

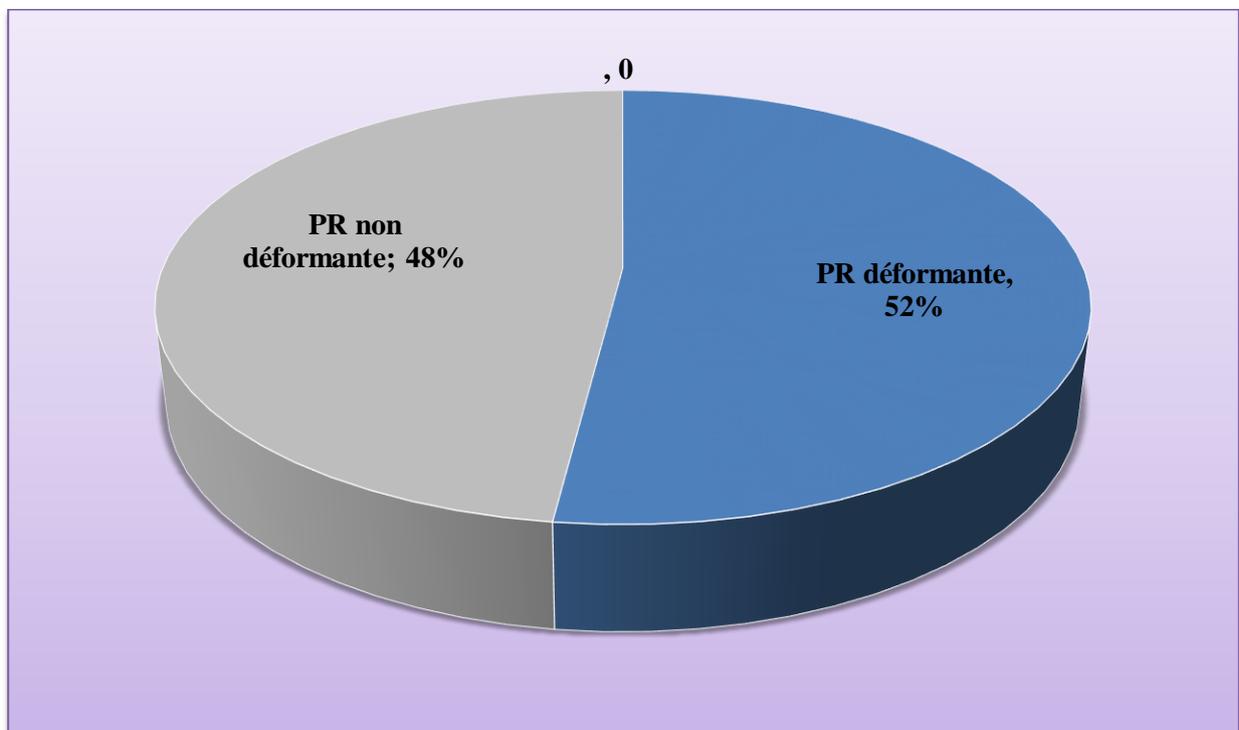


Figure 22 : Fréquence des déformations articulaires (2014/2020)

- Dans notre série presque la moitié des patients (52%) avait une PR déformante au moment de leur prise en charge.

2.2.2. Types de déformation

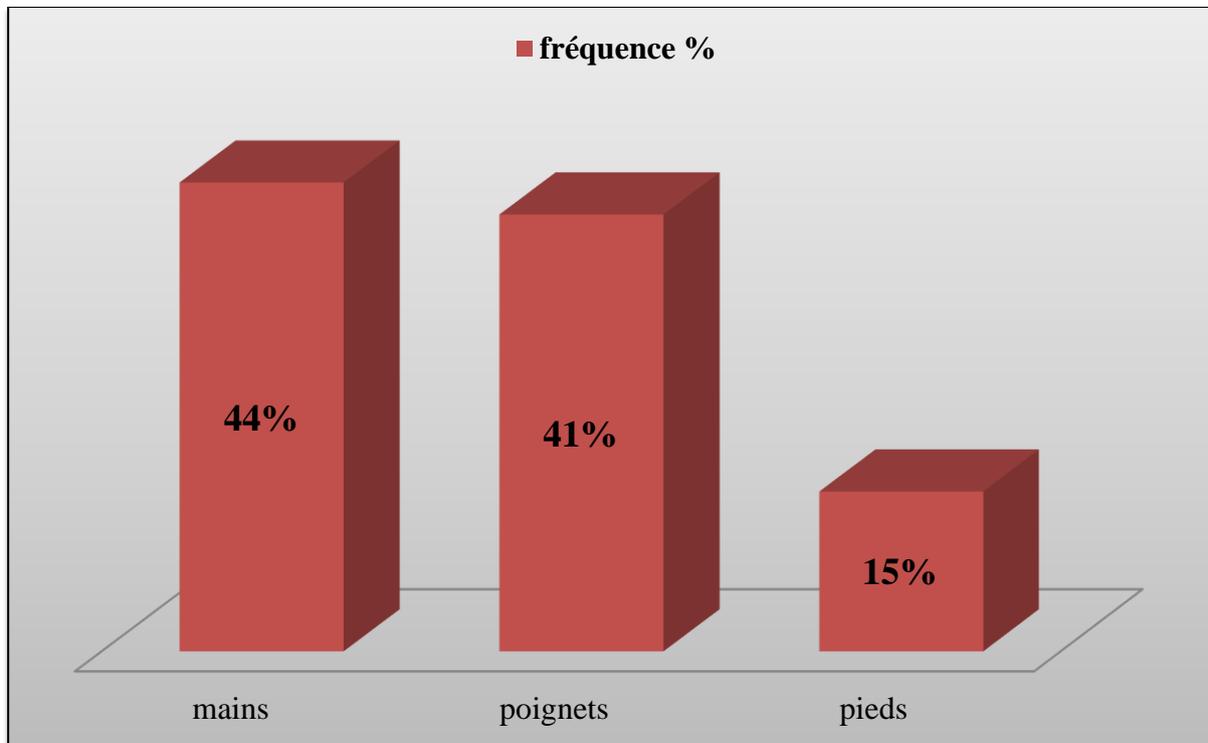


Figure 23: Typologie des déformations articulaires (2014/2020)

- L'histogramme ci-dessus montre clairement que les déformations les plus fréquemment constatées sont :
 - ✓ Les déformations au niveau de la main sont quasi constatées dans notre étude et représente 44% des déformations.
 - ✓ En deuxième lieu, les déformations au niveau des poignets avec 41%.
 - ✓ Les déformations au niveau des pieds sont les plus faibles et ne dépassent pas 15%.

2.3. Para-clinique

- Répartition des patients selon le bilan immunologique

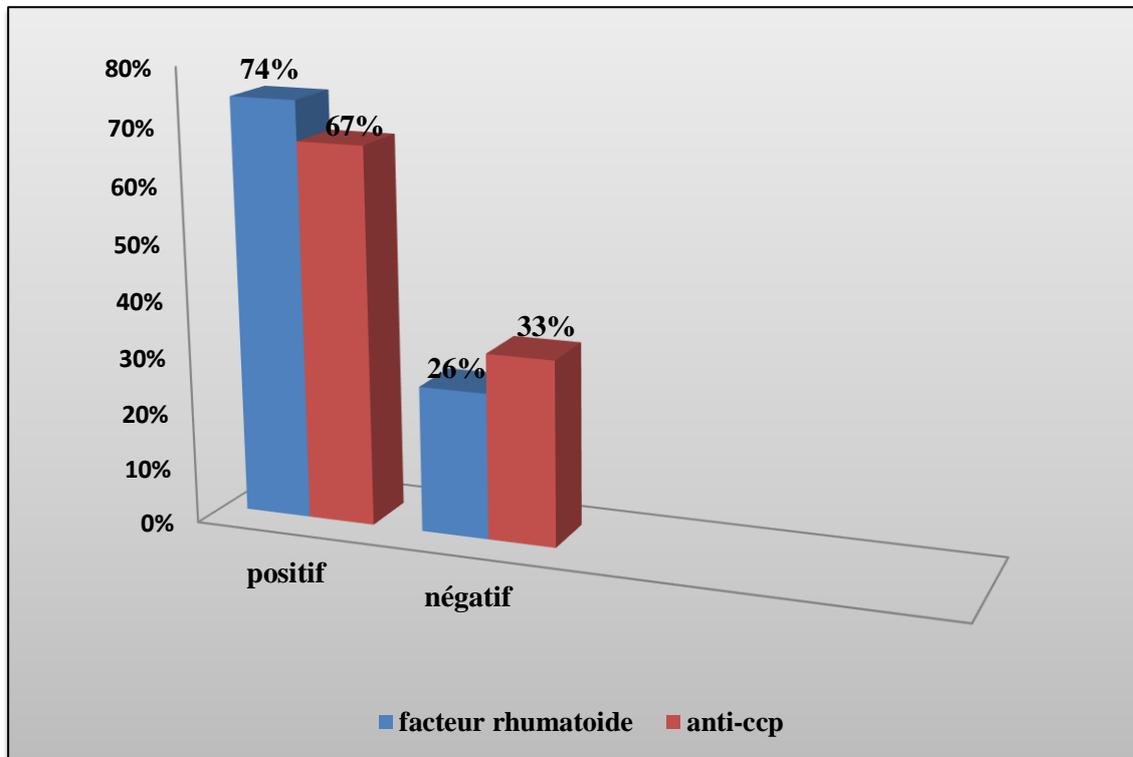


Figure 24: Bilan immunologique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (2014/2020)

- 27 patients ont bénéficiés de la réalisation d'un bilan immunologique que ce soit pour le FR qui s'est révélé positif chez 20 cas (74%) et les autres cas négatif (26%), ou pour l'anti-ccp qui s'est révélé positif chez 14 cas (67%) et (33%) chez les cas négatif.

2.4. Radiographie

❖ Répartition des patients en fonction du caractère érosif de la PR

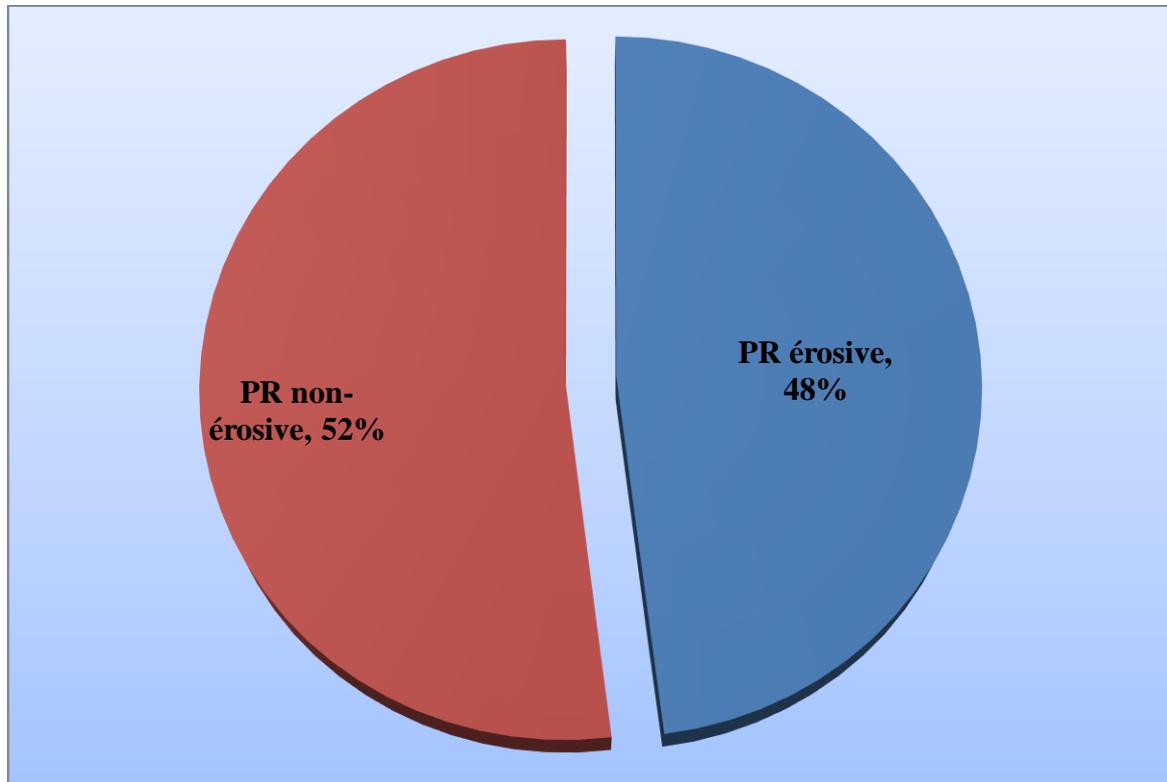


Figure 25: les données radiographiques des patients atteints de **PR** (2014/2020)

- Le caractère érosif de la polyarthrite rhumatoïde s'est révélé chez près de la moitié des patients (48%) à la radiographie.

3. Traitement

3.1. Avant la biothérapie

3.1.1. Traitement symptomatiques

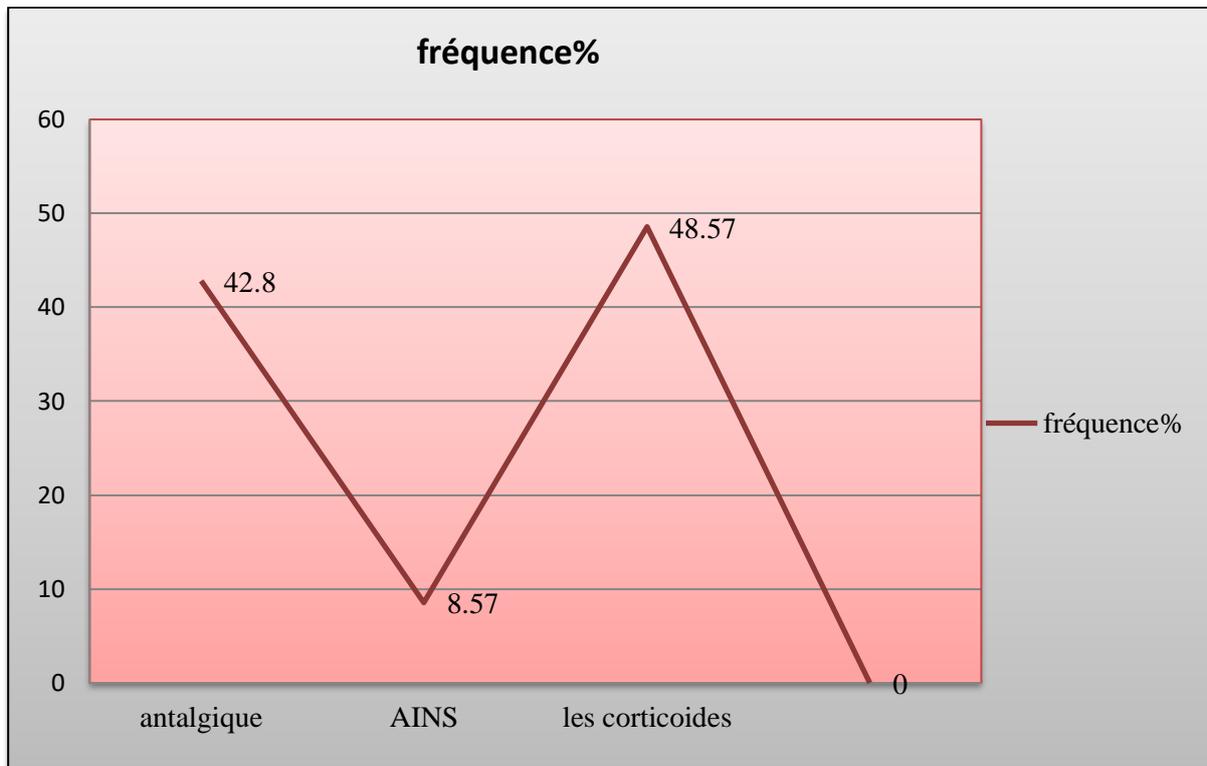


Figure 26 : la fréquence de différents traitements symptomatiques avant la biothérapie (2014/2020)

- La majorité des patients (18) ont reçus les corticoïdes avant le traitement de la biothérapie, et 15 patients ont été traitées par les antalgiques. sachant que 03 patients seulement ont reçus les AINS.

3.1.2. Traitement de fond classique

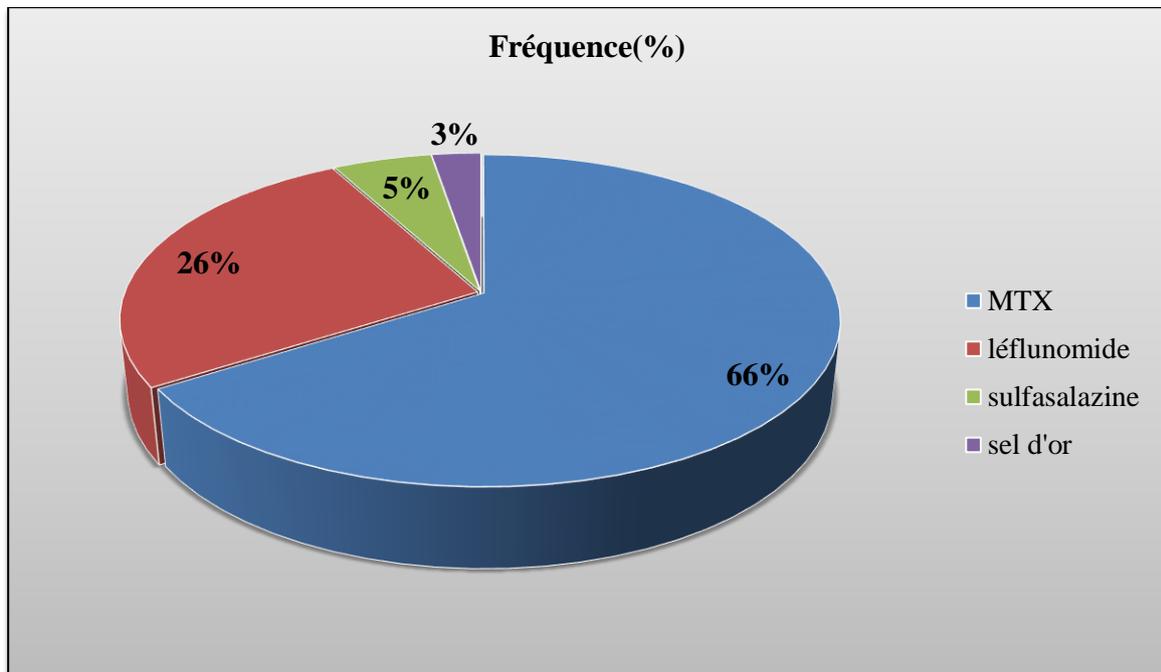


Figure 27 : Les différents traitements de fond classique avant la biothérapie (2014/2020)

- La plupart des patients (25) ont reçus le MTX avant de commencer la biothérapie.
- 10 patients ont été traités par le léflunomide, 02 patients ont reçus la sulfasalazine et seulement un seul patient a été traité par les sels d'or.

3.2. Traitement de fond classique lors de l'initiation de la biothérapie

Tableau 04 : La dose moyenne de différents traitements de fond lors de l'initiation de biothérapie (2014/2020)

Traitement lors de l'initiation de biothérapie	Fréquence	Dose moyenne	Durée moyenne (ans)
Méthotrexate	15	10mg/sem	6
Léflunomide	8	20mg/j	3
Sulfasalazine	4	2g/jr	2
Sels d'or (inj/Sem)	0	0	0

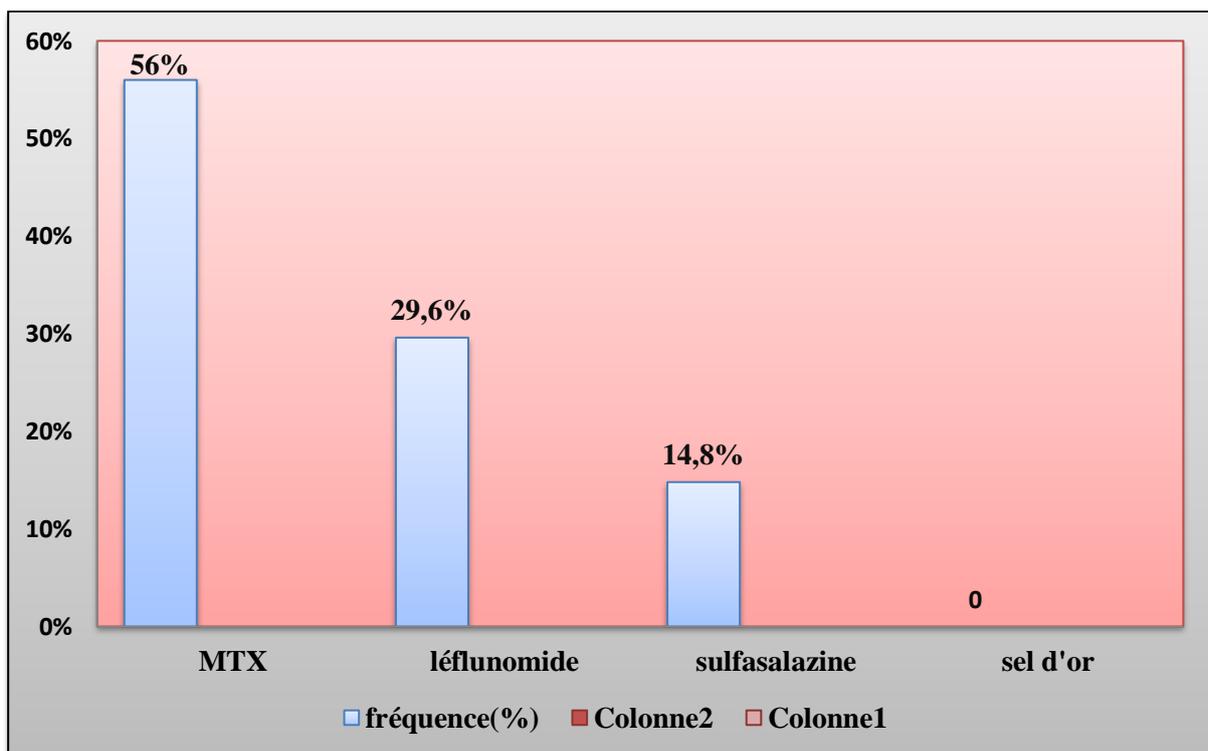


Figure 28: Répartition de différents traitements de fond classique lors de l'initiation de la biothérapie (2014/2020)

- Lors de l'initiation de la biothérapie, on a 15 patients étaient sous MTX (56%), 08 patients sous léflunomide et 4 patients sous la Sulfasalazine.
- Aucun patient ne recevait de sels d'or.
- La majorité des patients prenait la methotrexate lors de l'initiation de la biothérapie ; soit en monothérapie ; soit en association, avec une dose moyenne de 10 mg/semaine.
- La dose moyenne de léflunomide était de 20 mg/j pour une durée moyenne de 02 ans, tandis que la dose moyenne de sulfasalazine était de 2g/j pour une durée moyenne de 2ans.

3.3. Traitement par la biothérapie

3.3.1. Indication de la biothérapie

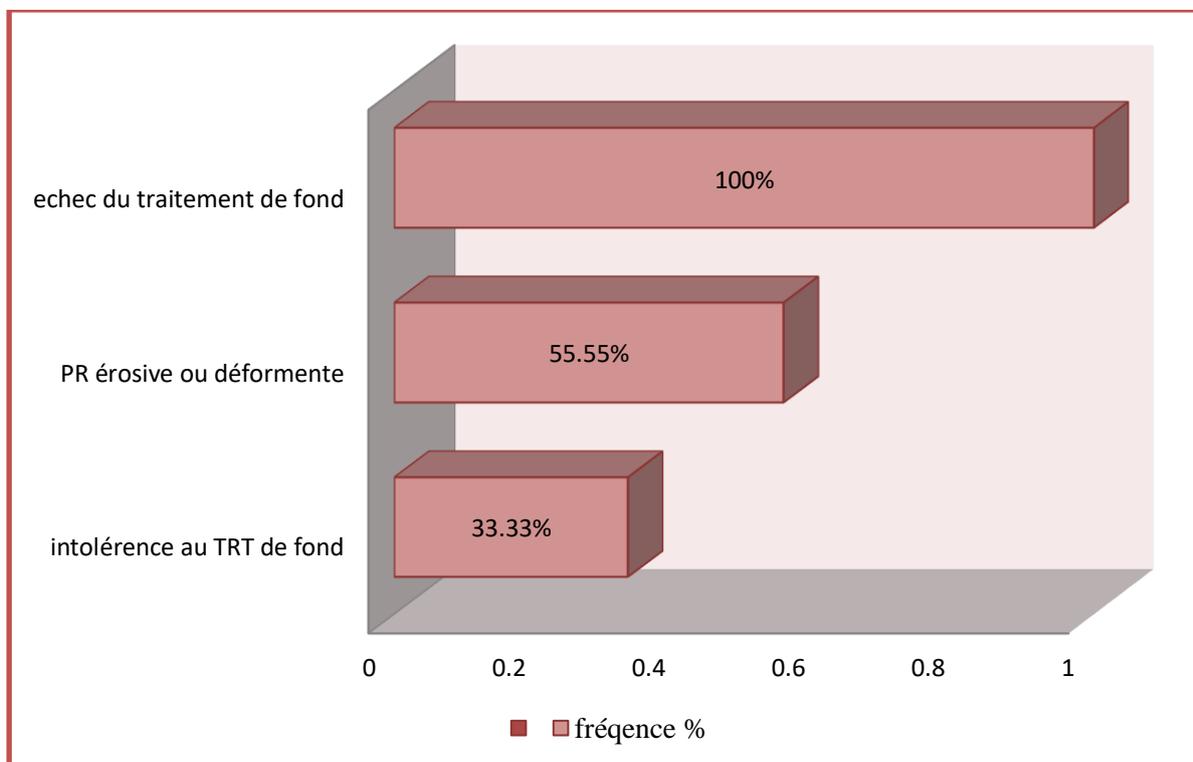


Figure 29: Indications de la biothérapie (2014/2020)

- L'échec du traitement de fond est l'indication majeure chez la totalité des patients (100%).
- Le caractère déformant était une indication chez 15 patients (55.55%).
- Il y avait 9 cas d'intolérance au traitement de fond dont l'étude.

3.3.2. Evolution des paramètres cliniques et biologiques après 3 et 6 mois de l'administration du rituximab

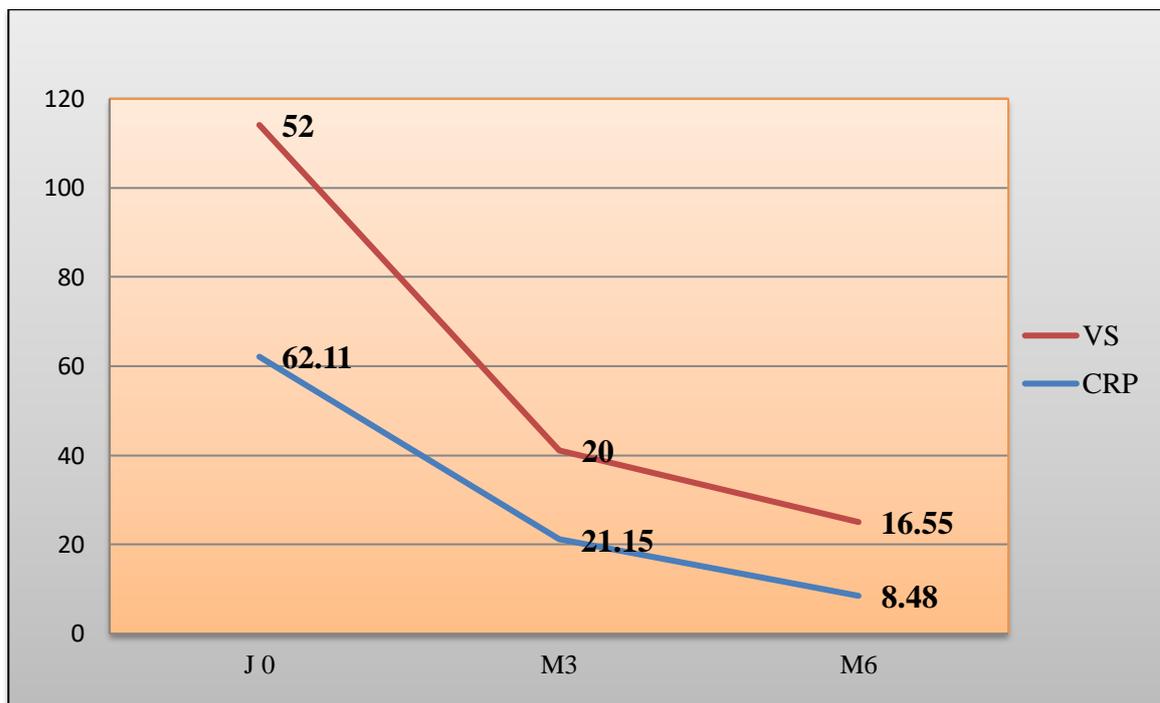


Figure 30 : Evolution de la VS et la CRP sous rituximab (2014/2020)

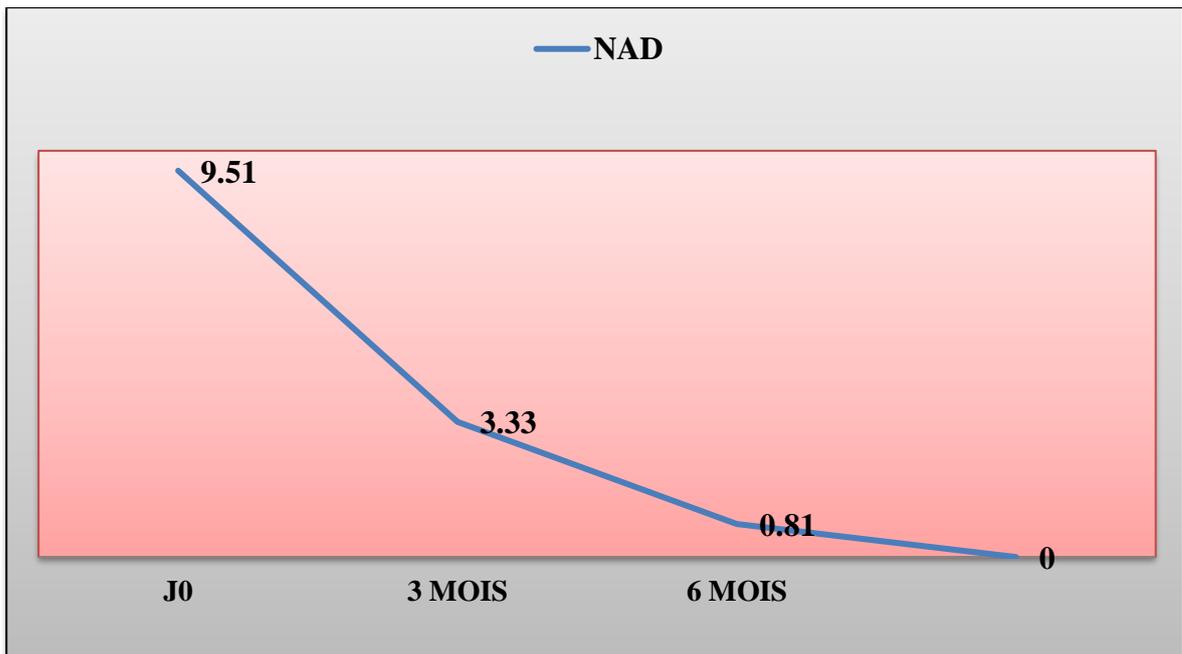


Figure 31: Evolution de nombre d'articulation douloureux sous rituximab (2014/2020)

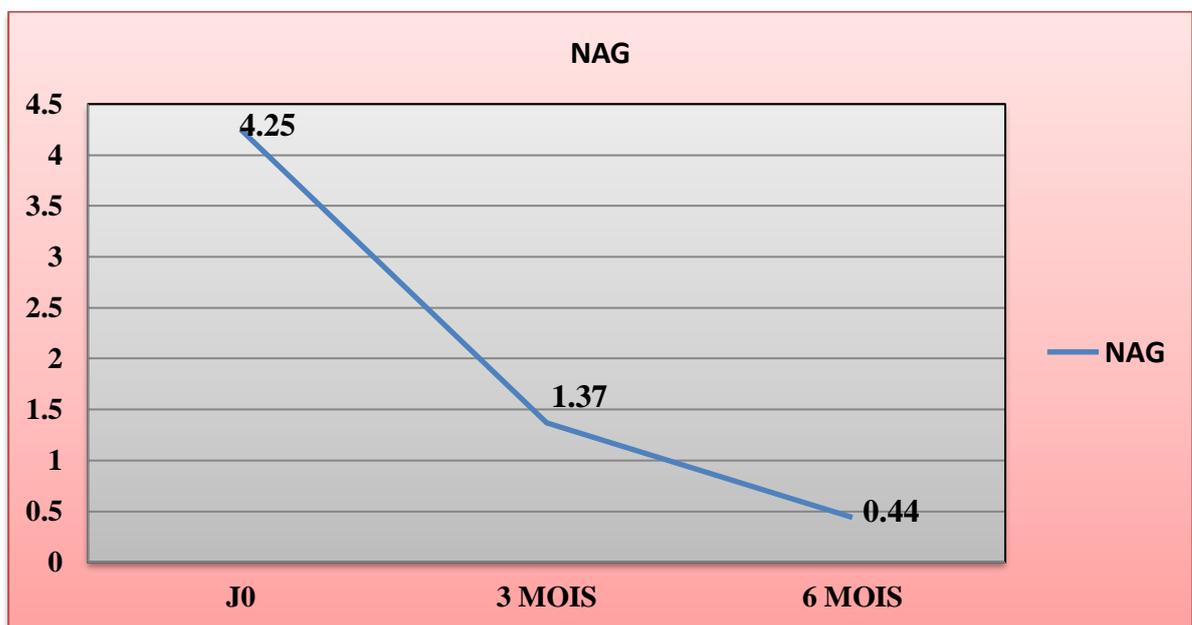


Figure 32: Evolution de nombre d'articulation gonflé sous rituximab (2014/2020)

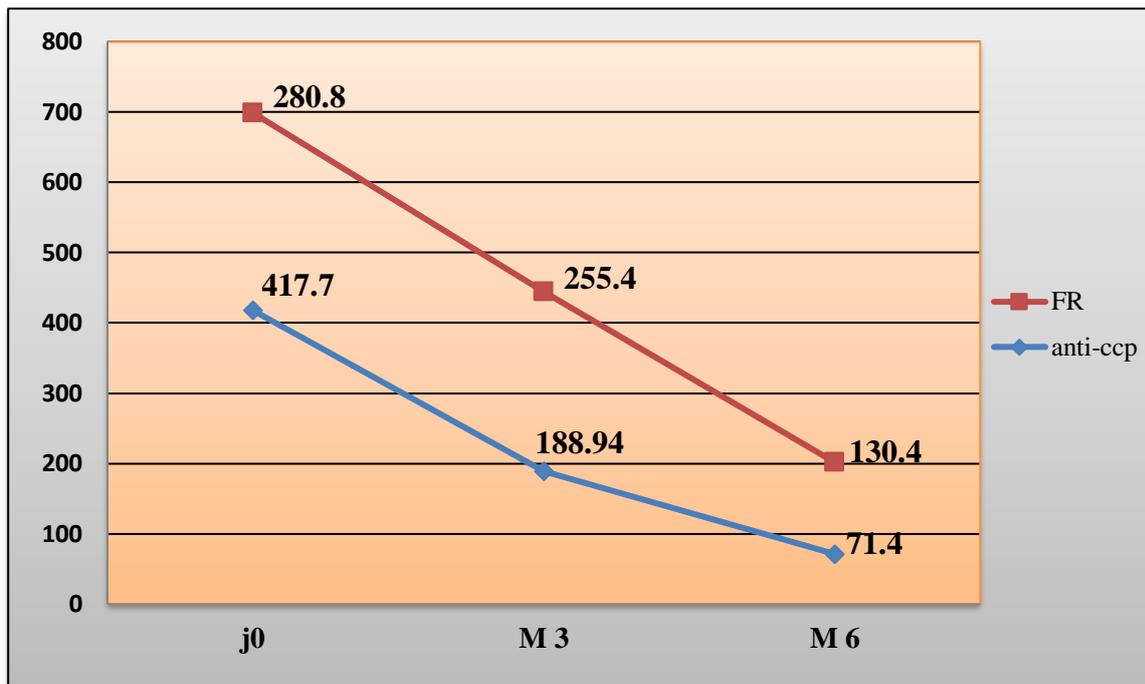


Figure 33: Evolution de CCP et le FR sous rituximab (2014/2020)

- Dans notre étude, on observe une diminution significative dans les paramètres biologique (la VS et la CRP) après 3 mois et 6 mois d'administration de rituximab.
- Le nombre des articulations douloureux (NAD) et le nombre des articulations gonflées (NAG) moyens décroissent à 3 mois et à 6 mois.
- On observe une diminution statistiquement significative des anti-ccp, en revanche, la diminution du taux de FR observée n'est pas significative.

Discussion

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic de PR était de 56.22 ans avec des extrêmes allant de 30 à 79 ans ; Ce qui est proche des résultats rapportés par le service de médecine interne de CHU de Maroc (**Sara et al, 2014**) qui est de 52.50 ans [112] et de celles obtenus par une étude menée au Tunisie (Chettout et al., 2017) avec un âge moyen de 50.7 ans [113]. Dans la série telemcenienne (**Hamahmi et al. 2014**), l'âge moyen paraît plus bas par rapport à notre étude (20.80ans) [114].

Dans la littérature la prévalence se caractérise également par une importante disparité selon le sexe, Une nette prédominance féminine est rapportée à raison de 3 à 4 femmes pour 1 homme. Dans notre série, cette prédominance féminine est observée Le sexe ratio (homme/femme) était de 0.49 ce résultat est comparable aux séries Telemcenienne et Tunisienne [114] [113].

La prédominance féminine est expliquée par les variations hormonales ; en effet, la rémission fréquente constatée durant la grossesse appuie l'hypothèse d'une relation étroite entre le système immunitaire et le système neuroendocrinien ; En effet, un dysfonctionnement des axes hormonaux régulateurs (axe hypothalamus hypophyso-surrénalien et axe hypothalamus-hypophyse-gonadique) existe chez les patients poly arthritiques en rapport avec l'inflammation chronique. Il en résulte un taux inadéquatement bas de cortisol, ainsi qu'une hypo androgénie relative (surrénalienne et gonadique) [115]. Cette maladie frappe plus fort après la ménopause, lorsque le niveau d'estrogène chute [116].

L'estrogène est une hormone essentielle et unique à la féminité. Parmi plusieurs de ses fonctions : protège le cartilage des articulations et augmente la production de ces deux importants éléments constitutifs : le collagène et les protéoglycanes.

La ménopause entraîne une baisse important dans le niveau d'estrogène protecteur chez la femme, privant ainsi les articulations de ces molécules de renforcement. Le stress quotidienne applique sur le genou de même que des ecchymoses et des bonds répétitifs peuvent maintenant prédisposer aux dommages articulaires à long terme [117].

Dans notre étude, Les données immunologiques sont hétérogène ; La positivité du facteur rhumatoïde allait de 50 à 76% selon les séries, il était de 74 % dans notre série ce qui proche des série tunisiennes (**Chettout et al, 2017**) [113] et France (**Jérémy et al, 2008**) [118]. Les anticorps anti Anti-CCP sont actuellement la signature immunologique du diagnostic de Polyarthrite

rhumatoïde, Ils étaient positifs dans 67% de notre série (travail rétrospectif). Le Plus haut taux était observé dans la série Telemcenienne (88.20%). Notre série se rapproche des séries tunisiennes et marocaines. [113] [112].

A travers l'étude, on observe une bonne efficacité du rituximab qui se traduit par une diminution des paramètres clinique (NAD, NAG) et biologiques (VS, CRP), et une amélioration significative de taux des anti-ccp ; Les résultats de cette étude montrent que la diminution significative de taux des anti-ccp à 3 mois et à 6 mois est un outil prédictif de la rechute clinique de la PR des patients traités par rituximab.

Dans notre série, le rituximab avait une bonne tolérance de 80%, cette résultat est tout à fait comparable à celui retrouve dans la série de (MOULAH et al .,2013) qui est de 88% et (F.E.abourazzak et al ., 2015) qui est de 82 % [116].

D'autres études comportant des effectifs plus réduits, ont trouvé une corrélation positive entre le titre initial des anticorps anti-ccp ou la diminution de ces titres sous traitement et la réponse clinique à l'infliximab et à l'adalimumab.

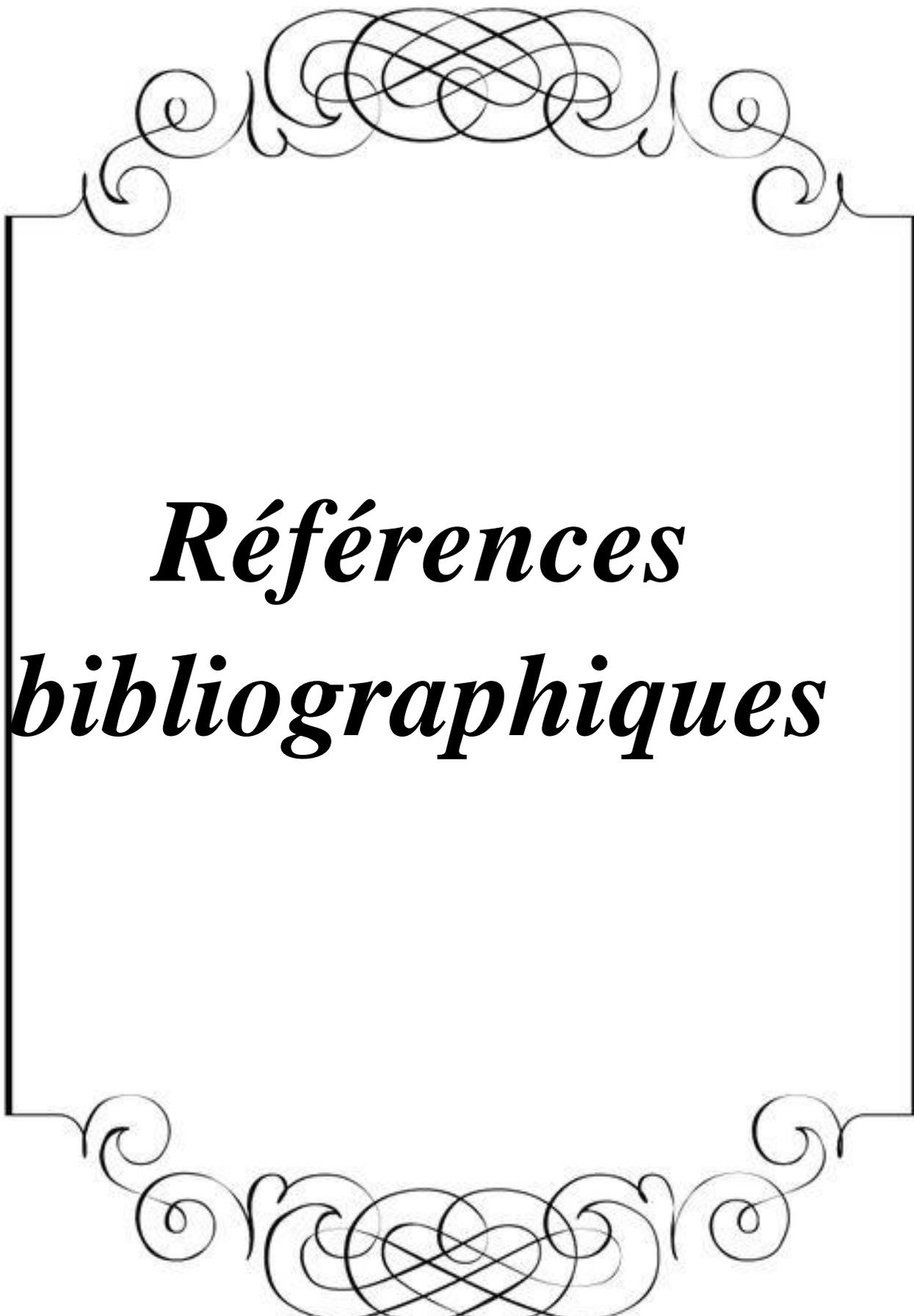
Notre étude a certaines limites méthodologiques, son caractère rétrospectif peut induire des biais d'interprétation. De plus à l' avenir, des études analysant le rôle des différents iso types d'anticorps anti-ccp pourraient être intéressantes.

Conclusion

Le rétuximab représente l'alternative thérapeutique de choix chez les malades polyarthritiques en cas D'échec du traitement par DMARDS.

Ses avantages sont multiples : efficacité démontrée sur des PR réfractaires aux traitements classiques utilisation très pratique (2 perfusions à 15 jours d'intervalle avec une efficacité prolongée au moins un an) et surtout une bonne tolérance avec des effets secondaires notamment infectieux très rares.

Il est à signaler cependant que son coût est élevé (même si le coût annuel est relativement moins élevé que celui des antiTNF α) et que nous ne disposons d'aucune donnée sur son effet structural. C'est donc un médicament efficace à réserver pour les patients ayant une PR active et réfractaire aux traitements classiques dont le méthotrexate .



***Références
bibliographiques***

Référence bibliographique

- [1] **M.chellat hassan ., 2013** ; « le rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ».
- [2] **Rat AC, Bissier MC., 2004.** La PR ; cout directs et indirects, Rev Rhum ; 71 :1122-1129.
- [3] **Aletaha D, Neogi T., 2010** rhumatoïde arthritis classification criteria: an American college of rheumatology, European league Against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis; 69:1580-8.
- [4] **MASEK Frédéric ., 2004** ; UNIVERSITÉ DE NANTES, FACULTÉ DE Pharmacie, La polyarthrite rhumatoïde et sa prise en charge Médicamenteuse: l'essor des biothérapies. 149/p7
- [5] **Marc Bacle., 2012** ; La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. Pharmaceutical sciences. <Dumas-00745849> Disponibilité sur internet : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745849>
- [6] **Wilfried Gerhard., 2014** ; La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert. Disponibilité sur internet :http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T__GERHARD_WILFRIED.pdf
- [7] **Aleth Perdriger., 2019** ; Rennes, 'rhumatologie pour tous'.
- [8] **B.WEILL.** Immunologie. Lucienne chatenoud. p (292-294).
- [9] **M Pikwer U Bergstrom JA Nilsson Breast feeding., 2009**; but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis (68)
- [10] **M Pikwer U Bergstrom JA Nilsson L Jacobsson C Turesson Early., 2011**; menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis (71) [[Medline](#)]
- [11] **SS Bhatia DS Majka Rheumatoid., 2007**; factor seropositivity is inversely associated with oral contraceptive use in women without rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis (66) [[Medline](#)]
- [12] **DJ Pattison DP Symmons M Lunt Dietary., 2004**; risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. Arthritis Rheum (50) [[Medline](#)]

[13] **RA * Hoovestol TR., 2011;** Mikuls Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *CurrRheumatol Rep* (13) [[Medline](#)]

[14] **RT Demmer JA Molitor DR Jacobs BS Michalowicz ., 2011;**Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J ClinPeriodontol* (38) [[Medline](#)]

[15] **SP * Linn-Rasker AH van der Helm-van Mil FA van Gaalen., 2006;** Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* (65) [[Medline](#)]

[16] **Dr Axel Finckh., 2014 ;** Service de rhumatologie, *Revue Med Suisse* ; 10 : 581-4.

[17] **E. Radideau, S. Bah, C. Dupont, P. Hilliquin., 2010-2011 ;** Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et abatacept. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament).

[18] **Imad Ghozani, LahsenAchemlal,2012 ;** et al, *Pathophysiology of rheumatoid arthritis*, Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Mohammed V – Rabat, *Rev Mar Rhum* 19:6-9.

[19] **J.Sany.** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle.

[20] **B.Combe,2007 ;** Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*. 74, p (18-25)

[21] **Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX., 2011 ;** Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J BiolChem* ; 2:167-72.

[22] **M.A.Gougerot-Pocidal L. Halbwachs-Mecarelli., 2005;**L'activation du polynucléaire neutrophile dans la synovite rhumatoïde. *Rev. Du Rhum.* ; 72 : 303-9.

[23] **Sany J.Combe., 1997 ;** B.Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, EMC ; App locomoteur ; 14-220-A-15.

[24] **Marc Baclé., 2012 ;** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. *Sciences pharmaceutiques*. « DUumas-00745849 »,248(77-97).

[25] **Bernard Mazières, Alain Cantagrel, Michel Laroch, Arnaud Constantin., 2002 ;** Guide pratique de rhumatologie.

[26] **Prete M, Racanelli V, et al. 2011** ; Extra articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev* 2011;11:123-31.

[27] **Texte rédigé à partir du livre “ A TABLE ! Plaisir gourmand des poly arthritiques ”**, publié par l'ANDAR.

[28] **DIU Web. 2009** ; Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques.

[29] **Combe B., 2007** ; Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte I. Aspects cliniques. *Encyclopédie Médico-chirurgicale Masson, Paris, 14-220-A-10.*

[30] **Combe B, Ferrazzi V., 2000** ; Rhumatisme inflammatoire chronique post-traumatique. *Revue Française du Dommage Corporel*, 23-29.

[31] <http://slideplayer.fr/slide/9412160/12/07/2017>, 11h00.

[32] <http://www.lecofer.org/item-cours-1-> Copyright ©2017-2020 19.php

[33] **Arnett FC, Edworthy SM, Block DA et al., 1987**; The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31: 315-324

[34] **Couret M, Chuong VT, et al., 1988** ; Rheumatoid nodulosis: report of two new cases and discussion of diagnostic criteria. *J Rheumatol*; 15: 1427-1439

[35] http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module13/2010/M13_Item_121_Polyarthrite_Rhumatoide.pdf

[36] **C.JMenkès, Y. Allanore, et al., 2004** ; La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Consulter prescrire. Masson, Paris, 2004

[37] **B. Combe. 2007** ; Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et aspects cliniques. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2007.2007, 14-220-A-10.

[38] https://fr.wikiversity.org/wiki/Polyarthrite_rhumato%C3%AFde/Diagnostic_biologique

[39] **Dr Edmond Renard., 2013** ; www.synlab.be. mars 2013.

[40] **Markus M. J. Nielen et al., 2004**; *Arthritis and Rheum*; 50:380

[41] **Jacques Morel et Bernard combe, REV PRAT., 2006** Mar 15 ; 56(5) :553-62, polyarthrite rhumatoïde.

[42] **Ritchie DM, Boyle JA, et al., 1968** ; Clinical studies with an articular index for assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. QJ Med 37 (147):393-406.

[43] **Haute Autorité de santé(HAS)., 2007** ; Service des recommandations professionnelles et Service évaluation médico-économique et santé publique / Septembre 2007 ; (www.has-sante.fr).

[44] **Aletaha D, Neogi T, et al. 2010**; rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis.sept.

[45] **B. Combe.2007** ; / Revue du Rhumatisme 74 ; 18-25.

[46] **Révision médicale : Dr Jesus Cardenas., 2015** ; Directeur médical de Doctissimo, 11 décembre 2015

[47] **Sany J; combe B; Jorgensen C., 1997** ; Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III. TRAITEMENT. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 14-220-A-20, 15 p.

[48] **Site internet de l'Assurance Maladie.**

https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/traitement#text_3824

[49] <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=polyarthrite-pm-traitements-medicaux-de-la-polyarthrite-rhumatoide>.

[50] **JS Smolen D van der Heijde KP Machold., 2014**; Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis (73) [[Medline](#)]

[51] **jacques Morel et Bernard,2006** ; 'polyarthrite rhumatoïde' Rev prat.; 56(5) :53-62.

[52] **Banwarth B, labat L, Mride Y, Schaeffer T., 1994**; Methotrexate in rheumatoid arthritis.An update. Drugs; 47 25. 50.

[53] **Rheumatoid arthritis., 2010**; Choice of antireumatic treatment. Methotrexate first.PrescrireInt 2010; 19:30-4.

[54] **P.Carli et al., 2009** ; / la revue de médecine interne 30

[55] **Alcorn N, Saunders S, Madhok R., 2009**; Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. Drugs Saf;32:1123-34.

[56] **L Morabito MC Montesinos DM Schreibman., 1998**; Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides. J Clin Invest (101) [[Medline](#)].

[57] **C Wahl S Liptay G Adler Sulfasalazine., 1998** : A potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. J Clin Invest (101) [[Medline](#)]

[58] **DM Meyer MI Jesson., 2010**;Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/ JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. J Inflamm (Lond) (7)

[59] **Kim Luong Ba, Cem Gabay, Revue médicale suisse "Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde"**

[60] **Combe B, Morel J.2007** ;Les anti-TNF dans les maladies systémiques. In : Maladies Systémiques. Flammarion, Paris, 2007 (sous presse).

[61] <http://www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf>.

[62] **Vidal Expert., 2013** ;polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.

[63] **Gaudin P, Leguen-Guegan S, Allenet B, Baillet A.** Is dynamic exercises benefici.

[64] **Fanet-Gouguet et al., 2004** « le point sur les biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde : principes actifs disponibles, stratégie thérapeutique » thérapie 2004 juin-aout ; 59 (4) :451-461.

[65] **J-L. Teillaud., 2009** ; Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. Presse Med. 2009; 38: 825–831.

[66] **KemtaLekpa F, FarrenqV, Canouï-Poitaine F, Paul M et al., 2013** ;Manque d'efficacité de l'abatacept dans le traitement despondylarthropathies axiales réfractaires aux anti-TNF alpha.Revue du rhumatisme 80 ; 46–49.

[67] **Yamada A, Salama AD, Sayegh MH.2002**; The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation.J Am SocNephrol 2002;13: 559–75.

[68] **Choy EH, HazlemanB,SmithM,Moss K et al., 2002**; Efficacy of a novel pegylated humanized anti-TNF fragment (cdp870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase ii double-blinded, randomized, dose-escalating trial. Rheumatology (Oxford); 41: 1133-7.

[69] **Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash Pet al., 2008;** Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*; 58:964-75.

[70] **Clavel G, Thiolat A, Boissier MC., 2013 ;** Les dernières interleukines pour de nouvelles fonctions en rhumatologie : de l'IL-34 à l'IL-38 ou « Les interleukines font leurs grands numéros » *Revue du rhumatisme* 80 ; 553–558.

[71] **Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al., 2006;** Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritisrheum* 2006; 54:2793–806.

[72] **L Sailer, L Astudillo, Ph Arlet,** Service de Médecine Interne, CHU Purpan, "LE RITUXIMAB (MABTHERA) : UNE AVANCEE THERAPEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES".

[73] **Kramm H, Hansen KE, Gowing E, et al., 2004;** Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab: renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J ClinRheumatol* 2004; 10:28—32.

[74] **Gonzalez-Stawinski GV, Yu PB, Love Sdparker W, Davis RD., 2001;**Hapten-induced primary and memory humoral responses are inhibited by the infusion of anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Immunol*; 98:175-9.

[75] **Abdellah El Maghraoui, ImadGhozlani,et al., 2012,**" Le rituximab : une biothérapie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde", *Rev Mar Rhum*; 20: 14-7)

[76] **Silverman GJ, Carson DA.2003;** Roles of B cells in rheumatoid arthritis.*ArthritisResTher* 2003; 5(Suppl 4):S1—S6.

[77] **Xavier Mariette., 2004** " Biothérapies émergentes dans la polyarthrite rhumatoïde", *revue de rhumatisme* 71 ; 848-853.Elsevier)

[78] **Oligino TJ, Dalrymple SA., 2003;** Targeting B cells for the treatment of rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther*; 5(Suppl 4):S7—S11.5.

[79] **Shan D, Ledbetter JA, Press OW., 1998;** Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD-20 with monoclonal antibodies.*Blood*; 91:1644–52.

[80] Byrd JC, Kitada S, Flinn IW, Aron JL, Pearson M, Lucas D, et al., 2002; The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood*;99:1038–43.

[81] Shan D, Ledbetter JA, Press OW., 2000; [Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother*; 48:673–83.

[82] Alas S, Ng CP, Bonavida B., 2002. Rituximab modifies cisplatin mitochondrial signaling pathway, resulting in apoptosis in cisplatin-resistant non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*: 836–45.

[83] Bannerji R, Kitada S, Flinn IW, Pearson M, Young D, Reed JC, et al., 2003; Apoptotic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia: relationship to in vivo rituximab resistance. *J Clin Oncol*;21:1466–71.

[84] Cragg MS, Morgan SM, Chan HT, Morgan BP, Filatov AV, Johnson PW, et al., 2003; Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood*;101:1045–52.

[85] Cardarelli PM, Quinn M, Buckman D, Fang Y, Colcher D, King DJ, et al., 2002; Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab')₂ is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines. *Cancer Immunol Immunother*;51:15–24.

[86] J.SIBILIA ; C.sordet ., 2005''le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes''/ *la revue de médecine interne* 26 ; 485-500.

[87] Weng WK, Levy R., 2001; Expression of complement inhibitors CD46, CD55, and CD59 on tumor cells does not predict clinical outcome after rituximab treatment in follicular non Hodgkin lymphoma. *Blood*;98:1352–7.

[88] Bellosillo B, Villamor N, Lopez-Guillermo A, Marce S, Esteve J, Campo E, et al., 2001; Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood*;98:2771–7.

[89] Manches O, Lui G, Chaperot L, Gressin R, Molens JP, Jacob MC, et al., 2003 ; In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood*;101:949–54.

[90] **Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S, et al., 2000;** Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood*; 95:3900–8.

[91] **Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV., 2000;** Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*; 6:443–6.

[92] **Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al., 2000;** Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol*; 18:3135–43.

[93] **Anne-Priscille Trouvin. 2013 ;** Intérêt du suivi de la déplétion lymphocytaire B chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par rituximab. *Médecine humaine et pathologie*. 2013. <dumas-00831869>)

[94] **Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al., 2003;** Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 48: 2146–54.

[95] **van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al., 2012;** Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. Nov 7.

[96] **Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al., 2009;** Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*; 113:4834–40.

[97] https://www.docvadis.fr/files/all/tFP_J9mNTm18g1aOsETDzw/je_suis_sous_mabthera_mabth100in-270613rcp.pdf.

[98] **Ann Dermatol vénereal., 2007;** 134:968-71. Fiche établie en Mars 2009.

[99] **Combe B, Sany J. polyarthrite rhumatoïde. In : Sany J ed., 1987** Polyarthrite rhumatoïde. Aspects actuels et perspectives. Paris, Flammarion Médecine-Sciences : : 233-242.

[100] **Cambridge G ;leandro MJ, et al., 2003;** serological changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum*; 48;2146-54

[101] **Leandro MJ, Edwards JC., 2002**; Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis.*; 61:883-8.

[102] **Palanichamy A, Kneitz C, et al., 2006**; Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum.*;54:2377-86.

[103] **Roll P, Dorner T, Tony HP., 2008**; Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum.*; 58:1566-75.

[104] **Cambridge G, Leandro MJ, et al., 2003**; Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*; 48:2146-54.

[105] **Rehnberg M, Amu S, et al., 2009** ; Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.*; 11:R123.

[106] **SellamJ, Rouanet S, et al., 2011**; Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*; 63:3692-701.

[107] **Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM., 2012**;Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol.*;39:240-6.

[108] **Quartuccio L, Fabris M, et al., 2009** ; Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).*; 48:1557-9.

[109] **Sellam J, Hendel-Chavez H, et al., 2011**; B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum.*; 63:9338.

[110] **Narvaez J, Diaz-Torne C, et al., 2011** ; Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *ClinExpRheumatol*; 29:991-7.

[111] **Chatzidionysiou K, Lie E,et al., 2011**; Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than

one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*; 70:1575-80.

[112] **Sara EL RHARRAS., 2014** ; Efficacité et tolérance de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

[113]<http://www.sciencedirect.com.www.snd11.arn.dz/science/article/pii/S0755498211006415>.

[114] **Hamahmi Nadia, Toumi Fatima Zohra., 2014** ; La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde et la place de la biothérapie, Université Abou Bou Bekr Belkaïd, faculté de médecine Tlemcen.

[115] **Chettout lamine,** Evaluation de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

[116] **F.E.Abourazzak, R.Boussaadani soubai ., 2015** ;et al, le rituximab dans le traitement de polyarthrite rhumatoïde a propos de 55 cas, *Rev Med Brux*.

[117] **Joint Health mensuel., 2011** ; « nouvelles sur la recherche, l'éducation et la défense du dossier de l'arthrite.

[118] **Jérémy ORA., 2008** ; Corrélation entre le Disease Activity Index (DAS) 28, vitesse de sédimentation et le DAS28, C, réactive protein, et importance du DAS28 dans stratégie thérapeutique.

**Année universitaire : 2019/2020 Présenté par : MERDJANA Fatima Zohra
BOUBEKEUR Chaima**

**LE RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
AU NIVEAU DE L'HOPITAL CHU-CONSTANTINE**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master
en **biochimie appliquée**

Résumé

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent et le plus grave elle retentit globalement sur la qualité de vie, la capacité de travail et à long terme sur l'espérance de vie. Un diagnostic et un traitement précoces sont essentiels, car les lésions articulaires suscitant ensuite une morbidité importante apparaissent très tôt et la réponse au traitement semble meilleure à un stade précoce. Il existe plusieurs types de traitements pour la polyarthrite rhumatoïde, les AINS qui constituent le traitement symptomatique et les glucocorticoïdes le traitement d'usage, on utilise des «traitements de fond» appelés également les inducteurs de rémission dont le méthotrexate représente la molécule «repère».L'utilisation du rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a fait preuve d'efficacité et de tolérance dans les essais randomisés.

L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la vraie vie l'efficacité du rituximab dans une population des patients atteints de PR et d'identifier les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique aux rituximab.

Cette étude, Il s'agit d'une étude rétrospective épidémiologique portant sur les patients atteints de PR retenue sur les critères ACR/EULAR 2010 traité par le rituximab entre la période 2014 au 2020. Le rituximab a été administré à une dose de $2 \times 1g$ à 15jours d'intervalle, durée de traitement supérieur à 3 mois.

Les résultats obtenus ont montré une bonne efficacité du rituximab qui se traduit par une diminution des paramètres clinique (NAD, NAG) et biologiques (VS, CRP).La diminution significative des anti-ccp à 3 et à 6 mois est un outil prédictif de bonne réponse.les autres facteurs (âge, le sexe, corticothérapie associée) ne semblaient pas être associés à la présence EULAR sous rituximab. En ce qui concerne la tolérance, on a trouve une bonne tolérance de 80%.

Le rituximab représente l'alternative thérapeutique de choix chez les malades poly-arthritiques en cas d'échec du traitement par DMARDS.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, rituximab, traitement symptomatique, traitement de fond, anti-ccp.

L'hôpital CHU-Constantine-Service de rhumatologie.

Jury d'évaluation :

Encadreur : Pr. ATTALAH Salah (UFM Constantine 1)

Président du jury : Dr. CHETTOUM AZiez (M.C.A– UFM Constantine 1)

Examinatrice : Dr. AKLIL Badiaa (M.C.B-UFM Constantine1)

Date de soutenance : 21/09/2020

