



République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB - BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin d'Etude
En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

THEME :

**EVALUATION DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE SOUS
BIOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE
RHUMATOIDE**

Présenté par :
-Badia Djebbar

Encadré par :
-Pr. Ben Aziz.O
-Pr. Boudjella M.L

Devant le jury :
-Dr. Cherguelaine.K Président.
-Dr. Rezgui.I Examinatrice.

Remerciements,

A Pr. Ben Aziz, je voudrais exprimer ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordé en me permettant de réaliser cette étude,

A Pr. Boudjella, je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler avec vous et de bénéficier de votre expertise, votre rôle en tant que Co-promoteur a été essentiel pour guider mes réflexions et m'aider à développer mes compétences,

Au président de jury Dr. Cherguelaine, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse,

A Dr. Boukoufa, je suis extrêmement reconnaissante pour votre disponibilité, soutien et remarques constructives,

A ma famille et mes proches, votre soutien moral et émotionnel m'a donné la force de persévérer lorsque les défis étaient nombreux. Vos encouragements constants m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

SOMMAIRE :

I. Définition de la Polyarthrite Rhumatoïde	1
II. Epidémiologie	2
III. Facteurs étiologiques	2
III.1. Facteurs génétiques	3
III.1.1. HLA-DRBI	3
III.1.2. Gène codant la PTPN22.....	3
III.1.3. STAT 4	3
III.1.4. TRAF 1	4
III.1.5. PADI 4.....	4
III.1.5.1. La citrullination	4
III.1.6. L'épigénétique	6
III.1.6.1. Les mi-ARNs	6
III.1.6.2. Les La méthylation de l'ADN	7
III.1.6.3. L'acétylation/ Désacétylation des Histones	8
III.2. Facteurs environnementaux	8
III.2.1. Le tabagisme et substances toxiques	8
III.2.2. Le microbiome	9
III.2.3. L'alimentation.....	9
III.3. Facteurs hormonaux	10
III.4. Facteurs psychologiques	10
IV. La physiopathologie	11
IV.1. De la phase préclinique (le conflit immunologique) à la phase clinique	12
IV.1.1. La phase d'initiation	12
IV.1.2. Recrutement et inflammation	13
IV.1.3. Phase de destruction ostéo-cartilagineuses	14
IV.1.4. Phase de réparation	15
IV.2. Rôles des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF alfa)	15
V. Aspect clinique de la polyarthrite rhumatoïde	16
V.1. Circonstances de découverte de la polyarthrite rhumatoïde	16
V.2. Polyarthrite rhumatoïde en phase débutante et en phase d'état.....	16
V.3. Manifestations extra-articulaire	17
VI. Diagnostic et suivi de la polyarthrite rhumatoïde	20

VI.1. Les critères de classification ACR/ EULAR 2010.....	20
VI.2. Caractéristiques des FR et des ACPA	22
VI.3. Les autres auto-anticorps intéressants lors d'une PR séronégative.....	22
VI.3.1. Anticorps anti-peptide carbamylés (anti-CarP)	22
VI.3.2. Anticorps anti-malondialdéhyde-acétaldéhyde	23
VI.3.3. Anticorps anti-kératine et anti-filaggrine	23
VI.3.4. Anticorps anti-nucléaires (ACAN / FAN)	23
VI.4. Diagnostic différentiel.....	24
VI.5. Evaluation et suivi de l'activité de la maladie	24
VII. La prise en charge de la PR.....	26
VII.1. La pharmaco-économie.....	27
VII.2 Stratégie thérapeutique dans la PR	27
VII.3. Le traitement de la Polyarthrite rhumatoïde.....	28
VII.3.1. La rééducation	29
VII.3. 2. Appareillages.....	29
VII.3.3. Un traitement symptomatique.....	29
VII.3.4. Le traitement de fond	30
VII.3.5. Le traitement classique (conventionnel) non biologique (CsDMARD)	31
VII.3.6. Les Ts Dmards (Jakinibs).....	33
VII.3.7. La chirurgie	34
VIII. La biothérapie	34
VIII.1. Biomédicament	34
VIII.2. Biomédicaments et biosimilaires.....	36
VIII.3. Production des médicaments biologiques	38
VIII.4. Les biothérapies utilisées dans la PR.....	40
VIII.4.1. Les anti-TNF Alfa	40
VIII.4.1.1. L'infliximab.....	42
VIII.4.1.2. Etanercept (Enbrel)	42
VIII.4.1.3. Adalimumab (Humira).....	43
VIII.4.1.4. Golimumab.....	43
VIII.4.1.5. Cetrolimzumab-pegol.....	43
VIII.4.2. Rituximab.....	44
VIII.4.3. Anti-IL6 (Tocilizumab).....	45
VIII.4.4. Abatacept	46
VIII.4.5. Anti-IL1	47
PARTIE PRATIQUE.....	49

I. L'étude	50
I.1. Objectif principale	50
I.2. Objectif secondaire	50
I.3. Type d'étude.....	50
I.4. Lieu et période d'étude	50
II. Patients et méthodes	50
II.1 Population étudiée	50
II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	50
II.3. Données et caractéristiques de patients.....	51
II.3.1. Répartition selon age	51
II.3.2. Répartition selon sexe	52
II.4. Analyse et recueil de données	52
II.5. Méthodes.....	52
II.5.1. Bilan inflammatoire et bilan immunologique	52
II.5.2. Application de la biothérapie	52
III. Résultats de l'étude descriptive	53
III.1. Evaluation globale de la maladie avant le début d'une thérapie	53
III.1.1. Ancienneté	53
III.1.2. Bilan inflammatoire et bilan immunologique	54
III.1.3. Le score DAS28-VS	55
III.2. Les thérapies administrées avant la biothérapie.....	56
III.2. 1. Traitement symptomatique	56
III.2. 2. Les Traitement de fond classique	56
III.2. 2. 1. Efficacité du cDMARD	56
III.2. 2. 2. Effets indésirables sous traitement classique.....	57
III. 3. Biothérapie.....	58
III. 3.1. Indication de la biothérapie et bilan pré-thérapeutique.....	58
III. 3.2. Les biothérapies administrées	59
III. 3.3. Evaluation de réponses thérapeutiques (efficacité et tolérance).....	59
III. 3.3.1. DAS28-VS	59
III. 3.3. 2. Suivi du score DAS28-VS sous les différents biomédicaments	61
III. 3.3.3. Activité de la maladie sous biothérapie et interprétation du DAS28	62
III. 3.3.4. Réponses thérapeutique (Réponse/ Absence de réponse)	63
III. 3.3.5. Taux (%) de rétention	64
III. 3.3.6. Etude sur la tolérance.....	6
Discussion	68

Conclusion	72
Références bibliographiques	73
Annexes	87
Résumé	102

Index des figures :

- Figure 01 : Différence entre articulation normale et articulation arthritique
- Figure 02 : Facteurs déclenchants de la PR
- Figure 03 : La citrullination
- Figure 04 : Les différents effets de la citrullination
- Figure 05 : Les différents mécanismes de l'épigénétique
- Figure 06 : L'évolution de la PR
- Figure 07 : L'activation des ostéoclastes
- Figure 08 : Déformation en boutonnière / en col de cygne.
- Figure 09 : Déviation cubitale en coup de vent souvent accompagnée d'une atteinte du poignet
- Figure 10 : Radiographie montrant un coup de vent fibulaire des orteils
- Figure 11 : Arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker
- Figure 12 : Nodule rhumatoïde de la main
- Figure 13 : Recommandations de la SFR pour la prise en charge de la PR
- Figure 14 : Les différents traitements de fond
- Figure 15 : Les étapes du processus de fabrication du biomédicament
- Figure 16 : l'humanisation de l'Ac ANTI-TNF alpha
- Figure 17 : Inhibition thérapeutique du TNF
- Figure 18 : Inhibition thérapeutique de l'IL-6
- Figure 19 : Mécanisme d'action d'Abatacept
- Figure 20 : Mécanisme d'action de l'Anakinra
- Figure 21 : Répartition des patients PR selon le sexe
- Figure 22 : Répartition des malades selon l'ancienneté de la PR
- Figure 23 : Répartition selon la VS et la CRP
- Figure 24 : Répartition selon les FR et anti-ccp
- Figure 25 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie évaluée par le DAS28-VS
- Figure 26 : Répartition selon le traitement symptomatique administrés
- Figure 27 : DAS28-VS avant et après mise sous traitement conventionnel classique
- Figure 28 : Bilan pré-thérapeutique
- Figure 29 : Répartition des patients selon les indications de la biothérapie dans notre série
- Figure 30 : Evolution du DAS28-VS avant et après l'administration d'une biothérapie
- Figure 31 : Evolution du DAS28-VS sous chaque molécule
- Figure 32 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie avant administration de la biothérapie et sous biothérapie
- Figure 33 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie sous chaque biothérapie administrée

Index des tableaux :

- Tableau 01 : Les différents facteurs hormonaux
- Tableau 02 : Les principales circonstances de découverte de la PR
- Tableau 03 : Les MEA les plus rencontrées dans la PR
- Tableau 04 : Diagnostic de la PR
- Tableau 05 : Les critères ACR/EULAR 2010
- Tableau 06 : Les principaux Dg différentiels
- Tableau 07 : Critères de réponse de l'EULAR, basés sur le DAS28. Niveau d'activité de la PR en fonction du score DAS28.
- Tableau 08 : Différences entre médicament biosimilaire et générique
- Tableau 09 : Les différentes biothérapies
- Tableau 10 : Répartition de la population d'intérêt
- Tableau 11 : Répartition des patients PR selon l'âge
- Tableau 12 : Répartition des patients selon la VS, CRP, FR et Acpa
- Tableau 13 : Type de traitement de fond classique administré
- Tableau 14 : Calcul
- Tableau 15 : Répartition des patients PR selon les EI observés suite à la prise de cDMARD
- Tableau 16 : Répartition des patients PR selon la biothérapie administrés
- Tableau 17 : Calcul
- Tableau 18 : Calcul
- Tableau 19 : Répartition des patients selon la réponse en se basant sur les critères EULAR
- Tableau 20 : Répartition des patients selon le taux de rétention et satisfaction
- Tableau 21 : Répartition des patients selon les différents EI observés sous bDMARD
- Tableau 22 : Répartition des patients selon les EI sous Enbrel
- Tableau 23 : Répartition des patients selon les EI sous Humira
- Tableau 24 : Répartition des patients selon les EI sous Actemra
- Tableau 25 : Etudes comparatives
- Tableau 26 : Etudes comparatives

Liste des abréviations :

ACTH: Hormone adrénocorticotrope
ACAN: Anticorps anti nucléaire
ACR : American college of radiology
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANPP : Agence nationale des produits pharmaceutiques
Balt: Bronchus associated lymphoid tissue
BAFF / BLYS: B lymphocyte stimulator
BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive
bDMARD: Biologic disease modifying drug
CDAI: Clinical disease activity index
CsDMARD: Conventional synthetic disease modifying drug
CTLA-4 : Cytotoxique-T-lymphocyte antigen 4 protein
CRI : Club rhumatismes et inflammations
DAS-28 : Score d'activité de la maladie (sur 28 articulations)
DMARD: Disease-modifying antirheumatic drugs
DCI : Dénomination commune internationale
EVA : Echelle visuelle analogique
ECG: Electrocardiogramme
ETP: Education thérapeutique du patient
EULAR: European alliance of associations for rheumatology
EMA : European medicines agency
FLS : Fibroblastes synoviaux
FDA : Food and drug administration
GH: Global health
HAQ: Health assessment questionnaire
HAT / HDAC: Histone acetyltransferase / histone deacetylase
IPP : Interphalangiennes proximale
IPD : Interphalangienne distale
ICAM: Intercellular adhesion molecule
ICH: International council for harmonisation of technical requirements)
MEA : Manifestations extra articulaires
MCP : Métacarpophalangiennes
MTP : Métatarsophalangiennes
MMP: Métalloprotéases matricielles
NETs : Neutrophil extracellular traps
NAD : Nombre d'articulations douloureuses
NAG : Nombre d'articulations gonflées
OPG : Ostéoprotégérine
OMS : Organisation mondiale de la santé
PTPN22 : Protein tyrosine phosphatase non receptor type 22
PADI4 : Protein-arginine deiminase type-4
PM : Poids moléculaire
QTF : Quantiféron
RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa beta NF-Kappa B (ligand)
RCP : Résumé caractéristique du produit
SDAI: Simplified disease activity index
SFR : Société française de rhumatologie
STAT: Signal transducers and activators of transcription
TRAF-1: TNF receptor-associated factor 1

TNF: Tumor necrosis factor

TGF-Béta: Transforming growth factor beta

TIMP : Inhibiteur tissulaire des métalloprotéases

TsDMARD: Targeted synthetic disease modifying drug

T2T : Treat to target

UHU/ CHU : Unité / Centre hospitalo-universitaire

VCAM: Vascular cell adhesion protein

VEGF: Vascular endothelial growth factor

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent (300 000 personnes touchées en France) (1), et à prédominance féminine (4 femmes pour un homme)(2). C'est une maladie auto immune et systémique évoluant généralement par poussées entrecoupées de phases de rémission, touchant en premier lieu les articulations, et peut présenter des manifestations extra-articulaires (MEA). On y trouve différentes formes, certaines sont asymptomatiques d'autres très agressives destructrices pouvant mener à un handicap. L'Étiologie multifactorielle et sa physiopathologie sont très complexes, l'origine de la maladie jusqu'à ce jour demeure inconnue. (3)

L'incidence de la PR montre une variabilité temporelle et géographique, probablement influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. La PR est l'une des principales causes de morbidité chronique dans les pays à revenu élevé, et sa prévalence est estimée à 0,16% au Moyen-Orient et en Afrique du Nord. (4, 5)

L'enjeu majeur est le diagnostic précoce afin d'assurer une meilleure prise en charge, ce diagnostic repose sur la clinique, la biologie et la radiologie. (6)

La prise en charge thérapeutique repose sur une stratégie adaptée à chaque cas et nécessite une action concertée entre médecins généralistes- médecins spécialistes – pharmaciens d'officine/ hospitalier et le patient. (7)

Le traitement de la PR a connu une large avancée surtout suite à l'apparition du Biomédicament. Il repose sur des traitements à visée symptomatique et des traitements de fonds notamment le traitement synthétique classique et le traitement biologique (la biothérapie). La biothérapie est le résultat de progrès considérable réalisé dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. (8)

La surveillance de la réponse thérapeutique à un traitement comprend deux volets ; l'efficacité et la tolérance. Le DAS 28 est le score le plus utilisé pour évaluer l'activité de la PR et juger l'efficacité d'un traitement. Pour ce qui est de la tolérance, elle est assurée par un suivi rigoureux des patients chaque mois, afin de noter tous les effets indésirables (EI) survenus au cours de la thérapie.

Le biomédicament est connu pour avoir une bonne efficacité et tolérance offrant de nombreuses possibilités stratégiques. Il est Indiqué généralement après échec du traitement conventionnel. La prescription et le choix du bio médicament doivent être adaptés sous vigilance accrue car la biothérapie est loin d'être sans risque.

Parallèlement à cette avancée médicale qui permet aujourd'hui d'améliorer considérablement le pronostic de la PR et de réduire ses conséquences comme l'invalidité, la dépendance et l'incapacité professionnelle. La PR requiert une prise en charge globale, médicale, physique,

psychologique et socioprofessionnelle, dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients. Cette démarche pluridisciplinaire se base sur l'éducation thérapeutique du patient (ETP). (6)

Dans ce contexte, nous allons comparer et discuter l'efficacité et la tolérance du traitement synthétique conventionnel classique et la biothérapie, en d'autres termes ; quels sont les avantages que propose la biothérapie comparativement aux traitements classiques ?

Partie 01 : Rappel théorique sur la polyarthrite rhumatoïde

I. Définition de la polyarthrite rhumatoïde :

La PR est une maladie à prédominance féminine , auto-immune , systémique et poly-factorielle . Elle est séropositive dans la majorité des cas par la présence d'auto-Ac , notamment les facteurs rhumatoïdes (FR) et les anticorps anti peptides citrullinés(ACPA)ou séronégative.(9)

100% des cas présentent une atteinte articulaire , généralement symétrique (bilatérale) (10) , d'autres formes présenterait également des MEA (pulmonaires , oculaires , cutanés et cardiovasculaires)(11) avec formation de nodules rhumatoïdes , tuméfaction des vaisseaux lymphatiques ... (12)

La PR débute à l'extérieur de l'articulation mais les manifestations symptomatiques débutent au niveau de l'articulation , elle est caractérisée par une inflammation chronique du tissu conjonctif et de la membrane synoviale , évoluant par poussées successives vers une synovite chronique avec prolifération de synoviocytes et formation d'un pannus provoquant un gonflement et douleur articulaire (13), ce pannus hautement cellulaire infiltrant le cartilage , les ligaments et tendons , amène à des lésions ostéo-cartilagineuses contribuant à la douleur et aux malformations articulaires.(14)La sévérité et l'évolution diffèrent d'un patient à un autre (variabilité inter-individuelle).

Elle affecte préférentiellement les articulations diarthrodiales surtout ; poignets, mains, coudes, épaules et genoux, qui sont examinées pour évaluer l'activité de la pathologie selon le score DAS28, mais peut aussi en toucher d'autres comme celle du cou, pied ou orteils.(10).

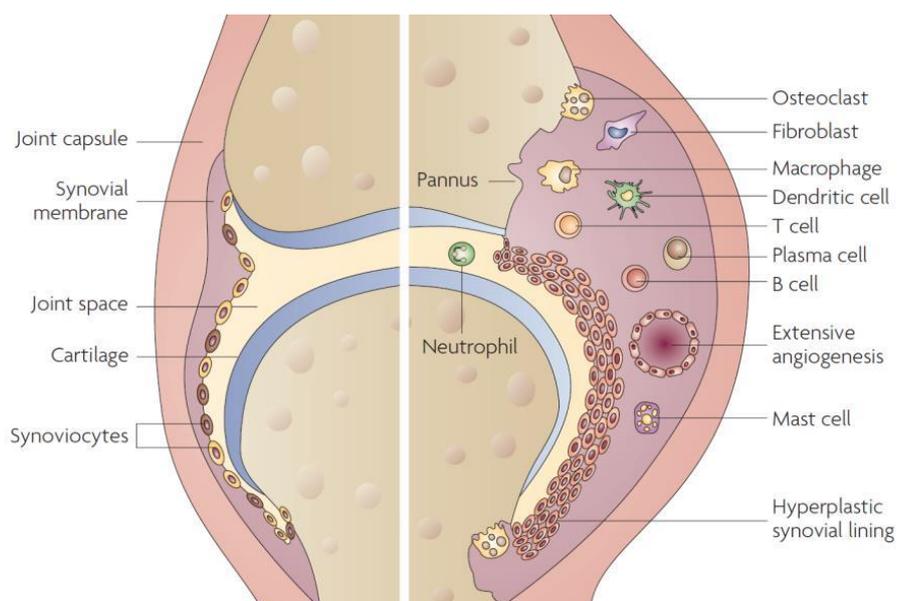


Figure 01 : Différence entre articulation normale et articulation arthritique (15)

II.Épidémiologie :

Les données concernant la prévalence de la PR diffère en fonction du pays, elle est classée 42e maladie attribuable à l'incapacité mondiale la plus élevée en 2010, c'est également l'une des principales causes de morbidité chronique dans les pays à revenu élevé. La prévalence de la PR est estimée à 0,16% au Moyen-Orient et en Afrique du Nord. (5)

La PR touche entre 0,5 à 1% de la population adulte dans le monde, généralement entre (30-50) ans avec un pic aux alentours de 45 ans.(16)

La PR touche préférentiellement les jeunes femmes, avec un pic lors de la ménopause. (17)

Selon une étude faite en Algérie à Guelma en 2019, la PR peut survenir à tout âge mais la prévalence augmente à la tranche d'âge (46-56). (18)

Une autre étude toujours à Guelma en 2021 - 2022 montre une prédominance féminine de 80 % et la tranche d'âge la plus touchée comprise entre 45-65 ans, à cet âge la prédominance féminine est très marquée : 4 femmes pour 1 homme. (19)

III.Facteurs étiologiques :

La PR est une maladie multifactorielle, survenant suite à l'interaction entre les facteurs génétiques, environnementaux, psychologiques et hormonaux.

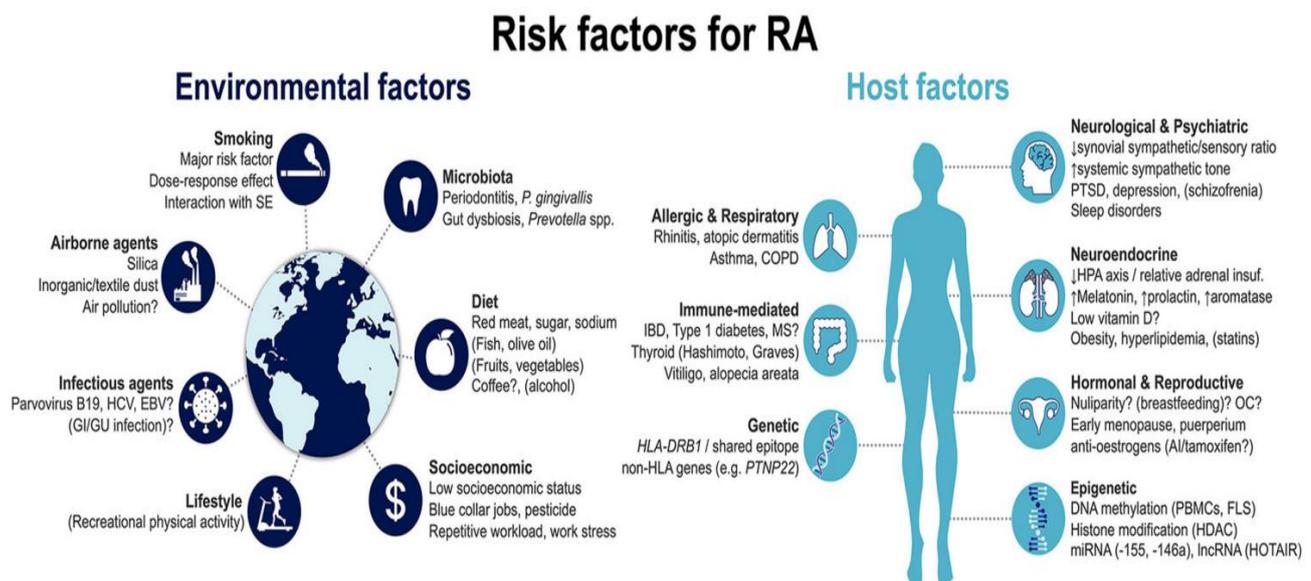


Figure 02 : facteurs déclenchants de la PR (20)

III.1. Facteurs génétiques :

L'héritabilité de la PR est de 40 – 50 % chez les ACPA +, et de 20 – 30 % chez les ACPA -. (21) , ainsi il existe des gènes de susceptibilité à la PR qui agissent en affectant la qualité des protéines produites contrairement à l'épigénétique qui affecte la quantité. (22)

III.1.1.HLA-DRB1 :

Le HLA DRB1 est le gène majeur de susceptibilité de la PR, ce gène aurait deux types d'allèles certains prédisposent à une PR sévère (HLA-DRB1*01, *04, *10, *14), d'autres protégeraient contre la PR (HLA-DRB1*03, *07, *11 et *13). Les allèles de susceptibilité ne sont ni nécessaire ni suffisant pour avoir une PR. (23)

Les molécules HLA-II codées par les allèles HLA-DRB1*04 et HLA-DRB1*01 se caractérisent par une séquence commune de 5 acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée « épitope partagé », pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T (LT).(24)Cet épitope partagé présenterait un risque de susceptibilité surtout pour les ACPA + , tandis que une histidine en position 13 présente un risque pour les deux (ACPA + et -). (25)

III.1.2. Gènes codant la PTPN22 : (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22)

PTPN22 est une protéine lymphoïde qui contribue à l'activation des lymphocytes. Certains des ses allèles sont corrélés avec la survenue d'une PR ACPA +. (26)

En plus d'un rôle dans l'apparition de la pathologie, le gène codant aurait un impact sur sa gravité et son développement, précisément le PTPN22 gène rs2476601 snp présenterait un risque de développer une PR sur tous les génotypes. (27)

III.1.3. STAT4 :(Transducteur de signal et activateur de la transcription 4)

Il existe des voies de signalisation intracellulaire qui permettent à la cellule d'être informée des données extérieures et répondre aux besoins.

La voie Janus tyrosine kinase (JAK) ; lors de la fixation d'une cytokine à son récepteur, ce dernier subit une phosphorylation, ce qui va permettre l'activation des enzymes protéines kinases, activant à leur tour les facteurs de transcription (STAT). Ces facteurs de transcription régulent la synthèse des protéines, les protéines kinases phosphorylent les STAT permettant ainsi leur translocation du cytoplasme vers le noyau. Contribuant ainsi à la synthèse de cytokines pro-inflammatoire et métalloprotéinases.(28) Le STAT-4 intervient dans l'activation et différenciation des LTh1 , son polymorphisme (allèle T) est associé à la PR . (29)

L'inhibition de ces voies empêche donc l'activation d'une cellule en réponse à un stimulus et la sécrétion de nouveaux médiateurs pro- inflammatoires, donc elle constitue une excellente cible thérapeutique (Jakinibs). (28)

III.1.4. TRAF1 : (Récepteur du TNF associé au facteur 1)

TNF (tumor necrosis factor) est une cytokine très impliquée dans la physiopathologie de la PR , un polymorphisme du gène codant pour le récepteur TRAF1 jouerait un rôle important dans l'apparition des formes aggravées de la PR ACPA +.(30)

III.1.5. PADI4 : (Gène codant pour peptidyl arginine désiminase type 4 (PAD 4))

PAD est l'enzyme responsable de la citrullination, elle est exprimée par les neutrophiles, éosinophiles et monocytes. Une activité exagérée de la PAD 4 serait associée à l'apparition et progression de la maladie car elle favorise d'une part le recrutement des neutrophiles sur le site d'inflammation, et d'autre part l'hyper-citrullination des protéines (fibrinogène (Fg) , collagène type 2 ..) qui seraient les cibles des auto-Ac de la PR , autrement dit c'est le générateur des auto-Ag reconnus par les ACPA . (31)

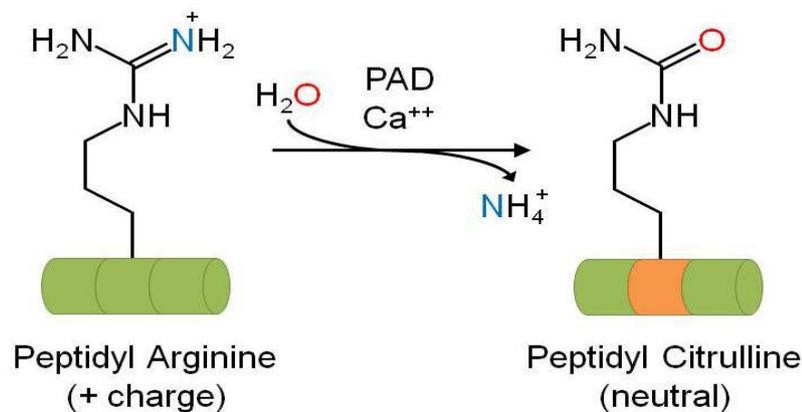


Figure 03 : La citrullination (32)

III.1.5.1. La citrullination :

Physiologiquement la citrullination à plusieurs rôles ; kératinisation, protection de neurones, équilibre du système immunitaire (SI), mais l'hypercitrullination engendre des réponses immunitaires exagérées avec production d'auto-Ac et intervient dans la formation de tumeurs, psoriasis... (33)

Au cours d'une réponse immunitaire ou inflammatoire, l'hypercitrullination des histones permet suite à des stimuli pathogènes la formation de NETs (pièges extracellulaires des neutrophiles), les neutrophiles activés sont capables de former ces filaments extracellulaires composés d'ADN, d'histones et de protéines. Ces NETs libérés piègent et tuent les bactéries, et entraînent la lyse du neutrophile, c'est la NETose. (34)

Au cours de la NETose ou des processus d'apoptose/ remodelage osseux , un important flux d'ions calcium activerait les PADs ,dans le cas de la PR, ceci conduit à une hypercitrullination des peptides présents au niveau des articulations qui une fois enrichis en citrulline deviennent

des auto-Ag menant à la production d'ACPA qui ciblent les résidus citrullinés de différentes protéines comme la fibrine, le fg, la vimentine, le collagène de type I ou II , les histones... et même des composants microbiens comme les Ag nucléaires du virus Epstein-Barr ou l' α -énolase de *Porphyromonas gingivalis* . (34)

La NETose modifie l'exposition des auto-Ag au SI et participe à la rupture de tolérance. L'une des hypothèses repose sur la présence d'Ag cibles des ACPA produits dans la PR au niveau des NETs qui participeraient à la synthèse des ACPA dans les synoviales rhumatoïdes (35).

Le polymorphisme du PADI4 serait donc associé à une production élevée d'ACPA (36), la spécificité de tels anticorps (Ac) pour la PR suggère un rôle important de la citrullination et donc des enzymes PAD dans la physiopathologie de la PR, faisant du gène PAD un des candidats majeurs. (31), (36). Sur l'ensemble des patients souffrants de PR, dans 70% des cas, ils sont porteurs d'ACPA. La recherche de ces Ac est faite de façon systématique en rhumatologie lors du diagnostic précoce, et permet de classer le patient en PR ACPA + et PR ACPA-. (37)

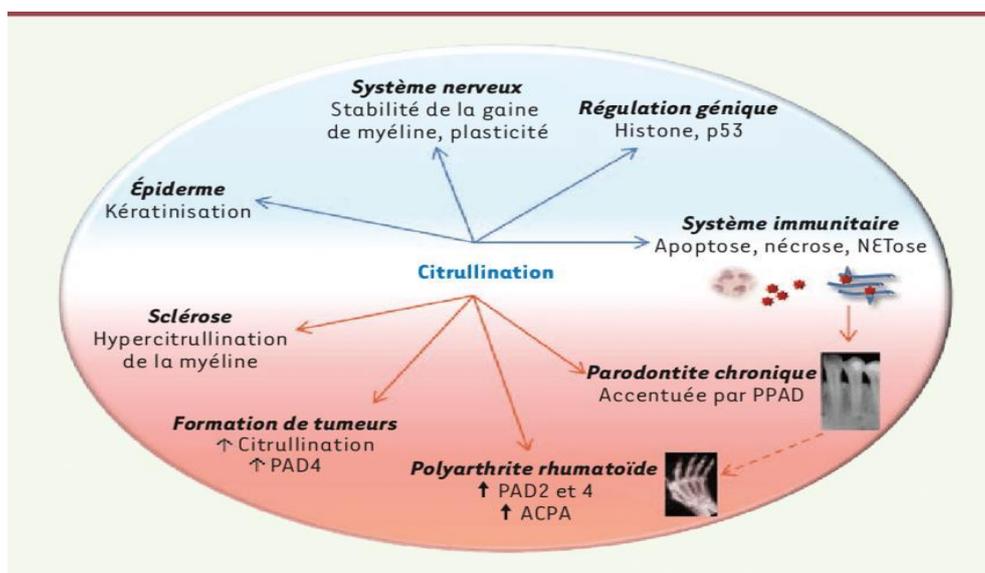


Figure 04 : les différents effets de la citrullination (38)

III.1.6 l'épigénétique :

L'épigénétique est une science qui étudie l'influence de l'environnement sur l'expression des gènes, connue pour moduler l'expression génique en fonction du contexte sans altération de la séquence primaire de l'ADN et intervient dans la physiopathologie de la PR. Ceci, par plusieurs mécanismes épigénétiques que sont la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones et l'expression des microARNs.(39)

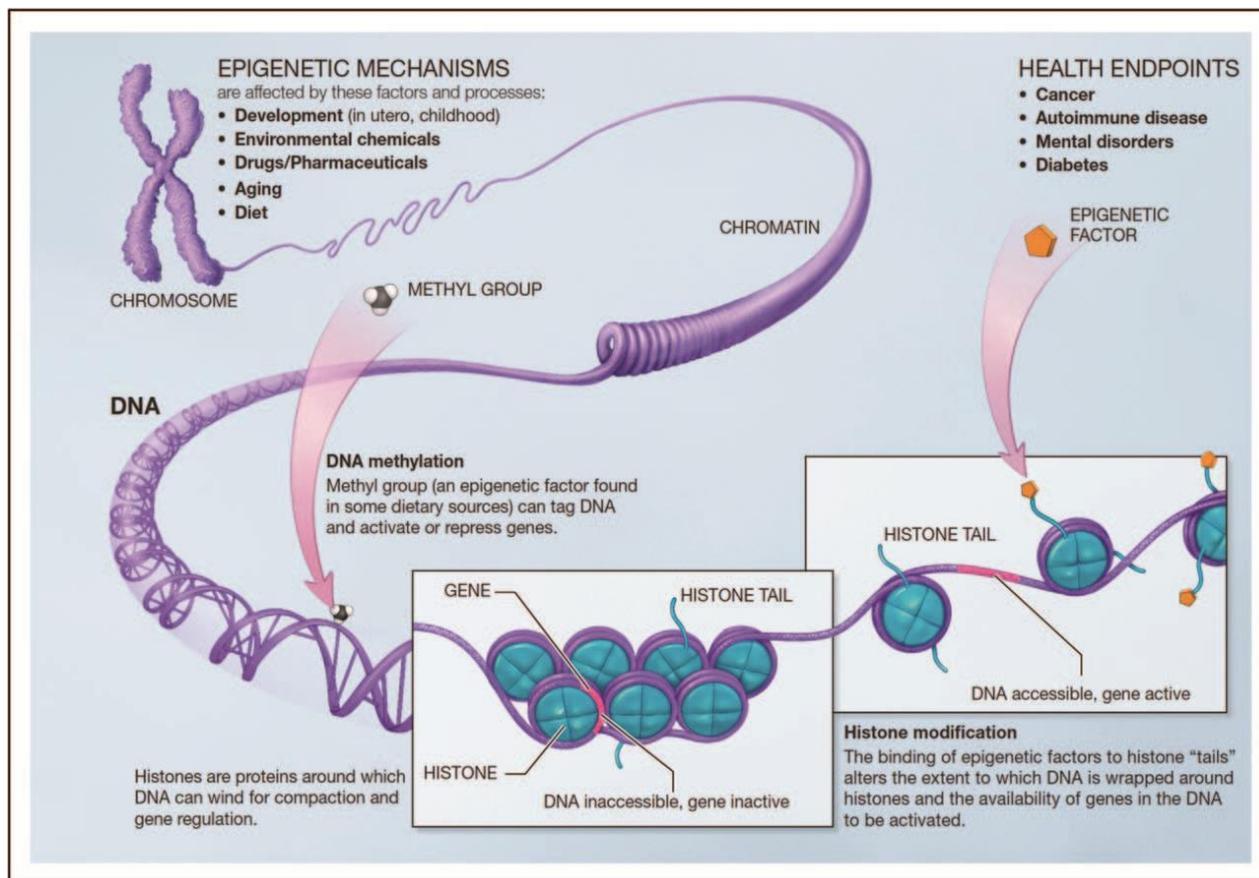


Figure 05 : les différents mécanismes de l'épigénétique (40)

III.1.6.1.les mi-ARNs :

Les mi-ARN sont des ARN non codants capables de moduler l'expression de certains gènes lors de processus biologiques ou pathologiques comme la PR. Ils ne sont pas traduits en protéines comme les ARNm mais régulent ces derniers par le biais d'une structure « miroir » afin de bloquer la traduction des ARN-m en protéines. Modulant par rétro contrôle négatif en quantité la transcription des gènes en protéines. Les mi-ARN extracellulaires peuvent être un bon biomarqueur, ils sont présents dans le sérum, le plasma et le liquide synovial et serait plus stable que les intracellulaires. (41)

Une étude a démontré la présence de 8 mi-ARN à taux élevé dans le sérum de patients PR dont 6 très élevé chez les patients ACPA +, suite à un traitement de 3 mois par le MTX, seulement 2 mi-arn (mir- 339-5p et let-7i-5p) avait été altéré et diminué significativement. (42) Le mi-ARN146 apparait précocement et son expression a été corrélé au taux de LTh17, il agit en augmentant la production du TNF et IL-6. L'injection de mi-ARN9 a réduit le score d'activité de la maladie avec diminution de l'inflammation et a inhibé les ostéoclastes. (43)

Une étude récente montre qu'environ 380 miARN sont différemment exprimés dans les fibroblastes synoviaux (FLS) de patients PR comparés à des FLS de patients arthrosiques (43), (44).

Le miR-10a, impliqué dans l'inhibition de l'expression des IL-6, des métalloprotéases matricielles 1 et 3 (MMP1 et MMP3) et dans la diminution de la prolifération, la migration et l'invasion des FLS, qui voit son expression significativement diminuée dans les FLS ou le tissu synovial de patients PR. Cette diminution pourrait impliquer des cytokines pro - inflammatoires comme le facteur de nécrose tumoral (TNF). (44)

Le miR-34a est surexprimé dans les FLS de patients PR et bloquer ce miARN conduit à une diminution de l'expression de cytokines pro-inflammatoires.(45)

Des perspectives thérapeutiques utilisant le mi-ARN comme agents thérapeutiques bloqueurs hyper sélectifs de certains gènes sont à l'étude. (46-48)

III.1.6.2. La méthylation de l'ADN :

Il y'aurait lors de la PR une hypo parfois hyper-méthylation de l'ADN des FLS au niveau des gènes impliqués dans l'inflammation et fonctions immunitaires. Ils acquièrent ainsi un type agressif conduisant à la prolifération, la formation du pannus et l'augmentation de l'inflammation articulaire avec dégradation du cartilage. (49)

Certaines études ont montré qu'il y'aurait hyper-méthylation des cellules T naives dans la PR, le profil de méthylation des cellules T aurait un rôle dans la réponse au traitement DMARD dans les PR précoce. (47) Une autre étude a démontré que l'etanercept a été efficace chez les patients avec cellules T hypométhylées. (45)

Outre les variations intercellulaires, l'étude des méthylomes (ensemble des modifications de l'état de méthylation du génome) a mis en avant des différences en fonction de l'articulation en question (50). Par exemple, lorsque sont comparés les profils de méthylation de l'ADN dans les FLS au niveau du genou par rapport à ceux de l'épaule, certains gènes à homéoboîtes (gènes HOX qui définissent les différentes parties du corps lors du développement) ou certains gènes de la famille Wnt (gènes clefs durant l'embryogenèse et dans l'homéostasie tissulaire à l'âge adulte) présentent des profils variables ce qui pourraient expliquer la mise en place de mécanismes distincts entre ces articulations et par conséquent une réponse différente au traitement (45).

III.1.6.3. Acétylation / Désacétylation des histones :

Les histones sont des protéines nucléaires constituant la partie centrale du nucléosome autour desquelles s'enroule le double brin d'ADN. L'état d'acétylation des histones dépend de deux groupes d'enzymes aux activités opposées mais en équilibre permanent : les acétyltransférases d'histones (HAT) et les désacétylases d'histones (HDAC) qui ajoutent et enlèvent, un groupement acétyle. (51)

En utilisant un pan inhibiteur des histones désacétylases (HDAC) ceci a réduit le taux des cytokines pro – inflammatoires dans les FLS isolés de patients PR .(52) Mais cela dépendra de

quel type il s'agit, une étude récemment a démontré que l'utilisation d'un inhibiteur de l'HDAC6 n'est pas intéressant dans la PR car le taux d'HDAC6 est bas lors de la PR. (51)

III.2. Facteurs environnementaux :

III.2.1. Le tabagisme et substances toxiques :

Le tabac et plusieurs substances toxiques inhalées ont été identifiées comme associées avec un risque important de développer une PR : la silice, les poussières ou la pollution automobile. (36)

L'exposition active présente un risque important d'acquérir une PR (53) L'exposition passive dès l'enfance, accroît le risque de PR comparé aux non-fumeurs (54). Il a été démontré une interaction gène-environnement entre l'épitope partagé et le tabagisme pour les PR ACPA+, et non chez les PR ACPA-.

L'hypothèse physiopathologique proposée est donc la suivante : le tabac a une action pro-inflammatoire broncho-pulmonaire et peut activer l'expression des PADs dans des cellules bronchio-alvéolaires et induire la citrullination d'auto-Ag au niveau de l'épithélium respiratoire. la réponse auto-immune aux protéines citrullinées induit la production d'ACPA, préférentiellement chez les sujets porteurs de l'épitope partagé, le conflit dysimmunitaire entraîne le développement d'une PR quelques années plus tard. (39, 55) La citrullination et l'expression de PAD peuvent avoir lieu dans le poumon suggérant que le désordre immun à l'origine de la PR pouvait être initié dans le poumon. (39, 55)

Les formations lymphoïdes respiratoires (BALT pour Bronchus Associated Lymphoid Tissue) sont décrites comme des organes lymphoïdes secondaires en dehors d'une stimulation antigénique, lors d'une infection pulmonaire ou une inflammation il y a le développement de BALT induits (iBALT), localisés dans des régions péribronchiques, périvasculaires, ou interstitielles pulmonaires. Une étude a démontré que la formation de iBALT se faisait préférentiellement chez des patients présentant des troubles pulmonaires associés à une PR. Cette étude a également montré la production locale de FR et d'anticorps anti-fibrinogène citrullinés dans l'interstitium pulmonaire. (39, 55)

Toutes ces observations renforcent l'hypothèse d'un rôle direct du poumon dans la physiopathologie de la PR, au moins pour les patients présentant des troubles pulmonaires associés à la PR. (55)

III.2.2. Le microbiome :

Chez les patients atteints de PR, il existe une altération du microbiome oral et intestinal, cette dysbiose (déséquilibre entre bactéries bénéfiques et délétères) touche à l'équilibre inflammation – tolérance, elle est corrélée avec les indices CRP, ACPA et FR. La dysbiose est partiellement normalisée après traitement DMARD, une étude supposerait que l'aggravation de

la PR serait provoqué par la prolifération des bactéries opportuniste-pathogène et le déficit en bactéries commensales régulatrices d'immunité. (56)

Une étude de Wegner en 2010 a mis en évidence un rôle des *Porphyromonas gingivalis* dans la citrullination aberrante des protéines au niveau de la muqueuse buccale qui pourrait participer à la rupture de tolérance et à l'initiation de la PR. Une corrélation a été établie entre le *Porphyromonas gingivalis* et la gravité de la parodontite. Dans la parodontite chronique ; lors de la citrullination y'a production d'ammonium qui rendrait le milieu moins acide, un pH qui favoriserait la survie de *P. gingivalis* qui possède la PAD également menant à une hypercitrullination. Ce processus en se pérennisant induit la maladie par le biais de mécanismes inflammatoires et auto-immuns avec production des ACPA. (37)

Des études portant sur l'apport de probiotiques montrent des résultats controversés, on observe d'une part une augmentation de la réponse inflammatoire dans la PR avec la prise journalière de 10^8 *Lactobacillus casei* 01 chez l'Homme (57) et d'autre part, une amélioration des symptômes avec l'utilisation d'une combinaison de probiotiques (complexes de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, zinc et co-enzyme Q10) capable d'induire une activité anti- inflammatoire dans un modèle d'arthrite murin . (58)

Dans la PR, il existe une large présence de *Bacteroides* dans l'intestin, avec une diminution de *Lactobacillus*, cette dysbiose causerait une déficience en certaines vitamines dont la vitamine-*b6* , engendrant des complications chez les patients telles que les complications cardiovasculaires . La supplémentation en *Lactobacillus casei* et *acidophilus* aurait sur le long terme un impact sur la maladie en améliorant la dysbiose intestinale et aurait un effet anti- inflammatoire, anti-oxydant et nous éviterait les déficiences, tandis que le *Lactobacillus salivarius* serait associé à la pathogénie de la PR. (59)

III.2.3. L'alimentation :

Le lien entre l'alimentation et la physiopathologie de la maladie n'est pas encore élucidé mais il existe des études prouvant qu'il y'aurait des aliments à éviter dans la PR comme l'alcool, les AG saturés, le gluten et la caféine (44) , et d'autres qui seraient bénéfiques tels que les AG insaturés, régime végétalien / sans gluten , oméga-3. (20)

III.3. Facteurs hormonaux :

Sexe féminin	Une incidence plus importante de la PR chez la femme avec un sex-ratio d'1 homme pour 4 femmes. (60)
Grossesse	PR pendant la grossesse : faible due à l'action immunomodulatrice de l'alpha foeto-protéine. (61) PR ultérieure : régression de la maladie pendant la grossesse, due à l'élévation des hormones stéroïdiennes réduisant l'inflammation synoviale en inhibant le SI maternel. (61)
Post partum	Allaitement : flambée de la maladie, le risque de développer une PR est augmenté durant les 3 premiers mois et diminuerait dans les 9 mois qui suivent. (61) Ménopause : la PR se présente souvent après la ménopause, une ménopause à un âge jeune augmenterait le risque de PR. (62).
Hormonothérapie exogène	Ne modifie pas l'incidence de la PR, mais pourrait retarder son début et atténuer sa sévérité. (62)
Hypo-réactivité hypothalamique + notion de chronothérapie	Il y'a une hypo-réactivité hypothalamique suite à l'inflammation chronique de la PR, ce dérèglement du système neuro-endocrinien contribue au déséquilibre du SI et perpétuation de la PR. (20) Le cortisol étant l'hormone anti-inflammatoire endogène la plus puissante, son hyposécrétion nocturne anormale dans la PR peut expliquer la présence de symptômes articulaires cliniques matinaux chez les patients atteints de PR. (63) C'est pourquoi un traitement de longue durée par glucocorticoïdes à faible dose est préconisé dans la PR, car il compense l'insuffisance surrénalienne. Ayant été établi que les douleurs, la raideur et l'incapacité fonctionnelle associées à la PR sont maximales tôt le matin, il est désormais évident que la prévention de l'élévation nocturne des cytokines pro-inflammatoires par une disponibilité des glucocorticoïdes pendant la nuit est plus efficace que le traitement des symptômes établis au matin. (63)

Tableau 01 : les différents facteurs hormonaux(63)(42) (59) (58)(57)

III.4. Facteurs psychologiques :

Les facteurs psychologiques dans la PR semblent participer à l'évolution de la pathologie mais ne constituent pas un risque pour développer une PR en tant que tel.

La dépression est plus fréquente chez les patients PR (avec une prévalence comprise entre 14 à 48% en fonction des études) et est associée à une augmentation de la douleur ressentie, du stress et de la fatigue conduisant à une diminution de la qualité de vie des patients. La PR est aussi connue pour augmenter l'anxiété chez les patients. (64)

IV. Physiopathologie :

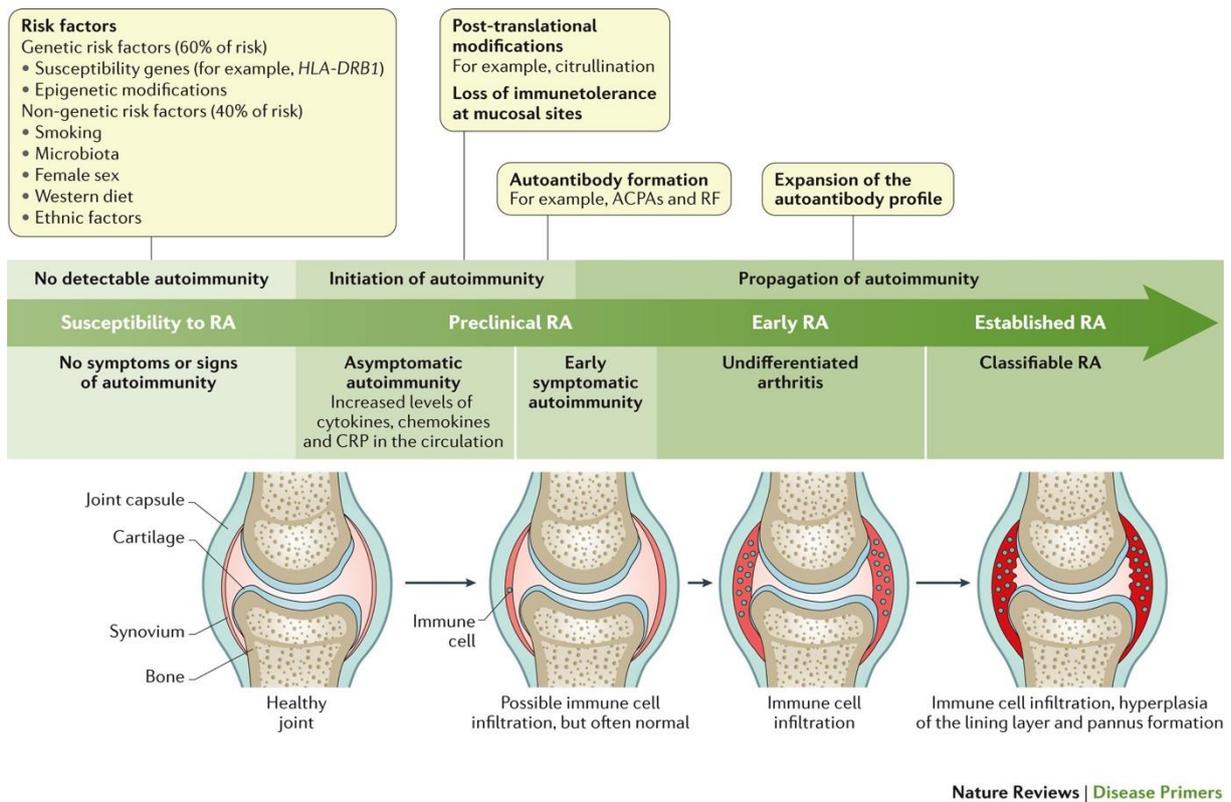


Figure 06 : l'évolution de la PR (65)

Une articulation normale est composée de deux os recouverts de cartilage et délimitée par la capsule articulaire qui est recouverte par la membrane synoviale (assure la lubrification des articulations et est très peu vascularisée), et composée d'une couche intime riche en synoviocytes macrophagiques et fibroblastiques, et une couche sub-intime riche en fibroblastes, adipocytes, vaisseaux sanguins, cellules immunitaires. L'articulation est entourée de ligaments et muscles reliés aux os par les tendons. (66)

La PR est caractérisée par une synovite chronique apparue suite à l'inflammation de la membrane synoviale, et qui se manifeste cliniquement par des articulations chaudes, enflées et douloureuses (9), si l'inflammation persiste il y'aura des conséquences sur les éléments de l'articulation et les éléments qui l'entourent (ligaments, tendons) avec survenue sur le long terme de déformations articulaires et destructions ostéo-cartilagineuses. Sans prise en charge cela peut évoluer vers un handicap. (65)

Cette synoviale sécrète une quantité trop importante de liquide (épanchement articulaire) qui s'accumule dans l'articulation (67). Ce liquide est associé à une prolifération anormale des cellules de la membrane synoviale et l'infiltration de la synoviale par des cellules immunitaires composée de cellules d'I. innée (monocytes, macrophages, CD) et d'I. acquise (LT h1 et LT h17, LB et plasmocytes), aboutissant à un épaissement et formation du pannus synovial

.La prolifération cellulaire dans la synovite est un phénomène auto-entretenu et persistant . (62) (68)

Le mécanisme physiopathologique de la PR est très complexe et dépend de plusieurs facteurs, il comprend deux étapes importantes ; la rupture de tolérance et la réponse immunitaire, permettant l'évolution de la PR d'une phase pré-clinique à la phase clinique.

IV.1. De La phase pré-clinique (le conflit immunologique) à la phase clinique :

Chez les personnes prédisposées génétiquement, l'association des modifications épigénétiques et facteurs environnementaux peuvent conduire à des changements au sein de l'organisme comme des modifications post-traductionnelles de peptides qui, à partir d'un certain seuil, conduiront à la rupture de tolérance et l'activation d'une réponse auto- immune.

Cette transition entre susceptibilité à la PR et PR préclinique est marquée par la rupture de tolérance (début du conflit immunologique) qui s'initie en extra-articulaire au niveau des muqueuses (buccale, pulmonaire et/ou intestinale) puis, à la faveur d'un second évènement qui demeure inconnu, le conflit immunologique gagne l'articulation, et les premières arthrites apparaissent, avant que la maladie ne s'étende et prenne les traits d'une PR établie , avec une production d'auto-Ac (ACPAs et/ou FR) dans la majorité des cas , cesAc apparaissent des années avant la maladie (10 ans pour les ACPA) . (65)

Le passage de la phase pré-clinique à la phase clinique est caractérisé par le développement d'une inflammation, l'infiltration progressive des cellules immunitaires à l'intérieur de la membrane synoviale, l'élévation au fil des années des taux d'ACPA précédant la maladie, positivité des FR type IgM, élargissement du répertoire de peptides d'ACPA de 2 à 5 cibles et apparition des marqueurs de l'inflammation . (65)

A un stade plus avancé de la pathologie, la PR s'aggrave et conduit à une accélération de l'érosion osseuse et une destruction du cartilage entraînant des déformations articulaires importantes, avec parfois plusieurs MEA (nodules lymphoïdes, sclérite, kératoconjonctivite, perte musculaire, ulcérations de la peau, neuropathies) . (65) (69)

IV.1.1. La phase d'initiation ;

L'activation des cellules T auxiliaires LTh1 et LTh17 est la conséquence de leur stimulation par les CPA qui présentent l'antigène (peptides modifiés) au niveau du HLA- II (épitope partagé) aux LT (TCR), ce qui induit un premier signal d'activation cellulaire . Suite à cela les cellules T expriment à leur surface le CD40L qui se liera à son tour au CD40 des CPA, à ce moment les CPA vont exprimer des molécules de costimulation (CD80/86) qui se lieront au CD28 du LT ainsi il y'aura le 2^{ème} signal qui induira à la production de cytokine pro-inflammatoire et prolifération des LT . Sans ce 2^{ème} signal le LT subira une apoptose. (70)

Suite à cette activation cellulaire, le LT exprime le CTLA4 qui induit un signal négatif, ce CTLA4 est reconnu comme marqueur des LT régulateurs, et favorise la synthèse du TGF-βéta

(inhibiteur de la prolifération des LT). On comprend qu'imiter le CTLA4, ou en délivrer, puisse permettre une régulation, et donc un traitement des maladies auto-immunes (Abatacept).(70)

Les LT activés vont stimuler d'autres cellules y compris LB, ces LB activés vont agir comme CPA également, et vont proliférer (favorisée par la cytokine BAFF=BLYS) donnant des plasmocytes avec production de FR et ACPA. (70)

Un déséquilibre se crée entre la sécrétion majeure de cytokines pro-inflammatoire (médiateurs précoces de l'inflammation) (IL-1, IL-6, IL-17, TNF) et une sécrétion mineure de cytokines anti-inflammatoire (TGF-béata, IL-4 ...), avec inhibition des LT régulateurs. (70)

IV.1.2. Recrutement et inflammation :

La membrane synoviale est peu ou pas vascularisée, mais dans la PR elle se retrouve inondée de cellules inflammatoires telles que les monocytes, les LB et LT et les neutrophiles qui ont migré à travers l'endothélium. C'est le phénomène d'angiogenèse qui est rendu possible grâce aux cellules d'adhésion (ICAM, VCAM...), aux cytokines proangiogéniques et certains facteurs de croissance (VGEF, CMSF...).(71)

Les cellules endothéliales activées par les cytokines pro-inflammatoire, expriment avec les LT des molécules d'adhésion (sélectines, intégrines), permettant ainsi la diapédèse (migration des LT vers la membrane synoviale). Les LT dans la synoviale produisent des cytokines de type th1 (TNF, IL-1) qui activent les cellules résidentes (LB, macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes), ces cellules produisent à leur tour des molécules d'adhésion permettant la migration des monocytes et PNN du compartiment sanguin vers la synoviale. Les synoviocytes avec les LT produisent des médiateurs d'inflammation et de destruction tels que ; la prostaglandine E2 (PGE2), la métalloprotéinase MMP-1 et l'IL-6. Ensuite les synoviocytes macrophagiques produisent les cytokines pro-inflammatoire (IL1 et IL6 et TNF) et les fibroblastiques (MMP , prostaglandine et leucotriènes) .(71)

En plus de l'angiogenèse, le pannus synovial est le lieu d'une prolifération importante des synoviocytes par anomalie d'apoptose qui est régulée par le système fas-fas ligand et la protéine p53 se trouvant dans chaque cellule à chaque fois qu'elle détecte une anomalie elle ordonne la mort de la cellule. (71)

Les PNN infiltrées dans la synoviale produisent des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs d'inflammation, elles sont dotées d'une action anti inflammatoire dans le cas physiologique par les NETs qui piègent de nombreux types de micro-organismes et dégradent ainsi les chimiokines et les cytokines pro-inflammatoires et constituent une voie thérapeutique très prometteuse, mais ces NETs peuvent eux même présenter l'Ag. Outre la NETose, l'autophagie semble jouer un rôle dans la progression pathologique de la PR. En effet, le taux d'autophagie est augmenté dans les cellules T CD4⁺ des patients polyarthritiques entraînant une perte de leur homéostasie et une augmentation de leur résistance à l'apoptose ce qui pourrait promouvoir la PR. (72) (73)

IV.1.3. Phase de destruction ostéo-cartilagineuses :

En condition physiologique le cartilage à des capacités de régénération limitées car seules les chondrocytes interviennent dans la synthèse et dégradation du cartilage. (74)

Dans le pannus synovial on trouve des cytokines, chimiokines, MMP, collagénases, qui déséquilibrent les systèmes collagènes, menant à une perte du revêtement synovial et réduction de synthèse des agents lubrifiants, avec dégradation des principaux composants du cartilage. (74)

Il y'a également une déminéralisation et perte osseuse (RANK-RANKL/ ostéoprotégérine) : On l'observe chez 80% des patients PR après 1 an suivant le diagnostic, elle est due à l'inflammation prolongée et à la maturation et activation des ostéoclastes par le système RANK/RANKL. (74)

On trouve sur les ostéoblastes et LT activés et cellules endothéliales, le NF-kappa B (une cytokine de la famille TNF alpha) dont le récepteur membranaire se trouve sur les précurseurs ostéoclastiques (RANKL). Les synoviocytes, les LT, et les cellules endothéliales expriment le RANK-L lorsqu'elles sont stimulées. Le RANKL est présent dans le sérum et liquide synovial à un taux plus élevé que chez sujet sain (71) et sa production est régulée et favorisée par les cytokines pro-inflammatoire (IL-6 ,TNF alpha ..) , ces cytokines produites par les macrophages synoviaux et les FLS amplifient la différenciation et l'activation des ostéoclastes. (74)

La liaison RANK-RANKL engendre l'activation des ostéoclastes et la destruction osseuse. Le remodelage osseux est contrôlé par l'ostéoprotégérine (OPG) (forme soluble du récepteur), il s'agit d'un inhibiteur de la résorption osseuse, l'OPG est sécrétée par les cellules stromales/ostéoblastiques et va agir en bloquant la liaison entre RANK-L et RANK. La liaison OPG-RANK bloque donc la prolifération des ostéoclastes. (75) L'inhibition du système RANK/RANKL empêche l'apparition des lésions mais pas l'inflammation, c'est pourquoi il existe des PR inflammatoires sans être érosives et vice versa. (75)

Il a également été suggéré que les ACPA interagissent avec les peptides citrullinés (tel que la vimentine citrullinée) exprimés par les ostéoclastes et les précurseurs des ostéoclastes, Conduisant à la maturation et à l'activation des ostéoclastes. Une fois activés, les ostéoclastes dégradent la matrice osseuse minéralisée conduisant à des érosions osseuses. (76)

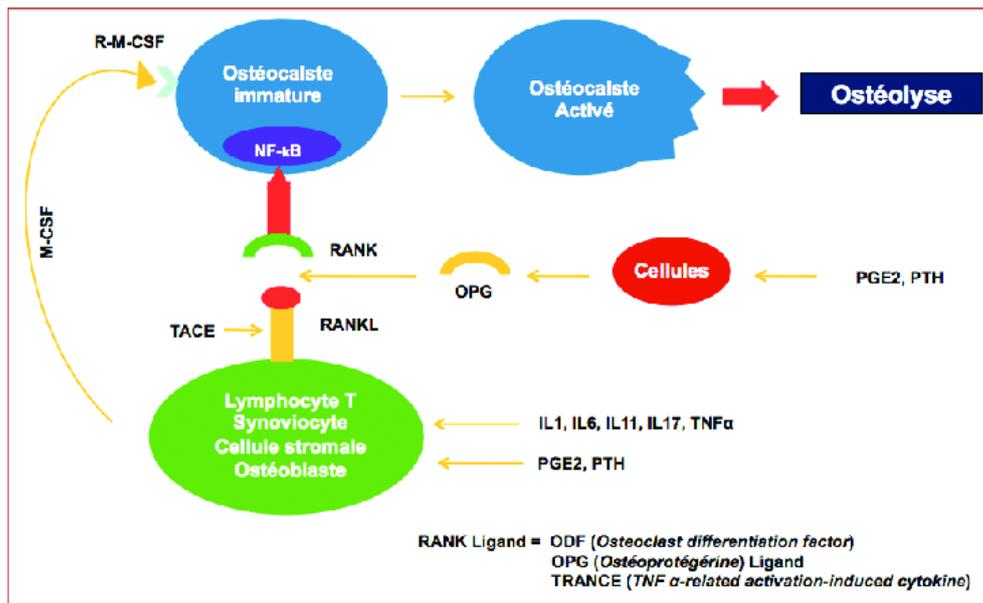


Figure 07 : l'activation des ostéoclastes (77)

IV.1.4. Phase de réparation :

La phase de réparation est responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction. Elle fait participer des facteurs de croissance comme le TGF- β qui induisent la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les chondrocytes. L'IL10 et le TIMP (Tissue Inhibitor of Metalloprotease) inhibent la libération des métalloprotéases par les FLS .(9, 71)

IV.2. Roles des cytokines pro-inflammatoire ; (IL-1, IL-6, TNF-alpha) ;

Elles sont impliqués sur tout le processus de l'inflammation (activation des LT et LB, formation du pannus ..) , augmentent l'expression de molécules d'adhésion (angiogénèse) , stimulent la production des enzymes dégradant le cartilage ... (78, 79),

Pour l'IL-6 elle contribue aux anémies inflammatoires retrouvées dans les PR débutantes, favorisant ainsi des phénomènes de thrombocytose, Par son action centrale sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, elle induit des signes systémiques tels que la fièvre, les perturbations du sommeil et la fatigue, favorise la sécrétion d'ACTH puis de cortisol, ce dernier exerçant un rétrocontrôle négatif sur la production d'IL-6. (78, 79),

l'IL-6 intervient dans le métabolisme lipidique en inhibant la lipoprotéine lipase, induit augmentation du LDLc , augmente taux de TG , augmente le taux CRP , et donc l'IL-6 accélère l'athérogénèse et est susceptible d'augmenter le risque cardiovasculaire (80)

V.Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde :

La PR est caractérisée par deux phases ; phase débutante et phase d'état, évoluant par poussée, chaque poussée entraîne une aggravation des lésions et apparition de nouvelles localisations articulaires, la succession de ces poussées peut conduire à un handicap. (81)

V.1.Circonstances de découverte :

polyarthrite distale 70%
Polyarthrite aigue fébrile 20%
Atteinte rhizomélique > 60 ans
Mono-arthrite subaiguë ou chronique (éliminer arthrite infectieuse)
Mono-oligo- arthrite intermittente
Manifestations extra articulaire inaugurales
Biologie
Radiographie conventionnelle

Tableau 02 : les principales circonstances de découverte de la PR (82)

V.2 Polyarthrite rhumatoïde en phase débutante et en phase d'état :

La phase de début est inconstante et se manifeste par des arthralgies avec raideur matinale, en fin de soirée et la nuit qui suit et un léger gonflement donnant un aspect de doigt en fuseau. Toutes les articulations peuvent être touchées (petites et grandes) mais les plus atteintes sont les MCP, MTP et IPP, rarement les IPD. L'atteinte articulaire est fixe mais s'étend pour devenir bilatérale. On peut trouver des téno-synovites au niveau du cubital postérieur (caractéristique d'une PR débutante) / syndrome du canal carpien, avec parfois présence de signes généraux ; asthénie, fièvre, mais peut y avoir des PR séropositifs asymptomatiques. (74)

L'évolution vers la phase d'état est de mauvais pronostic, elle est marquée par la présence de déformations articulaires, manifestations tendineuses et des MEA. (75)(83)

V.3.Manifestations extra-articulaire :

État général	Fièvre, asthénie, amaigrissement.
Peau	Nodosités sous cutanée -nodules rhumatoïdes, phénomène de Raynaud, vascularites cutanées.
Poumon	Pneumopathie interstitielle diffuse, maladie des petites voies respiratoire, nodules rhumatoïdes, pleurésie rhumatoïde, vascularite pulmonaire.
Œil	Kérato-conjonctivite, la sclérite, syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire.
Système cardio vasculaire	L'athérosclérose, la péricardite
Neurologique	Mono-névrite multiplex
Hématologique	Anémie, leucopénie, neutropénie, éosinophilie, thrombocytopénie
Autres	Adénopathies, syndrome sec, atteinte rénale, ostéoporose, splénomégalie, syndrome de Felty

Tableau 03 : les MEA les plus rencontrées dans la PR (84)

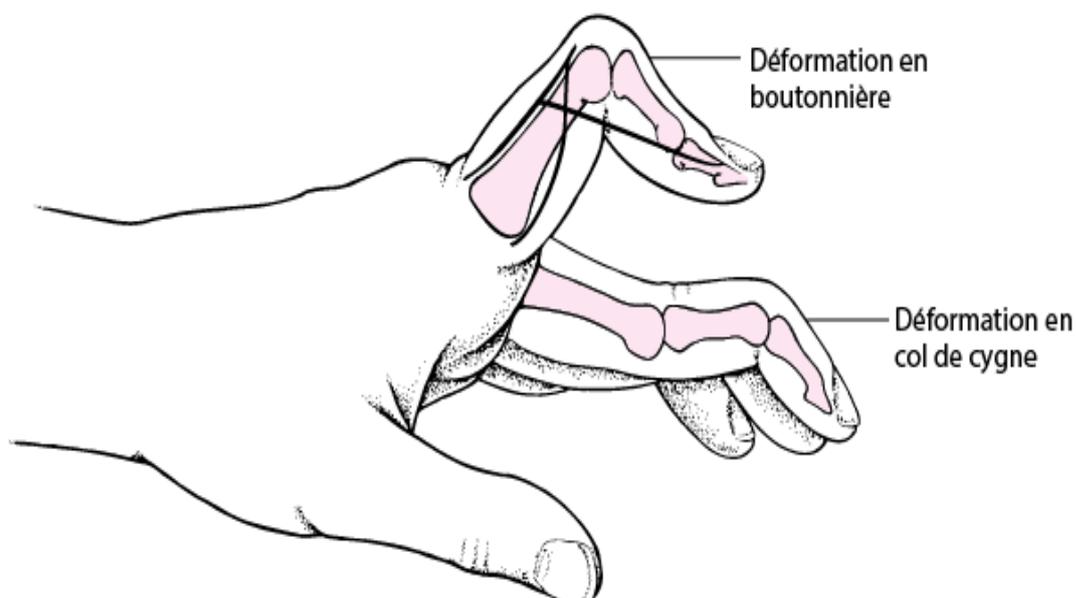


Figure 08 : Déformation en boutonnière / en col de cygne : (85)

Polyarthrite rhumatoïde des articulations des doigts de la main (à gauche normale, à droite, avec une polyarthrite rhumatoïde)

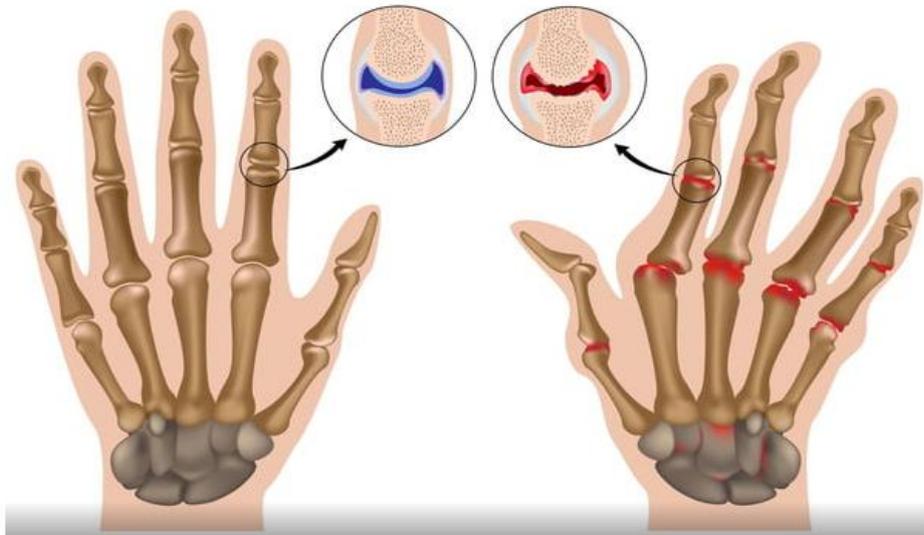


Figure 09 : Déviation cubitale en coup de vent souvent accompagnée de l'atteinte du poignet (86)



Figure 10 : Radiographie montrant un coup de vent fibulaire des orteils. (87)



Figure 11: Arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker (4).

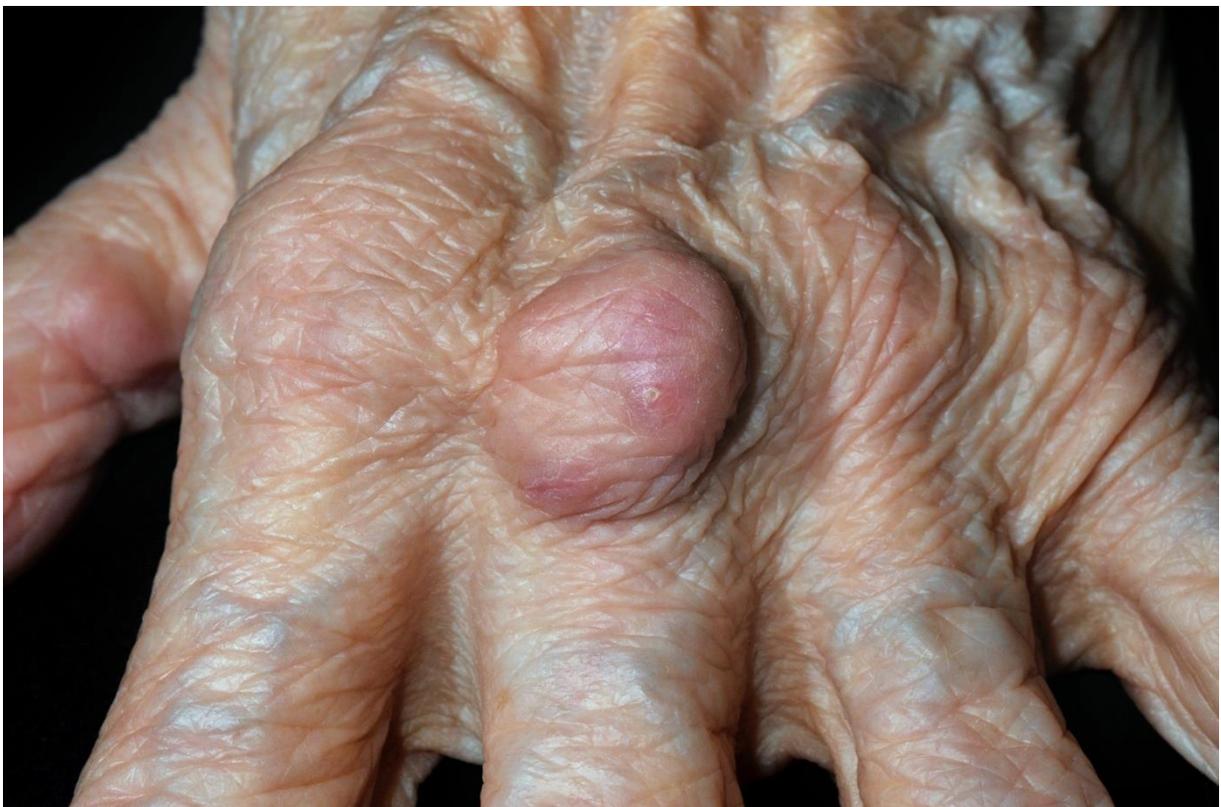


Figure 12 : Nodule rhumatoïde de la main (85)

VI. Diagnostic et suivi de la polyarthrite rhumatoïde :

Les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) sur la prise en charge de la PR en 2018 stipulent que le diagnostic doit être évoqué devant certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (synovite / arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avants-pieds, confirmé le plus tôt possible (idéalement dans les 6 semaines) par l'examen clinique du rhumatologue et par des examens biologiques (VS, CRP, ACPA, FR) et d'imagerie (radiographies, échographies), après avoir éliminé les diagnostics différentiels. (6)

Dg clinique	Recherche d'antécédant familiaux, de raideur / douleur, de signes systémiques (perte de poids / asthénie / fièvre) , de gonflement , test de compression (88)
Dg biologique	Bilan inflammatoire : VS et CRP, hémogramme, transaminases, créatinémie (hématurie / protéinurie) (88) Bilan immunologique : FR, ACPA, ACAN (FR+ ACPA + : PR séropositif) (8)(89)
Dg radiologique	IRM pour diagnostiquer l'inflammation articulaire mais aussi pour prédire la progression de la PR (89) La scintigraphie permet d'avoir des informations fonctionnelles et métaboliques , l'imagerie peut se faire sur le corps entier en un seul examen , l'examen est non invasif et peu irradiant (89) Les bisphosphonates ; les arthrites inflammatoires font une hyperfixation de ces radio marqueurs , et de façon très intense lors des poussées inflammatoires (90)
Autre outil de dg	L'arthrocentèse (aspiration d'un épanchement articulaire) ; ponction qui soulage la douleur et permet l'analyse du liquide synovial inflammatoire. La numération cellulaire montre qu'il est riche en cellules (PNN principalement, lymphocytes). Une coloration de Gram, une culture et une analyse des cristaux doivent toujours être effectuées pour éliminer toute infection ou arthropathie des cristaux. (93)

Tableau 04 : Diagnostic clinique, biologique et radiologique de la PR

VI.1. Les critères de classification ACR / EULAR 2010 :

Les critères ACR/EULAR 2010 sont des lignes directrices de classification et d'identification de la PR chez les patients présentant récemment une synovite dans au moins une articulation avec absence d'un diagnostic alternatif expliquant mieux la synovite et l'atteinte d'un score

total d'au moins 6 /10 dans 4 domaines (Un score supérieur ou égal à six est nécessaire pour classer un patient comme atteint de PR). (91) Si un patient présente des lésions érosives typiques sur les radiographies standards, il peut d'emblée être classé comme ayant une PR, sans avoir à appliquer les critères ACR/EULAR 2010. Les lésions érosives typiques de PR ont été définies par l'EULAR comme au moins trois articulations érosives parmi les poignets, les MCP, les IPP et les MTP .(92)

Le calcul du score prend en compte :

- 1) Le nombre et le site des articulations touchées.
- 2) Des anomalies sérologiques (présence de FR ou ACPA)
- 3) Des augmentations au niveau des marqueurs inflammatoires VS et CRP.
- 4) La durée des symptômes.

Les patients séronégatifs peuvent avoir un gonflement articulaire important et généralement ne développent pas une maladie articulaire érosive contrairement aux patients séropositifs (93).La présence conjointe des FR et des anti-CCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive, rendant quasi certain le diagnostic de PR .On note que le taux des ACPA est plus élevé dans la synoviale plus que dans le sérum , c'est cette production d'ACPA dans la synoviale qui serait spécifique à la PR , et non pas la citrullination (retrouvé dans l'arthrose). (76)

Les directives de l'ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de la PR peuvent toujours être respectées chez les patients séronégatifs et certaines données récentes suggèrent que ces patients atteints de PR pourraient avoir une activité plus élevée de la maladie lors du diagnostic ce qui peut refléter le temps de latence du diagnostic compte tenu du manque de séronégativité. (94)

Domaines	Items	Score
A- Articulations atteintes	1 grosse articulation	0
	2–10 grosses articulations	1
	1–3 petites articulations	2
	4–10 petites articulations	3
	> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
B- Sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR et/ou ACPA positifs à taux faibles ^a	2
	FR et/ou ACPA positifs à forts taux ^a	3
C- Marqueurs d'inflammation	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
D- Durée d'évolution	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

ACR : American College of Rheumatology ; EULAR : EUropean League Against Rheumatism ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; FR : facteur rhumatoïde ; ACPA : anticorps anti-protéines citrullinées ; CRP : c-réactive protéine ; VS : vitesse de sédimentation. Critères de classification de la PR : calculer les scores des domaines A à D : un score $\geq 6/10$ est nécessaire pour classer le patient comme atteint de PR.

^a Faibles taux : taux inférieurs ou égaux à trois fois la limite supérieure de la normale ; forts taux : taux supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale.

Tableau 05 : les critères ACR / EULAR 2010 (95)

VI.2 Caractéristiques des FR et ACPA :

Les FR (IgM, IgG, IgA) se lient au fragment constant (Fc) des IgG, ils présentent une spécificité de 80 % et une sensibilité de 85 % pour la PR, le dosage s'effectue par technique Waller rose, test au latex / néphélobimétrie et technique Elisa. Le taux du FR peut décroître sous DMARD. (96) (94) (83) (84). Les ACPA (anti-ccp1, anti-ccp2, anti-ccp3) sont des Ac dirigés contre la citrulline et produits plus précocement que les FR. Leur spécificité est de 98 % et la sensibilité est de 88 % .Les FR et ACPA sont des facteurs de mauvais pronostic , leur taux élevé est associés à l'apparition de lésions structurales , et MEA .(95),(95),(99),(98).

VI.3. Auto-Anticorps (intéressant lors d'une PR séronégative) :

VI.3.1. Anticorps anti-peptide carbamylés (anti-CarP) :

La carbamylation (modification post traductionnelle : lysine -homocitrulline) engendre la production d'Ag carbamylés (cible) .(97) Les anti-CarP sont présents chez les patients ACPA – / + (98) . Le dosage des IgG anti-CarP se fait par technique Elisa, ils constituent un biomarqueur de la PR avec une sensibilité proche de 45% et une spécificité égale à 97%, ils

sont également présents dans d'autres formes d'arthrite (e.g. arthrite réactive, spondylarthrite, arthrose). (99)(100)

VI.3.2. Anticorps anti-malondialdéhyde-acétaldéhyde :

Les espèces réactives d'oxygène engendrent la peroxydation lipidique des tissus, donnant naissance suite à plusieurs réactions aux adduits protéiques dont le malondialdéhyde-acétaldéhyde(MAA)(101). La PR, contrairement à l'arthrose, est marquée par une augmentation d'adduits MAA au niveau des tissus synoviaux inflammés menant à une augmentation des Ac anti-MAA au niveau sérique et encore plus marquée au niveau du liquide synovial (102) Ces anti-MAA sont présents à la fois chez les patients PR-ACPA + / - . Pour l'instant, leur rôle dans la physiopathologie de la PR reste à définir. (101)

VI.3.3. Anticorps anti-kératine et anti-filaggrine :

IgG dirigées contre la kératine et la fibrine On les trouve chez 6 à 40 % des patients PR à FR -, ils reconnaissent des peptides citrullinés, dont la fibrine modifiée présente dans l'articulation rhumatoïde. (103)

VI.3.4. Anticorps anti-nucléaires (ACAN / FAN) :

Présents chez 15 à 30% des cas PR (+/-), ce sont des auto-Ac dirigés contre différents éléments du noyau. Présent à taux faible lors de la PR, deux types anti-SSA (Sjögren Syndrom A) et anti-SSB (Sjögren Syndrom B) et sont recherchés systématiquement devant une PR débutante pour éliminer les diagnostics différentiels. Leur présence doit faire évoquer le diagnostic de lupus érythémateux disséminé (LED). Leur dosage est effectué par technique ELISA. (104)

VI.4. Diagnostic différentiel :

Rhumatisme articulaire aigu	On recherche une infection streptococcique récente, une atteinte cardiaque associée. (105)
Polyarthrite inaugurale d'hépatite virale	Intérêt du dosage des transaminases, de l'antigène HBs et des IgM anti-HBc ; la polyarthrite guérit avec l'apparition de l'ictère. (106)
Tuberculose	Intérêt de la biopsie synoviale (localisation rare de tuberculose) (107)
Connectivite	La recherche d'anticorps antinucléaires et en cas de positivité d'anticorps anti- ADN natif et d'anticorps anti-ENA (dirigés contre les composants des tissus riches en collagène) doit être systématique. (108)
Syndrome de Sjögren primitif	Manifestations extra-glandulaires (sécheresse buccale et oculaire) et une polyarthrite bilatérale et symétrique. (109)
Crise de goutte / Chondrocalcinose articulaire (arthropathie microcristalline)	La recherche des microcristaux dans le liquide synovial. (110)
Rhumatisme psoriasique	L'atteinte articulaire est moins symétrique, atteinte précoce des articulations interphalangiennes distales, signes cutanés de psoriasis, L'atteinte articulaire peut précéder les signes cutanés. (111)
Spondylarthrite ankylosante (SPA)	90 % des malades ayant une SPA sont porteurs de l'antigène d'histocompatibilité HLA-B27. (intérêt phénotypage HLA) (112)
Pseudopolyarthrite rhizomélique	L'association à une maladie de Horton (ACG artérite à cellules géantes) fait courir un risque oculaire qui nécessite un traitement urgent. (113)
Le rhumatisme de l'hypogammaglobulinémie	De type variable à révélation tardive de l'adulte. Les antécédents d'épisodes infectieux à répétition doivent y faire penser. Ces sujets n'ont pas de facteurs rhumatoïdes. (114)
Arthrose	Douleurs aggravées à l'effort et soulagé au repos (poids) avec grossissement des articulations osseuses sans synovite. (115)

Tableau 06 : les principaux diagnostics différentiels.

VI.5. Évaluation et suivi de l'activité de la maladie polyarthrite rhumatoïde :

Les facteurs de mauvais pronostic de la PR selon la SFR sont la présence d'Érosions osseuses précoces, une VS et CRP élevé, NAG élevé, FR et ACPA positifs particulièrement en cas de

taux élevés ($\geq 3N$), activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD
Échec de ≥ 2 csDMARDs. (116)

Le suivi s'effectue par plusieurs évaluations, l'évaluation clinique avec un test de compression (indice de Ritchie) pour déterminer le NAD (117) et l'EVA / GH qui représente la mesure de la douleur par le patient en indiquant l'intensité de sa douleur sur une échelle ou une ligne horizontale de 10 cm de long en général. (118) l'évaluation biologique par le dosage de la VS, CRP et l'hémogramme. On utilise également un questionnaire HAQ pour évaluer l'activité et interpréter l'efficacité du traitement, c'est un indice représentant la capacité fonctionnelle du patient en mesurant ses aptitudes quotidiennes dans huit domaines d'activité. (Annexe 2) (119). L'évaluation radiographique s'effectue par l'indice de Sharp ou de Larsen en comparant les anciens clichés et les clichés actuels afin d'évaluer les érosions articulaires (120), les dernières recommandations de l'ACR et l'EULAR conseillent d'utiliser des analyses en imagerie (IRM ou US) pour suivre la progression de la pathologie et de prendre en considération les comorbidités associées. (121)

L'ACR 20 est le seuil (20%) minimum considéré à obtenir pour un effet thérapeutique recherché. Un malade est qualifié de répondeur si sont obtenues : une diminution d'au moins 20 % à la fois du NAD et du NAG, une amélioration d'au moins 20 % du score sur 3 des 5 critères suivants : EVA par le malade, EVA par le médecin, évaluation par le malade de son handicap fonctionnel, CRP, VS. Des critères plus exigeants sont visés avec la réponse selon l'ACR 50 ou l'ACR 70. (122)

Le DAS28 est le score d'activité le plus fréquemment utilisé pour l'évaluation de l'activité de la PR et l'efficacité du traitement, il intéresse 28 articulations. Le score est compris entre 0 et 10, suivant la formule mathématique suivante : $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(NAD/28)} + 0,28 \times \sqrt{(NAG/28)} + 0,7 \times \ln(VS) + 0,014 \times (EVA/GH)$. (122) La réponse thérapeutique EULAR est jugée sur la diminution / amélioration du DAS28 (122).

	DAS28	Amélioration du DAS28 > 1,2	Amélioration du DAS28 $\leq 1,2$ et > 0,6	Amélioration du DAS28 $\leq 0,6$
Rémission	$\leq 2,6$	Bon répondeur	Bon répondeur	/
Faible activité	$2,6 < DAS28 \leq 3,2$ PR	Bon Répondeur	Réponse modérée	/
Activité modérée	$3,2 < DAS28 \leq 5,1$ PR	Réponse modérée	Réponse modérée	/
Activité forte	$DAS28 > 5,1$ PR	Réponse modérée	/	/

Tableau 07 : Critères de réponse de l'EULAR, basé sur le DAS28. Niveau d'activité de la PR en fonction du score DAS28. (123)

Le CDAI Et SDAI sont deux indices d'activité de la maladie simplifiés (sans formule) corrélés au DAS 28 (124) : $NAD + \text{nombre de synovite} / 28 \text{ articulations} + (\text{l'EVA malade} + \text{EVA}$

médecin entre 0 à 10) + dosage de CRP mg/L . (le CDAI est dépourvu de paramètre biologique CRP) . (122)

VII. Prise en charge de la PR :

Le traitement de la PR repose sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue, la prise en charge doit être rapide et globale, afin de supprimer l'inflammation, limiter les destructions articulaires, et assurer une meilleure qualité de vie au patient tout en prenant en charge les comorbidités. Il comprend une association entre traitements symptomatiques et traitements de fond et s'accompagne généralement d'interventions thérapeutiques non médicamenteuses telles que la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'éducation thérapeutique.

La fenêtre thérapeutique est comprise entre les 3 à 6 premiers mois , et c'est à ce moment-là ou la pathologie est plus sensible aux traitements (125), cette prise en charge précoce est associée à une augmentation de l'efficacité des traitements utilisés (1) (2) et un retard dans la progression clinique et radiographique (6, 126) . La synovite observée en cette période est qualitativement et quantitativement différente de celle observée dans une PR établie avec un environnement cellulaire et cytokinique différent .La durée paraît variable en fonction du type de PR : elle serait de 11,4 semaines pour une PR-ACPA+ comparativement à 15 semaines pour une PR- ACPA-, laissant supposer un lien entre la production d'ACPA et les changements physiopathologiques impliqués dans la susceptibilité au traitement. (127)

L'objectif est la rémission ; l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative ou au minimum faible activité de la maladie durant 6 mois , selon une stratégie de cible thérapeutique « treat-to-target » , qui nécessite de suivre étroitement les patients traités , (128) , tous les un à trois mois avec des ajustements si absence d'amélioration ou objectif non atteints ,ce contrôle serré permet de mieux prévenir et empêcher les dégâts structurels et l'handicap fonctionnel, sans augmenter les coûts globaux . (129) Les critères retenus par l'EULAR et l'ACR pour définir la rémission sont : (6)

- la rémission booléenne (NAD, NAG, EVA activité et CRP (en mg/dL) tous ≤ 1) ;
- SDAI $\leq 3,3$.

L'introduction de tout nouveau traitement doit apporter une amélioration d'au moins 50% de l'activité de la maladie dans les 3 mois, et l'objectif du traitement doit être atteint dans les 6 mois. Dans le cas contraire, le traitement doit être adapté. Outre l'activité de la maladie, le choix et l'adaptation du traitement doivent être guidés par d'autres facteurs tels que la progression structurale, les comorbidités, la tolérance des traitements, l'adhésion et l'avis du patient. Un dépistage et une évaluation périodique des comorbidités, de leurs facteurs de risque et de leur prise en charge doivent être réalisés. La prise en charge doit être associée à des conseils d'hygiène de vie (activité physique régulière, arrêt du tabac, alimentation équilibrée, etc.) (6)

VII.1. La pharmaco-économie :

Le coût du traitement de la PR peut être élevé, en particulier lors de l'utilisation d'agents biologiques, et son prix doit être pris en compte dans la décision thérapeutique, mais un traitement efficace peut diminuer les coûts indirects liés à l'invalidité et au manque de productivité. Les effets positifs d'un traitement efficace sur le maintien de l'emploi et la réduction des absences liées à la maladie ont été démontrés dans plusieurs études (129) , le coût de la PR, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques .

VII.2. Stratégie thérapeutique dans la PR :

Les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, leur traitement doit être optimisé. En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'une thérapeutique ciblée (bDMARD /tDMARD) peut être proposée. En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une rotation pour un autre cDMARD (léflunomide, sulfasalazine) ou bien une association de traitements de fond. En cas d'échec (ou de contre- indication), une thérapeutique ciblée doit être envisagée ,toutes les thérapeutiques ciblées (biologiques ou synthétiques) doivent être utilisées préférentiellement en association avec le méthotrexate.(6, 7) , (130, 131)

Les patients en échec d'une première thérapeutique ciblée doivent être traités par une autre thérapeutique ciblée. (127)

Dans l'attente de l'efficacité d'un cDMARD, une corticothérapie orale ou injectable peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible. (127)

En cas de rémission persistante et sans corticoïdes, une décroissance de la thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique) doit être envisagée. (127)

En cas de rémission persistante prolongée ($DAS28 \leq 2,6$ pendant au moins 6 mois) sans thérapeutique ciblée et sans corticoïdes, une réduction progressive des cDMARD peut être envisagée . (128)

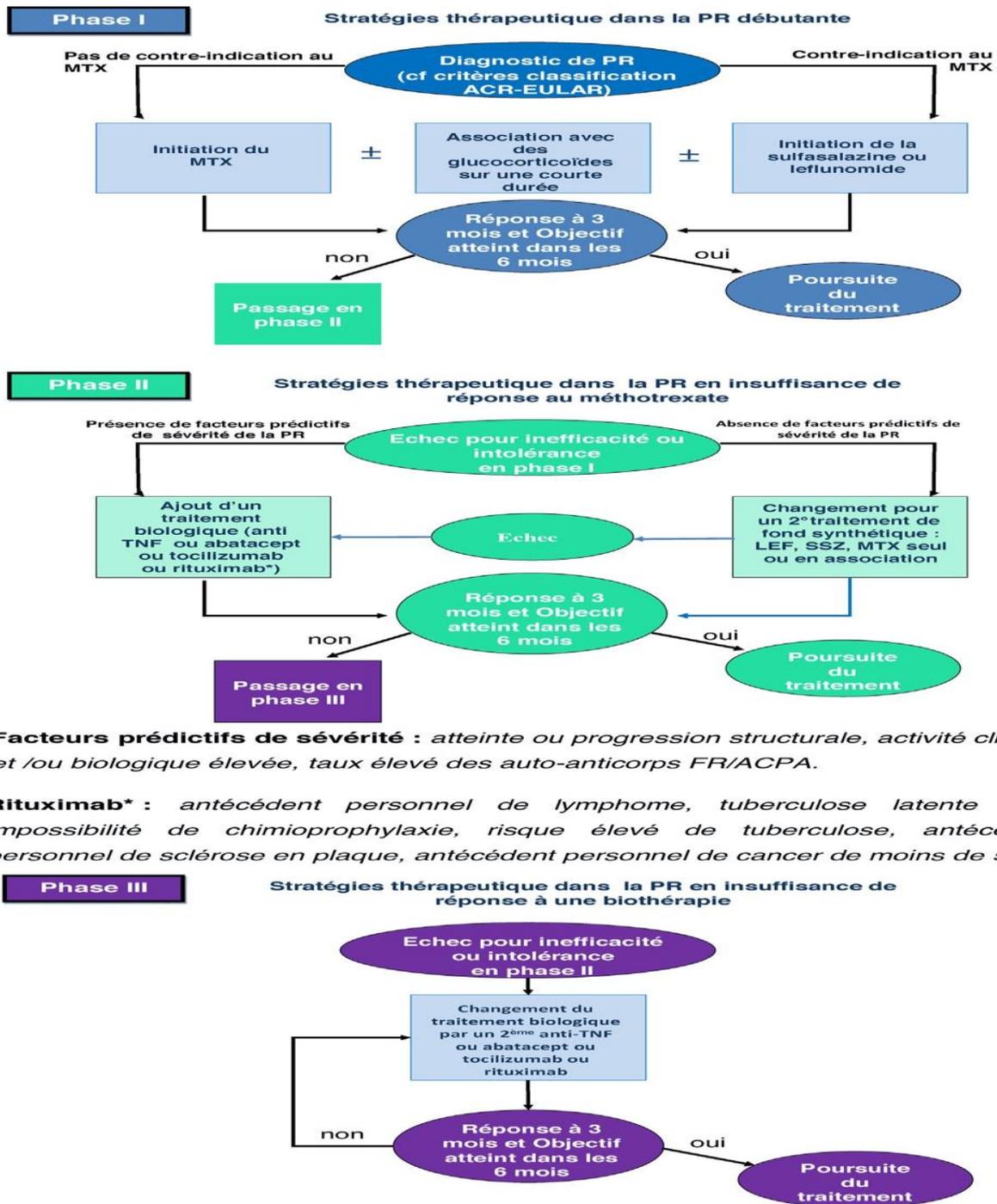


Figure 13 : Recommandations de la SFR pour la prise en charge de la PR (88)

VII.3. Le traitement de la PR:

VII.3.1. La rééducation et éducation thérapeutique :

La réadaptation fonctionnelle est introduite à tous les stades de la maladie et le plus précocement possible, réalisée par des équipes de kinésithérapeutes, physiothérapeutes et d'ergothérapeutes spécialisés.(132) Elle comporte divers aspects: éducation du malade, appareillages, rééducation proprement dite qui est personnalisée, globale et non localisée à une articulation permettant ainsi de limiter ou de prévenir les déformations, et lutter contre l'enraidissement. (133)

L'éducation et l'information du malade doivent être personnalisées, ayant pour but de maintenir une vie aussi normale que possible pour le patient, elle comprend une éducation gestuelle (les gestes à éviter) afin de protéger les articulations. (142) On pourra également conseiller aux sujets à risque (les parents au premier degré de patients atteints de PR) de se laver les dents et d'arrêter de fumer, conseils hygiéno-diététiques, la prévention nous permet d'éviter le passage d'une phase précoce à une PR établie. (55)

VII.3.2. Appareillages :

Les appareillages de repos sont introduits dès le début de la maladie intéressants pour l'antalgie et la prévention des déformations, Il s'agit d'appareillages amovibles pour les mains, les genoux et les chevilles (orthèses de correction) et des appareillages de travail dans certains cas (attelles de Sterling-Bunel) pour réduire les déformations des doigts en boutonnière, attelles de rééducation de type Capener, C-barre pour le pouce. Des orthèses plantaires sont réalisées mais malheureusement elles n'évitent pas les déformations de l'avant ou de l'arrière-pied. En cas de lésions importantes et non opérables des pieds, un chaussage spécialisé peut être proposé avec un rhumatologue et podologue-orthésiste. Les aides de marche sont à limiter au minimum car elles peuvent décompenser la fonction des membres supérieurs. (134, 135)

VII.3.3. Un traitement symptomatique :

Pour calmer les douleurs et l'inflammation, on y trouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou AIS (corticoïdes par VO / IV / infiltration locale), antalgiques, la synoviorthèse. le premier motif de consultation est la douleur, la stratégie du T2T vise en premier lieu à diminuer l'activité de la pathologie (128), entraînant une prise en charge de la douleur insatisfaisante pour une grande partie des patients. les molécules antalgique ou analgésique (e.g. paracétamol, opioïdes, antidépresseur tricyclique, capsaïcine...) sont des traitements utilisables à court terme avec un ratio bénéfice/risque faible après plus de 6 mois de traitement (136). En outre, une proportion non négligeable de patient avec une faible activité de la pathologie ou en rémission présente une douleur persistante. (137)

La synoviorthèse est une injection intra-articulaire d'un produit capable de lutter contre le pannus synovial, le plus souvent isotopiques (injection d'un isotope radioactif). L'injection du produit actif sera suivie d'une autre injection de corticoïdes (Hexatrione) afin de limiter les réactions douloureuses. Les synoviorthèses seront d'autant plus efficaces que le cartilage articulaire sera sain. En cas de lésions ostéo-cartilagineuses importantes, l'intérêt de la

synoviorthèse est discuté. L'articulation sera mise au repos pendant les trois jours suivants la synoviorthèse. (138)

les antalgiques de palier 1 sont les plus utilisés, ce sont des antalgiques à action périphérique indiqués pour les douleurs légères à modérées (paracétamol, AINS), généralement administrés par VO, leur durée d'action 1h et durée d'antalgie de 4-6h, ce sont des traitements de 1ère intention avant établissement du dg, agissent en diminuant les raideurs matinales et l'inflammation, il faut les utiliser avec précaution sur de courte durée, afin d'éviter la toxicité hépatique du paracétamol et digestive des AINS. (139)

Il existe des traitements adjuvants (antalgiques locaux) : lidocaïne, prilocaïne, capsaïcine pour diminuer et soulager la douleur localement. La capsaïcine elle active les fibres nociceptives jusqu'à désensibilisation après plusieurs applications locales. (140)

Les médicaments Co-analgésique ; les anti-dépresseurs tricycliques, les antiépileptiques ; sont utilisés pour des types spécifiques de douleurs ou en association avec les analgésiques pour améliorer le confort des patients. Les ATT ont une action antalgique centrale, spinale ou supra spinale et par conséquent ils possèdent l'action antalgique la plus efficace. (141)

La corticothérapie est administrée par VO / IV / infiltration locale, à une posologie de 7,5-10mg à court terme (arrêt à 3 mois), elle agit rapidement et principalement en inhibant les Phospholipases A2 et la production de médiateurs d'inflammation et radicaux libres, et possède une efficacité clinique et structurale à faible dose au cours des PR débutantes. (142)

La corticothérapie présente certains effets indésirables non négligeable tels que la rétention hydrosodée (régime hydrosodée), l'ostéoporose cortico-induite (supplémentation vitamino-calcique), le risque de développer un diabète, le risque infectieux, cataracte, et fragilité cutanée. (142) Afin d'éviter la survenue d'EI l'association CTC + AINS est non recommandé, mais il est intéressant de l'associer aux traitements de fond. (142)

Il est contre indiqué d'administrer une corticothérapie chez les patients présentant des infections sévères, des glaucomes ou une cataracte, son avantage est qu'elle n'est pas contre indiqué chez la femme enceinte. Pour le suivi de la corticothérapie il faut rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose, surveiller la survenue d'une insuffisance surrénalienne si intervention chirurgicale et surveiller la croissance des enfants. (142)

Il existe une approche de chronothérapie citant qu'il serait plus efficace lorsque le GC est disponible au milieu de la nuit à faible dose (pareil pour les AINS et c DMARD) car c'est à ce moment que la réponse immunitaire inflammatoire s'active. (63)

VII.3.4. Le traitement de fond :

A la capacité de freiner, voire stopper la progression de la maladie y compris la destruction ostéoarticulaire. Effet au bout de 2 à 4 mois. Ces traitements n'ont qu'un effet suspensif, le

processus rhumatoïde reprenant à l'arrêt de ceux-ci. Le taux de maintenance dépend des effets secondaires et de l'échappement thérapeutique. (143)

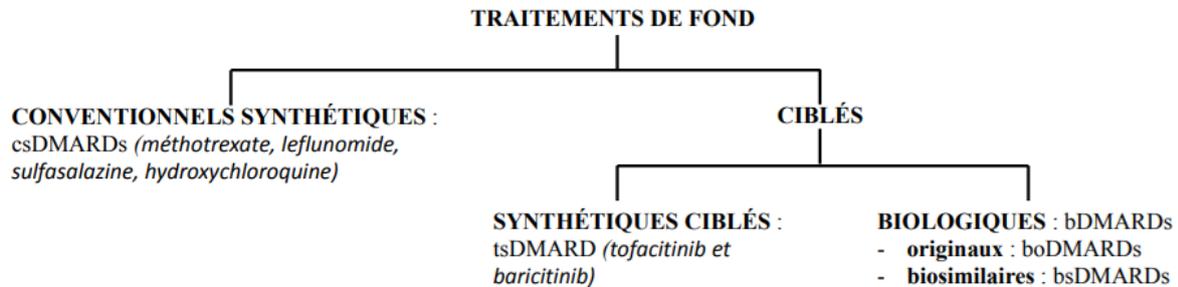


Figure 14 : Les différents traitements de fond (6)

VII.3.5. Le traitement classique (conventionnel – non biologique) (csDMARD) :

Agit sur les symptômes, l'inflammation et le dysfonctionnement du SI. Capable de modifier l'évolution de la maladie en freinant ou diminuant les lésions articulaires, avec obtention d'effets thérapeutiques en 4 à 6 SA , réponse maximale après 6 mois .(6)

Le Méthotrexate est le traitement de 1^{ère} intention, administré par VO / SC / IM / IV à une posologie de 7,5 – 15 mg / sa, par paliers de 2,5 – 5 mg / sa pendant 4 à 6 SA, sans dépasser 25 mg / SA. (144) IL agit principalement par un mécanisme d'antagonisme des folates (Antimétabolite et Analogue de l'acide folique) , il bloque la synthèse des purines et pyrimidines indispensable à l'ARN et ADN, et secondairement il libère de l'adénosine, , qui est un puissant anti-inflammatoire(145), et engendre la diminution des éicosanoïdes et des métalloprotéinases matricielles, la modification des cytokines ou encore la diminution de l'expression des molécules d'adhésion . (144)

Avant son administration des examens et bilans pré thérapeutique sont réalisés ; le dosage des transaminases, albuminémie, créatinémie, bilan d'hémogramme, glycémie à jeun, profil lipidique, test de grossesse, radiographie du thorax, recherche sérologique (VIH, hépatite b et c). (144) Il est généralement associé aux Anti-TNF alpha car le MTX est le seul à pouvoir réduire les Ac anti-médicamenteux observés avec les anti-TNF alpha qui entraîne réduction d'efficacité et échec thérapeutique (146)

Le méthotrexate présente une efficacité clinique et structurale , son utilisation en association à la corticothérapie a permis d'obtenir une activité faible / la rémission chez 45% des patients , (65) et ça a également permis la réduction de la dose de corticothérapie de 30,2 à 65 % .(147) 20-40 % n'obtiennent pas une efficacité suffisante ou présente une intolérance au MTX d'où l'existence de d'autre cDMARD qui peuvent le substituer (Léflunomide / Sulfasalazine / Sels d'or) . (147)

Les intolérances au MTX sont dues à ses EI tels que sa toxicité (digestive , hépatique et hématologique) .(148) , (125) ,roubles respiratoires , risque infectieux , risque oncogène , rash cutané , alopecie , tératogénicité (144) . afin d'éviter la toxicité au MTX il est recommandé de prescrire une supplémentation en acide folique min 10mg / sa pour diminuer la toxicité du MTX .(149) En cas d'hypersensibilité à la molécule ,d'infections , grossesse / contraception non fiable , allaitement , IR , IH , alcoolisme , vaccin vivant , ulcère , le méthotrexate est contre indiqué .

Le suivi de l'efficacité et tolérance se fait par dosages des ASAT et ALAT, créatinémie, l'hémogramme (toutes les 4 à 6 SA jusqu'à obtention d'une dose stable, puis tous les 1 à 3 mois). La recherche de facteur de risque et l'évaluation clinique de la tolérancedevraient être réalisées à chaque visite. (si ALAT augmente (dose réduite) si > 3N arrêt TRT avec reprise après normalisation) (149)

En cas de réponse insuffisante , d'intolérance ou contre-indication au MTX, on peut associer ou substituer par la sulfasalazine ou le léflunomide (2^{ème} intention) .(150)

La sulfasalazine (combinaison de sulfapyridine et d'acide 5-aminosalicylique) est administrée à une posologie de 500 mg / j pendant 1 SA jusqu'à atteindre 2gr / jr , le léflunomide (dérivé isoxazolique) administré à une posologie de 100 mg / j pendant trois jour (dose d'attaque) et ensuite 10 à 20 mg / jr (dose d'entretien) , les deux ont une action immunosuppressive l'un sur l'expression des cytokines pro-inflammatoire et la biosynthèse des purines et l'autre sur la biosynthèse des pyrimidiques avec effet antiprolifératif sur les LT . Les deux molécules présentent une efficacité clinique et structurale comparable au MTX, les EI signalés sont généralement des troubles digestifs, hépatiques et hématologique. (151, 152)

La SLZ est contre indiqué en cas d'allaitement mais n'est pas tératogène contrairement au Léflunomide qui est contre indiqué en cas de grossesse et allaitement, les deux sont contre indiqués en cas d'infection sévère. La surveillance clinique et biologique (FNS et plaquettes) tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis tous les mois jusqu'à 6 mois puis de manière plus espacée. (151, 152)

D'autre part il existe des molécules utilisées en association au méthotrexate, parmi ces molécules on trouve les antipaludéens de synthèse, la cyclosporine A, la cyclophosphamide, l'azathioprine et les sels d'or injectable. Toutes ces molécules ont une action immunosuppressive sur une lignée cellulaire soit PN soit LT ou LB sauf pour les sels d'or dont le mécanisme est mal connu. Ces molécules ne sont très peu voire pas utilisées au jour d'aujourd'hui pour la prise en charge de la PR en vue de l'apparition des biothérapies et leur disponibilité sur le marché, mais aussi pour les nombreux EI grave tels que ; troubles oculaires pour l'hydroxychloroquine, risque oncogène et neurotoxicité de la cyclosporine A et cyclophosphamide. (153, 154)

VII.3.6. TsDmards (jakinibs) :

La famille des JAK est une famille de protéines tyrosines kinases associées à des récepteurs. On y trouve le JAK 1, 2 et 3. Les JAK phosphorylent les STAT qui sont capables de moduler l'expression génique. Les voies JAK-STAT jouent un rôle important dans la signalisation des cytokines et participent au processus immunopathologique (155). Le système JAK- STAT permet la transduction du signal de différentes cytokines, L'activation des STAT impliquées dans ces voies de signalisation intracellulaires est sous la dépendance de l'activité tyrosine kinases des protéines Janus kinases (JAK), Les protéines STAT se rassemblent alors en dimères et migrent dans le noyau où elles stimulent la transcription de gènes cibles spécifiques impliqués dans la synthèse des cytokines pro-inflammatoires. (155) Ex : l'IL-6 a deux voies de signalisation une conventionnelle par contact à son récepteur membranaire et la voie gp130 JAK/ STAT. La gp130 à l'état de dimère recrute les adaptateurs (Jak1, Jak2 et Tyk2) et les facteurs de transcription STAT1 et STAT3 qui se fixent sur la partie intracytoplasmique du gp. Il s'ensuit une phosphorylation puis une dimérisation de STAT 1/3 permettant leur translocation dans le noyau. Les dimères de STAT1/3 se fixent alors sur des séquences d'ADN spécifiques, et vont exercer une régulation de la transcription des gènes cibles de l'IL-6. (155)

Les Jakinibs inhibent une ou plusieurs enzymes (tyrosines kinases) (JAK1, 2, 3) et puisque l'activation des récepteurs des cytokines exprimés par les LT (TCR), les LB (BCR) et les cellules NK dépendent de la phosphorylation des protéines STAT. Il faut choisir le « tinib » qui va inhiber de la façon la plus ciblée possible les isoformes de la voie JAK-STAT utilisées préférentiellement par les cellules de l'immunité dans les maladies auto-immunes. (155)

Ils présentent une efficacité clinique et structurale, et sont indiqués chez des patients non répondeurs (échec thérapeutique) ou intolérants à un CsDMARD, ou au moins un biomédicament anti-TNF ou autre bDMARD ou naïfs de toute biothérapie, avec possibilité de leur décroissance en cas de réponse satisfaisante. Les plus indiqués dans la PR sont le Tofacitinib à une posologie de 5mg 2x/j et le Baricitinib 4 mg 1 x / jr, si > 75 ans / antécédents infectieux 2mg 1x / jr par VO, qui sont des jakinibs non sélectifs. (155)

Leurs effets indésirables sont semblables à ceux des traitements biologiques ; l'augmentation du risque d'infections opportunistes et sévères, une anémie, leucopénie, une réactivité augmentée à la tuberculose et des troubles gastro- intestinaux. (155) Ils sont contre indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, de Tuberculose active, d'infections graves telles qu'une septicémie ou d'infections opportunistes, d'Insuffisance hépatique sévère, de Grossesse et allaitement. (156)

Ils présentent plusieurs avantages tels que la prise orale, leur demi-vie courte, la simplicité de prise (envisageable une fois par jour), leur efficacité et leur coût de production a priori plus faible que celui des biothérapies et leur caractère non immunogène. (156)

Avant l'introduction des Jakinibs il faut rechercher à l'examen clinique tout signe d'infection, ou signes orientant vers une néoplasie et également effectuer des examens complémentaires

(hémogramme, ASAT ALAT , test du Quantiféron , sérologie hépatite B et c , sérologie VIH , bilan lipidique) (156) . L'adaptation de la posologie se fait en fonction du bilan rénale, hépatique, la formule de l'hémogramme (HB, neutrophiles, lymphocytes) et traitements associés. (156) Le suivi clinique et biologique de la tolérance est effectué tous les 3 à 6 mois, en cas d'apparitions d'évènements indésirables la conduite à tenir est mentionné sur les fiches du CRI. (157)

VII.3.7.la chirurgie :

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes actives et évoluées, une intervention chirurgicale est envisagée lorsque la maladie est ancienne et /ou invalidante (échec thérapeutique). Il faut faire attention aux infections suite à la chirurgie surtout si le patient est sous biothérapie ou immunosuppresseur. (158) La chirurgie vise à rétablir une fonction défaillante et à apporter l'indolence. Il faut commencer par une intervention dite « gagnante », c'est-à-dire donnant un résultat favorable chez un patient qui risque d'être opéré à plusieurs reprises. Les synovectomies, les arthroplasties prothétiques voire les arthrodèses sont les interventions les plus communes , pour but de Soulager la douleur, améliorer la mobilité des articulations et stabiliser une articulation endommagée.(159)

VIII. La biothérapie :

VIII.1. Bio-médicament :

Le biomédicament (vaccin, protéines thérapeutiques, Ac monoclonal, hormone), tout médicament dont la substance active est produite ou extraite à partir d'une source biologique (cellule, organisme vivant) différent de la chimiothérapie (synthèse chimique),et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance du procédé de fabrication et son contrôle . C'est une thérapie ciblant spécifiquement l'inflammation et les dysfonctionnements du SI en bloquant ou neutralisant les cytokines et les cellules responsables de la PR. (160)

L'efficacité est supérieure au cDMARD mais plusieurs EI ont été décrits , notamment l'augmentation du risque infectieux surtout si présence de comorbidités car PR présente un risque de surinfection sans la biothérapie, donc il faut éliminer / traiter les comorbidités (infections)avant l'ajout de la biothérapie , ainsi L'association de traitements immunosuppresseurs (CTC) entre eux augmente les risques infectieux (161),des syndromes démyélinisants ont été observé avec les anti TNF (162), des hépatotoxicités ,hypercholestérolémies , cytopénies (163) , hypogammaglobulinémie (164) ,présence de signes d'auto immunité (développement de certains auto-anticorps FAN ou anti-ADN natifs) observés avec les agents anti-TNF (165) . Les réactions cutanées lors de l'injection (érythèmes, démangeaisons, gonflement) disparaissent spontanément avec le temps dans le cas inverse un traitement adéquat est administré d'où la rotation du site d'injection qui est un moyen de prévenir ce type de complication, ces réactions ne mènent pas à la suspension ni l'arrêt du traitement, Il existerait d'autres types de réactions cutanées sévères (ex : syndrome de Stevens-Johnson, éruptions psoriasiformes). (166)

Certaines complications pulmonaires ont été également décrites, pneumopathie interstitielle sous anti-TNF, avec une mortalité élevée. Une attention particulière doit être donnée aux patients âgés, tabagiques, atteints d'une connectivite et/ou lors de pneumopathies préexistantes. En cas de survenue de ce type de complication, il convient de stopper la thérapie et de discuter de l'introduction d'une corticothérapie associée ou non à un autre immunosuppresseur (rituximab). A noter que des cas de fibrose pulmonaire ont également été décrits sous rituximab (RALI : Rituximab Associated Lung Injury).(167)

Complications digestives comme prise de poids , performances digestives observé avec le tocilizumab (168) .La néoplasie et le risque cardio-vasculaire, la PR est un facteur de risque mais plusieurs études montrent que certains agents de la biothérapie auraient un effet neutre, voir protecteur comparé aux traitements conventionnels.(169, 170)

La biothérapie est contre indiqué chez les personnes ayant ces critères ; cancer récent de moins de 5 ans, SEP (sclérose en plaque), tuberculose latente, ulcères cutanés ou plaie, BPCO, insuffisance cardiaque sévère, foyer infectieux. (171)

Avant introduction de toute biothérapie il existe des examens complémentaires afin de dépister une contre-indication à la biothérapie , des examens biologiques et radiologiques visant à chercher les facteurs prédictifs de réponse ou de non-réponse à l'immunothérapie ,et des examens nécessaires à la surveillance d'un patient traité par immunothérapie (examens biologiques et ou radiologiques),cela dépendra aussi de la biothérapie en question , le rhumatisme inflammatoire chronique pour notre cas la PR , et du patient . (171)

L'examen biologique pré-thérapeutique standard à faire ; Hémogramme, VS, CRP , ionogramme sanguin, créatininémie , transaminases ,bilan lipidique (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol , triglycérides) surtout pour le tocilizumab , électrophorèse des protéines sériques , dosage pondéral des Ig (rituximab)AAN, (171) , recherche de foyer infectieux (sérologie hépatite B et C , VIH , tuberculose latente) .

Bilan radiologique et ECG : cliché thoracique de face , panoramique dentaire , RX sinus , mammographie .(171)Il faut également vérifier et mettre à jour les vaccins (l'efficacité vaccinale est meilleure chez les patients ne recevant pas de traitement immunosuppresseur) , et les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés et ne pourront donc pas être effectués chez ceux déjà sous traitement immunosuppresseur. (171)

L'adaptation de posologie dépendra de la molécule, de la voie d'administration (IV – SC), de la réponse du malade, d'effets indésirables observés (hépatiques / hématologique). En cas d'effets indésirables grave (fiches du CRI). (171)

Pour le suivi de la biothérapie il faut réaliser les bilans de suivi ; l'hémogramme, CRP, VS et transaminases (tous les 1 mois), et l'électrophorèse des protéines sériques, dosage pondéral des Ig et bilan lipidique (tous les 3 à 6 mois). (172) Les consultations pluridisciplinaires (1fois par mois) entre le patient et le rhumatologue n'apporte que bénéfice aux patients, ainsi le pharmacien pourrait optimiser le parcours de soin et contribuer au maintien de la qualité de

vie du patient par un accompagnement quasi-quotidien et par de nombreux conseils complémentaires. Toutefois, son rôle primordial restera la délivrance et le suivi des traitements médicamenteux. (173)

VIII.2. Bio-médicament et biosimilaire

D'autres part il existe les biosimilaires qui sont similaires à un biomédicament de référence déjà autorisé. Un biosimilaire a la même composition qualitative et quantitative en PA (principe actif) la même forme pharmaceutique, même posologie et le même schéma d'administration que le médicament de référence. En Europe, ils partagent également la même DCI avec un profil de qualité, sécurité et efficacité identique au médicament biologique de référence. Le biosimilaire n'est pas un générique, en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire. (160)

Il est possible de remplacer à tout moment le médicament biologique de référence par un biosimilaire : c'est l'interchangeabilité. Elle induit la même obligation d'information du patient ou de traçabilité que pour les médicaments biologiques de référence mais aucune obligation supplémentaire. Si le patient présente un échec ou une hypersensibilité à la molécule référence on ne peut pas lui prescrire un biosimilaire. (174)

Les médicaments biologiques ont un certain degré de variabilité sur leur développement, même entre les différents lots d'un même produit, en se basant rien que sur le critère de variabilité, on constate que les médicaments de référence d'aujourd'hui sont déjà des biosimilaires d'eux-mêmes. (175)

On peut trouver des différences au niveau des modifications post-traductionnelles (notamment de glycosylation), de l'activité biologique ou de l'immunogénicité. (175) La protéine une fois synthétisée, même si la séquence d'acides aminés est la même, elle subit des glycosylations diverses non identiques et non reproductibles d'une protéine à l'autre. Ces modifications peuvent conférer une structure tridimensionnelle légèrement différente entre chaque protéine. De nombreuses méthodes d'analyse physicochimiques et biologiques sont nécessaires pour évaluer et vérifier chaque lot du médicament produit qui doit répondre à des normes de qualité prédéfinies. (174)

QUELLES DIFFÉRENCES ENTRE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES ?		
	Principe actif issu de la synthèse chimique	Principe actif issu de la biotechnologie
Molécule	Taille et structure simples Poids moléculaire faible	Structure complexe, taille importante Poids moléculaire élevé
Production	Synthèse chimique	Synthèse par biotechnologie
Concept	Concept de bioéquivalence = générique	Concept de similarité biologique et clinique = biosimilaire
Circuit réglementaire	Dossier simplifié, guidelines simplifiées	Dossier d'enregistrement des biosimilaires, moins important que le médicament biologique de référence, mais contenant des études cliniques
Dossier	Études de biodisponibilité = bioéquivalence	Études cliniques de non-infériorité vs la référence
Temps de développement	2 à 3 ans	7 à 8 ans
Coût de développement estimé	Environ 2 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros

Tableau 08 : différence entre médicament biosimilaire et générique : (160)

Il faut faire attention à l'immunogénicité du biomédicament, car certains facteurs relatifs au patient et sa maladie (âge, génétique, traitement associés) ou au produit (excipients impures) influencent la réponse au traitement et peuvent engendrer une réponse immune. Le biomédicament à un PM (poids moléculaire) élevé, facilement reconnu par le SI et peut provoquer une réaction immunitaire avec production d'Ac chez le patient receveur. (174)

Les avantages que présentent le biosimilaire sont la disponibilité des biosimilaires qui permet de diversifier les offres, d'éviter les ruptures de stock, et d'induire une baisse des prix des médicaments biologiques tout en garantissant la sécurité et la qualité des traitements. En effet, un biosimilaire arrive sur le marché avec un prix négocié (de 20 à 30 %) plus bas que celui du bio médicament de référence (ex : l'Humira 2 seringues préremplies 40mg coutent 653,27 euro tandis que le biosimilaire 496,68 euro) .(167)

VIII.3. Production des médicaments biologiques :

La production des médicaments biologiques et biosimilaires est très complexe due à la difficulté de la caractérisation complète de la molécule, la maîtrise du procédé industriel et sa reproductibilité à grande échelle. (176)

Le PA est fabriqué par un organisme vivant (cellules végétales / animales) au moyen d'un ADN cible, ce dernier est inséré dans un vecteur qui est ensuite transféré dans une cellule hôte. Les cellules hôtes sont alors mises en culture au sein d'un bioréacteur et produisent la biothérapie. De multiples étapes de purification se succèdent afin d'obtenir le médicament final. (177) Cet organisme vivant présente naturellement des variations, ex : un Ac-monoclonal qui possède des milliers d'isoformes, de ce fait la variabilité dans la production est inévitable (deux lots ne sont pas identiques même lorsque le procédé industriel est identique. Dès lors, la création d'une copie exacte est impossible. On parle de médicament bioéquivalent lorsqu'un médicament biosimilaire est produit par un fournisseur unique selon un seul procédé de fabrication et commercialisé sous plusieurs noms de spécialités. (176)

Le procédé de fabrication comporte plusieurs étapes complexes, et chacune de ces étapes peut être source de variabilité sur le produit final : choix de la lignée cellulaire, choix des milieux de culture, la fermentation (phase de production du PA (protéine d'intérêt)), purification (séparation de la protéine d'intérêt du reste de la cellule, une étape de centrifugation ou de filtration est nécessaire avant la purification), mise en forme pharmaceutique (l'excipient et le conditionnement doivent pas dénaturer le PA). (178)

Le développement il dure 13,5 ans pour le biomédicament et 7 à 8 ans pour le biosimilaire, avec un investissement moindre pour le biosimilaire (d'où le moindre coût). (176)

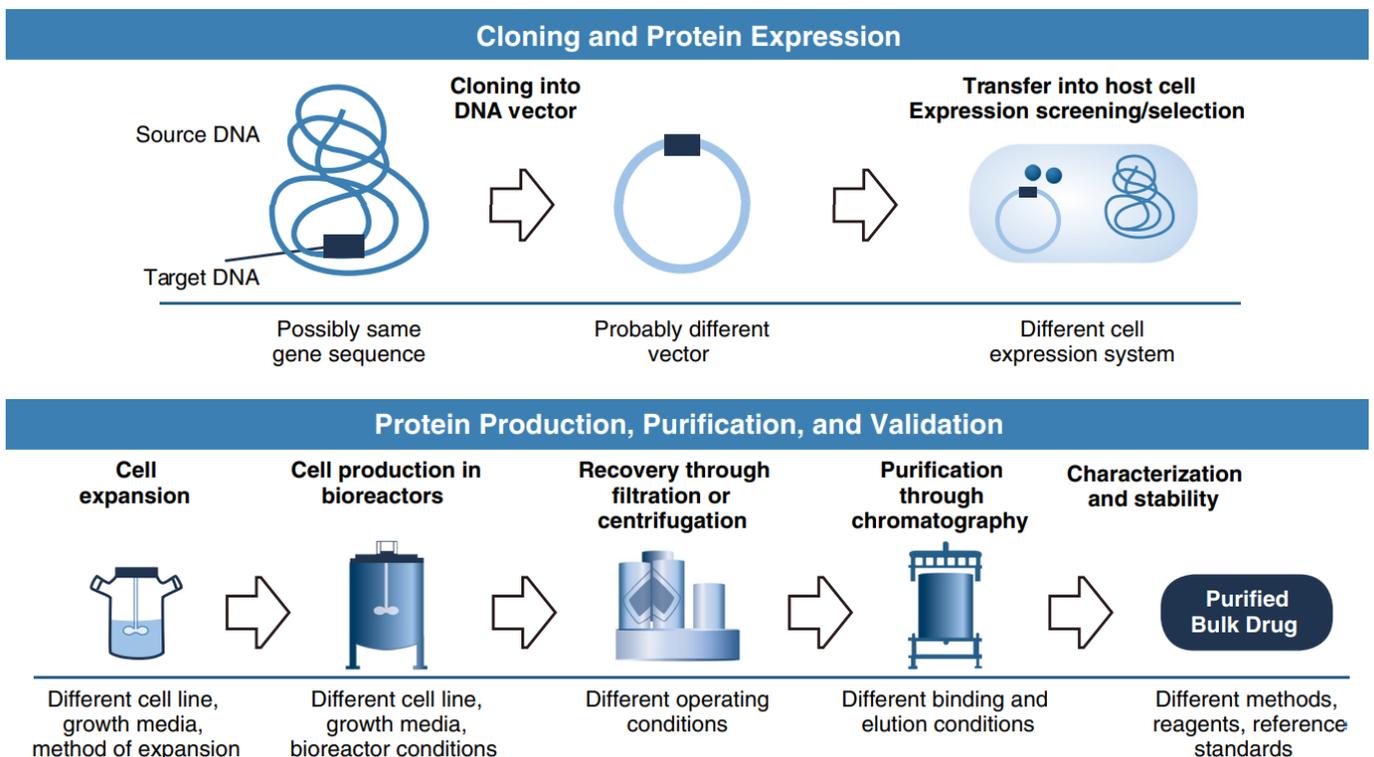


Figure 15 : Les étapes du processus de fabrication : clonage, sélection, expansion et culture de la lignée cellulaire, isolation, purification et caractérisation de la substance active. Ces étapes peuvent varier entre les laboratoires producteurs, conduisant aux différences entre biosimilaires et avec le médicament de référence. (160)

Pour développer un biosimilaire, des marges d'équivalence ont été définies, représentant la plus grande différence d'efficacité n'impactant pas la pratique clinique. Ces différences correspondent à celles qui sont acceptées entre deux lots du médicament de référence. La marge de variabilité du biosimilaire se situe donc dans la marge de variabilité du produit de référence. (175)

Pour être mis sur le marché le biosimilaire doit obtenir une approbation qui garantit la comparabilité et l'équivalence du biosimilaire avec le médicament de référence au niveau de la qualité, de la sécurité et de l'immunogénicité via des essais cliniques (qualité- sécurité- efficacité). (177)

VIII.4. Les biothérapies utilisées dans la PR ;

Inhibiteurs de cytokines			Blocage de costimulation et déplétion en LB	
Anti-TNF alpha	Anti -IL-1	Anti-IL-6	Inhibiteur LT	Inhibiteur LB
Infliximab Etanercept Golimumab Certolizumab	Anakinra	Tocilizumab Sarilumab	Abatacept	Rituximab

Tableau 09 : Les différentes biothérapies.

VIII.4.1. Les ANTI -TNF alpha :

Le TNF-alpha est une cytokine exprimée au niveau transmembranaire et qui suite à un clivage par une enzyme elle devient soluble. Le TNF-alpha à deux récepteurs : le type 1 ubiquitaire, le type 2 au niveau des cellules immunitaires et endothéliales. L'importance et le rôle du TNF alpha dans la PR ont été décrit précédemment. A travers ces nombreux effets biologiques, cette molécule est susceptible de jouer un rôle dans de nombreux processus tels que la douleur, la fièvre, la surveillance anti-infectieuse et antitumorale, l'hématopoïèse et l'apoptose.

Les anti-TNF alpha agissent par l'inhibition thérapeutique du TNF par des Ac monoclonaux qui se fixent au TNF-alpha ou à son récepteur soluble, leur efficacité est obtenue au bout de 12 SA de traitement, une interruption devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 24 SA. (170)

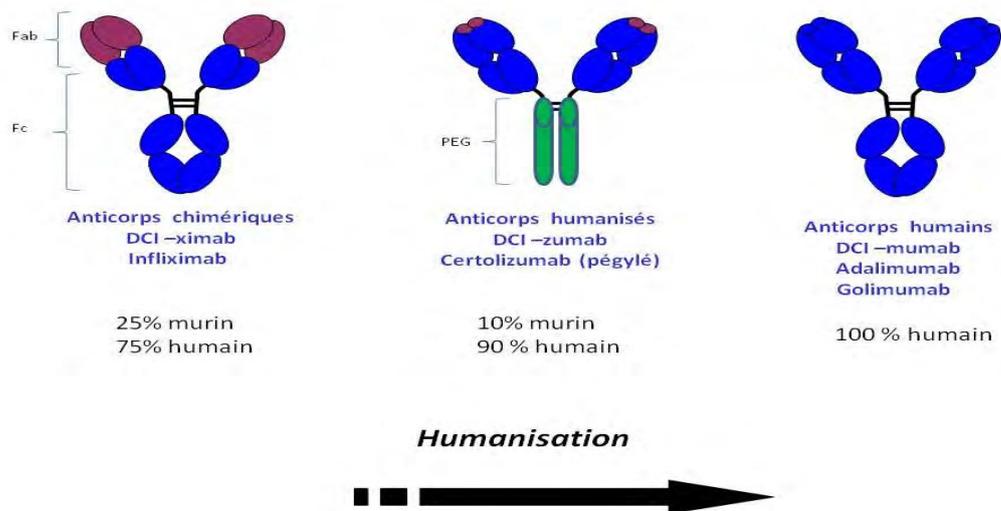


Figure 16 : L'humanisation de l'Ac anti-TNF alpha (179)

De nombreux EI sont décrits sous cette classe thérapeutique, notamment les infections bactériennes, les infections respiratoires hautes, des réactivations de tuberculose, hépatites, syndromes démyélinisants, tumeurs solides et lymphomes, réactions au site d'injection, anémie, leucopénie thrombocytopénie, dépression, insomnie. (164)

Les Anti-TNF alpha sont contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, tuberculose active, infections graves telles qu'une septicémie, infections opportunistes, insuffisance cardiaque modérée à sévère, abcès, grossesse, allaitement, vaccin vivant. (164)

Avant l'introduction d'un Anti-TNF il faut rechercher systématiquement la présence d'infections sévères et chroniques, une tuberculose latente, cancer, BPCO, sclérose en plaque, neuropathie démyélinisante, affections auto-immune, vaccination récente avec vaccin vivant (BCG), grossesse / désir de grossesse, fièvre, adénopathies, signe d'insuffisance cardiaque. (Proposer la mise à jour des vaccins inactivés) (180)

Les examens préthérapeutiques à réaliser sont l'hémogramme, l'électrophorèse des protéines sériques, transaminases, Radiographie du thorax, test in vitro quantiféron ou intradermoréaction à la tuberculine 5 UI, sérologies hépatites B et C, sérologie VIH, ACAN, dépistage des facteurs de risque de néoplasie. (180)

Le suivi des Anti-Tnf se fait par la surveillance radiographique et clinique chaque mois, et une surveillance biologique (hémogramme, ASAT/ALAT, VS et CRP) chaque 3 mois.

En présence de signes cliniques d'auto-immunité (lupus (ACAN)) le traitement devra être interrompu. Un examen cutané est recommandé pour évaluer le risque de lymphome / cancer. (180)

Inhibition de l'action du TNF

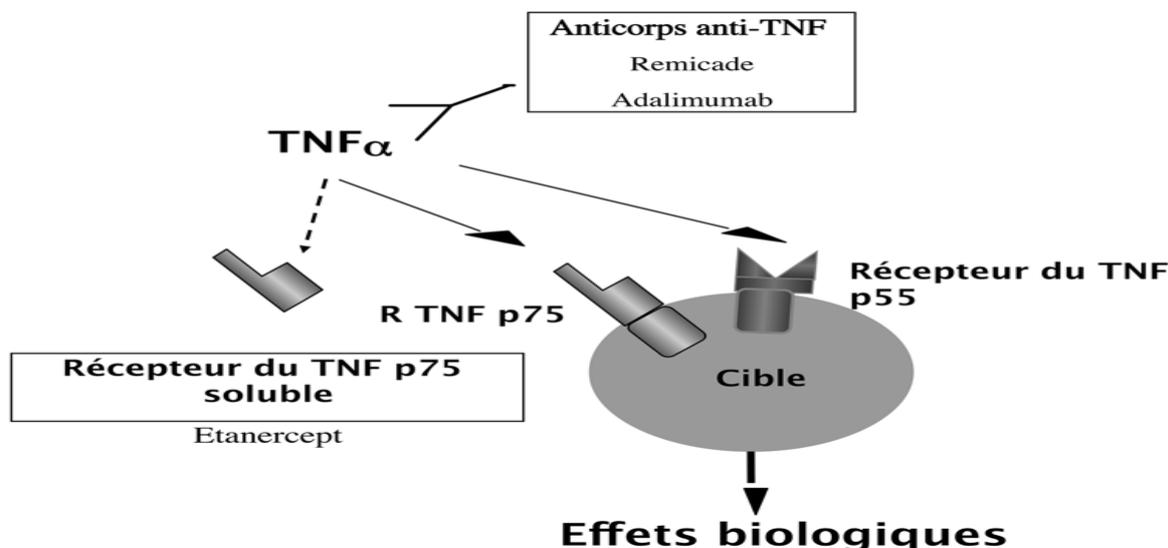


Figure 17 : Inhibition thérapeutique du TNF : elle est obtenue avec des anticorps monoclonaux comme le remicade et l'adalimumab, qui se fixent au TNF ou avec un récepteur soluble l'etanercept qui se lie au TNF. (181)

VIII.4.1.1. L'Infliximab :

L'infliximab est un Ac monoclonal chimérique (souris / homme), administré à une posologie de 3 – 5mg /kg en perfusion à S0 , S2 puis S6 puis toutes les 8 SA , en cas d'inefficacité 5mg/kg/6 SA , (Dose max à 7,5 mg/kg/perfusion) en Perfusion IV en 2h . (182)

Il est prescrit en association au MTX dans les PR sévères, l'association au léflunomide est déconseillé car il y'aurait une majoration d'EI (éruptions cutanées, vascularites) . L'infliximab présente une efficacité clinique et structurale, il agit en se liant avec une affinité et spécificité élevée au TNF alpha, et inhibe par conséquent la liaison du TNF-alpha à ses récepteurs, cette molécule est capable d'inverser une PR destructive à une forme minimale. (182)

Le risque cardiovasculaire sous Infliximab est plutôt réduit , pendant le traitement à long terme, deux types de réactions suite à l'injection ont été décrites ; les réactions aiguës dans les 24 h (20 % : prurit, flush, urticaire) qui se traitent par une diminution de la vitesse de perfusion, en général, cette manifestation aiguë tend à ne pas se reproduire et les réactions retardées dans les 3 à 14 jours (2,5 % : rash, prurit, œdème facial, fièvre, arthromyalgie, syndrome sec), qui peuvent être diminuées par l'administration de paracétamol, d'un antihistaminique ou de stéroïdes selon la gravité de l'atteinte. (183)

VIII.4.1.2. Etanercept :

L'étanercept est une protéine de fusion (conjugaison entre un récepteur soluble de TNF-alpha et un Fc d'IgG) administrée à une posologie de 25 mg x 2/sem ou 50 mg x 1/sem en SC, l'association au méthotrexate / SLZ est très intéressante et présente une efficacité clinique et structurale ainsi qu'une réponse rapide avec le SLZ, n'empêche son association à l'anakinra n'est pas recommandée (réactions cutanées et neutropénies) . (184)

Son efficacité est observée dès la fin de la 2^{ème} SA, et augmente jusqu'au 3^{ème} mois et se maintient par la suite, une efficacité radiographique très intéressante avec diminution du nombre d'érosions. (184)

L'étanercept Imité l'action de récepteur soluble du TNF-alpha et inhibe l'activité du TNF alpha et de la lymphotoxine (TNF-Beta), bloquant ainsi la cascade inflammatoire. (184)

Différents EI sont observés tels que les réactions au site d'injection (douleur, gonflement, démangeaisons, et saignements au site d'injection) , fièvre , les infections respiratoires hautes, les bronchites, les infections cutanées , réactions allergiques, le développement d'auto-Ac. (184)

VIII.4.1.3. Adalimumab :

L'adalimumab est une IgG1 monoclonale 100% humanisée, administrée à une posologie de 40mg/15j en SC, en association au MTX. Si utilisée en monothérapie /ou diminution de la réponse thérapeutique la dose est augmentée à 40 mg/sem en SC. (185)

L'adalimumab inhibe la liaison du TNF- α et provoque la lyse des cellules qui expriment le TNF- α sur leur surface (Macrophages, monocytes). C'est une molécule ayant une efficacité clinique et structurale et indiquée chez les patients qui ne sont pas bien contrôlés par les cDMARD. (185)

Plusieurs EI ont été signalés sous cette molécules, tels que les Infections (rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques. Elle affecte le SI et les défenses du corps contre les infections et le cancer, infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (lymphome hépatosplénique à LT), effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères (pancytopénies, anémie médullaire, démyélinisation centrale et périphérique et lupus, syndrome de Stevens-Johnson). (185)

VIII.4.1.4. Golimumab (186):

Le golimumab est un Ac monoclonal de type IgG 100% humanisé peut se lier aux deux formes du récepteur du TNF (transmembranaire et soluble) , son indication et efficacité dans la PR est identique à l'Adalimumab. Son association au MTX en IV semble être bénéfique sur le long

terme.(186) Administré sous forme d'injection SC à 50 mg / mois , avec possibilité d'augmenter cette posologie à 100mg/mois. (186)

Il présente une affinité et spécificité élevée pour le TNF α humain et neutralise efficacement la bio-activité du TNF α . (186) Les EI sont semblables que pour l'adalimumab avec dans certains cas des réactivations de la tuberculose latente , le golimumab est contre indiqué en cas d'injection d'un vaccin vivant et est déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante (contraception efficace). (186)

VIII.4.1.5. Certolizumab -pegol (CP) :

Il s'agit d'une conjugaison entre un fragment d'Ig humanisée recombinante ciblant le TNF- α et une molécule de polyéthylène glycol (PEG) (Ac monoclonal : fragment fab + PEG), indiquée en cas de PR modérée à sévère en association au MTX / en monothérapie chez les patients intolérants au MTX. (187)

La dose initiale est à 400mg soit 2 injections le même jour, ces injections seront répétées à la 2 SA et à la 4 SA. Les doses d'entretien de 200mg se feront tous les 15 jours soit l'équivalent de la demi-vie d'élimination du produit. (187)

Le CP se lie avec une haute affinité et neutralise le TNF-alpha, pénètre de préférence et de manière persistante dans les tissus enflammés par rapport aux tissus non enflammés dans une plus grande mesure que l'adalimumab ou l'infliximab. Il améliore l'ACR50, la qualité de vie du malade et réduit probablement les lésions articulaires observées à la radiographie. CP 400 mg en monothérapie toutes les 4 SA a réduit efficacement les signes et les symptômes de la PR active chez les patients ayant précédemment échoué au Dmards. (188)

L'infection était l'événement indésirable le plus fréquemment observé dans les essais cliniques (Pneumocystoses, œsophagite fongique, tuberculoses , hépatite B) .Le CP est associé à la production d'auto-anticorps (antinucléaires (ANA) et anti-ADN double brin (anti-ADNdb) ,des troubles épileptiques, des névrites et une neuropathie périphérique , des cas d'insuffisance cardiaque et d'aggravation de l'insuffisance cardiaque légère ont été rapportés avec la CP ,une pancytopenie, une anémie aplasique, la leucopénie et la thrombocytopénie ont été rarement rapportées. (189)

VIII.4.2. Rituximab :

Le Rituximab est un Ac monoclonal chimérique associant les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Il est administré à une posologie de 2 perfusions de 1000 mg en IV à 14 jours d'intervalle, qui assurent un effet prolongé, l'association au MTX est conseillée avec une efficacité obtenue en 16 SA, Les perfusions sont précédées de l'administration de 100 mg IV de Méthylprednisolone

pour diminuer la survenue de réactions aiguës à la perfusion et pour une réponse plus rapide (8SA). (187)

Le rituximab agit en se liant par le fragment Fab à l'antigène CD20 présents sur les cellules B (pré-B et B matures) normales et malignes (auto-réactives) mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques , cette liaison active le fragment Fc qui génère des fonctions entraînant la lyse des LB par mécanisme de cytotoxicité induisant une déplétion profonde en Lb durant 6 à 12 mois suivie d'une réapparition tardive de LB naïve , ce qui engendre la modification du répertoire des cellules B avec disparition des populations auto-réactives , c'est pourquoi chez certains il y'a des rémissions prolongées voir des guérisons .Il semble également que le rituximab ait une spécificité d'action sur les cellules B auto-réactives comme le suggère l'absence de modification majeure des taux d'anticorps dirigés contre le pneumocoque et les antigènes de la toxine tétanique. (187) (188)

Les EI selon le RCP sont des réactions aiguës liées à la perfusion (frissons, fièvre, nausées, urticaire, hypotension) en lien avec la lyse des cellules B, événement cardiovasculaire, infections, modification de la FNS. (190) Il est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants ou aux protéines murines , d'Infections sévères ou évolutives et est déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante (contraception efficace > 12 mois) .(190)

Pour le suivi de la molécule des bilans sont réalisés notamment l'hémogramme le dosage des IgG (évaluer le risque infectieux), comptage des LB circulant, phénotypage, CRP , VS , DAS 28 , recherche de MEA . (188)

VIII.4.3. Anti-IL6 (Tocilizumab) :

Le Tocilizumab est un Ac monoclonal humanisé recombinant qui agit comme un antagoniste des récepteurs de l' IL-6.(191) Il est Indiqué chez les patients à PR active modérée/sévère (débutante / évolutive) ,chez les patients présentant un échec ou intolérance à un cDMARD et Anti-TNF alpha . Il peut être administré en monothérapie chez les patients intolérants au méthotrexate et permet l'amélioration d'activité de la maladie et des Lésions structurales des articulations, à une posologie de 8mg/kg en iv / Sc toutes les 4 SA , son association au MTX est très efficace selon les scores DAS 28 avec diminution d'activité de la maladie clinique et radiographique et normalisation de taux de CRP .(191)

Le Tocilizumab agit en inhibant de manière compétitive la liaison de l'IL-6 à ses récepteurs. IL-6 joue également un rôle important dans la différenciation des cellules T (Th1, Th2 et Th17) et la formation des cellules Treg et différenciation des LB. Le TCZ peut traiter la PR en assurant l'équilibre Th1 / Treg, mais le mécanisme par lequel TCZ est impliqué dans le traitement de la PR n'est pas entièrement compris. (191)

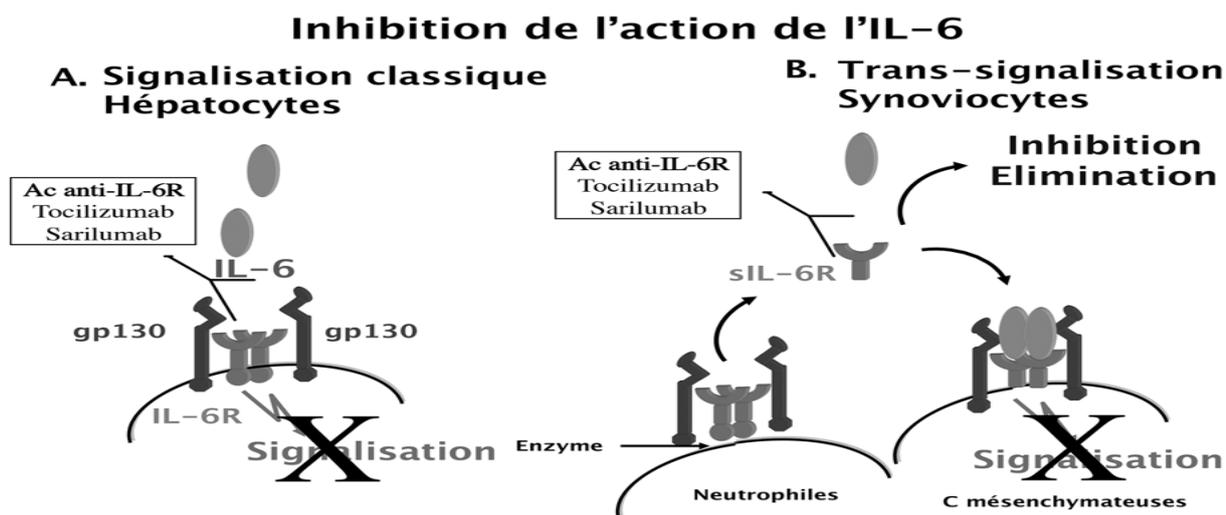


Figure 18 : Inhibition thérapeutique de l'IL-6 : Les anticorps monoclonaux anti-IL-6 récepteur tocilizumab et sarilumab agissent à la fois sur le récepteur membranaire à gauche et le récepteur soluble, à droite. (181)

Les EI sous tocilizumab sont ; la potentialisation du risque infectieux (pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne), des événements indésirables associés à la perfusion, trouble lipidique avec notamment une élévation du taux de cholestérol, l'augmentation des transaminases hépatiques ALAT, des céphalées, l'hypertension. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients, d'infections sévères ou actives (Non recommandé chez la femme enceinte ou allaitante). (191)

Le suivi est effectué chaque 3 mois avec une analyse de l'hémogramme, des enzymes hépatiques et du bilan lipidique, il conviendra également d'identifier tout signe d'infection, de rechercher une sérologie aux hépatites, à la tuberculose ou au VIH, et de réaliser un bilan cardiaque, le DAS 28 doit réduire d'au moins 0,6 à la 12 SA 12 sinon non recommandé. (183)

VIII.4.4. Abatacept :

L'Abatacept est une protéine de fusion entre le domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique (CTLA-4) lié au LT et une partie du fragment constant (Fc) modifiée d'anticorps (IgG1), administrée à une posologie de 10mg/kg IV à J1, J15, J30, puis une fois par mois (192) et indiquée lors d'une réponse insuffisante à un anti-TNF, avec réponse thérapeutique clinique qui se maintient à deux ans de traitement. (193) Une étude a prouvé que l'abatacept était capable de ralentir la détérioration structurale chez des patients ayant une réponse insuffisante au MTX, avec un maintien à trois ans de ce résultat. (187)

Selon la FDA son association aux Anti-TNF n'apporte aucun bénéfice en terme d'efficacité et causerait un risque majeur de développer des infections graves, et l'association à l'Abatacept est contre indiqué. N'empêche son association au MTX serait efficace sur le plan clinique et radiographique. (187)

L'abatacept permet de moduler l'activité de ces LT en agissant sur la costimulation et freine ainsi la prolifération de ces cellules et la synthèse de cytokines pro- inflammatoires. Récemment il a été décrit qu'il aurait probablement une action sur les LB en augmentant leur capacité à inhiber la prolifération des LT, avec augmentation des LT régulateurs et à exprimer fortement le CD125 qui augmente leur capacité régulatrice avec production du TGF-Béta . (194)

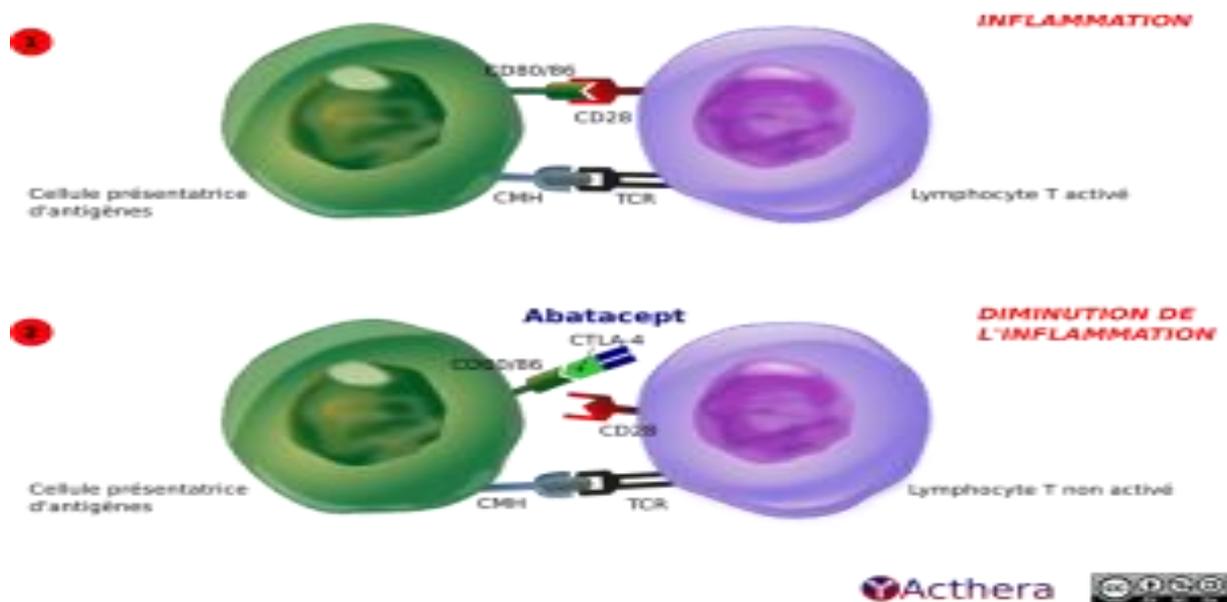


Figure 19 : mécanisme d'action abatacept(195)

Les effets indésirables ayant été décrits sont principalement des céphalées, nausées, diarrhées, infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, des sensations vertigineuses, diarrhée, rashes, toux et HTA, l'incidence des réactions cutanées est de 2 %. Le traitement est contre indiqué en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'un des excipient, infections sévères et incontrôlées, et n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante. (183)

Le suivi est clinique, radiographique et biologique (syndrome inflammatoire, infections ...), le DAS28 doit diminuer de 0,6 SA 16, et 1,2 SA 24 , chez la femme en age de procréer il faut prescrire une contraception lors de l'arrêt du traitement pendant 14 SA (demie de vie du médicament longue 13 jr). (196)

VIII.4.5. Anti-IL1 (Anakinra) :

L'IL-1 est une cytokine pro inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans

l'inflammation synoviale. L'IL-1 est présente dans le plasma et dans le liquide synovial des malades atteints de PR et une corrélation a été rapportée entre ses concentrations plasmatiques et l'activité de la maladie.

L'Anakinra est le seul anti-IL-1 qui a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la PR, il est utilisé en association avec le MTX (192) Il s'agit d'une protéine recombinante de l'antagoniste endogène du récepteur de l'IL-1 (Il-1 Ra), administré à une posologie de 100mg/j en SC . Son association à l'étanercept est contre indiqué , mais avec le MTX présente un profil de sécurité favorable , avec un bénéfice clinique significativement plus important que le MTX seul (192)

L'Anakinra agit En inhibant de façon compétitive l'IL1-Ra, et donc s'oppose aux effets de l'IL-1. (192) On observe une amélioration clinique en 16 SA et un ralentissement de la progression radiographique, elle présente une efficacité modérée inférieure aux Anti-Tnf donc non utilisé en cas d'échec aux ANTI – TNF mais en cas d'intolérance à ces derniers (non recommande chez PR débutante) . (192)

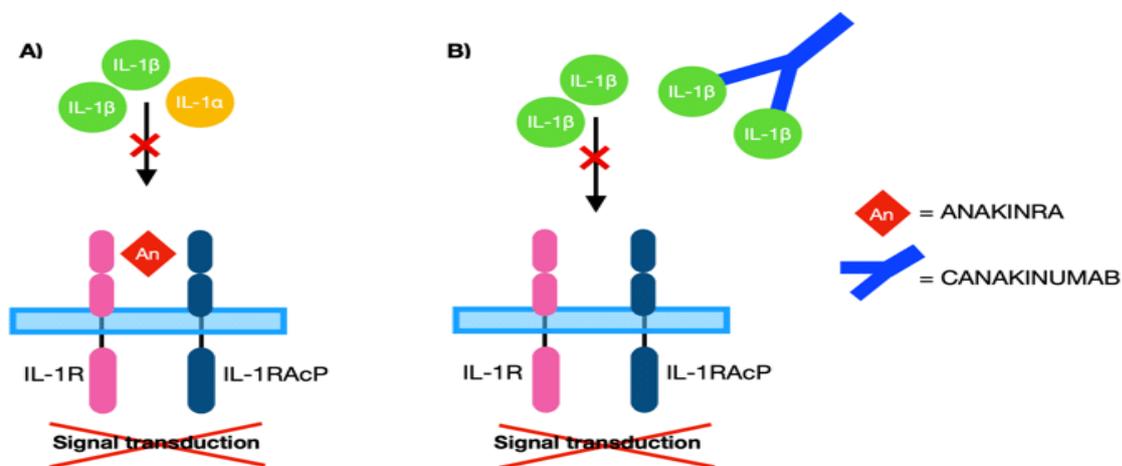


Figure 20 : mécanisme d'action anakinra (197)

Les effets indésirables majoritairement décrits sont des réaction cutanées érythémateuses au site d'injection 70% des cas, risque accru d'infections bactériennes sévères, mais il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de tuberculose, ni d'infections opportunistes. L'Anakinra est contre indiqué en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'excipient, ou aux protéines d'Escherichia coli , et en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).(198)

Partie pratique :

I. L'étude :

I.1. Objectif principal :

Comparaison entre la réponse thérapeutique sous traitements de fond classique (cDMARD) et sous biothérapie (bDMARD) : efficacité et tolérance.

I.2. Objectifs secondaires :

Évaluation de la réponse thérapeutique sous Actemra, Humira et Enbrel ; efficacité et tolérance. Rechercher un éventuel lien entre la tolérance des biothérapies et leur fabrication.

I.3. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective portant sur des patients suivis pour PR. Elle est divisée en deux parties ; la première une collecte et interprétation de données cliniques, biologiques et thérapeutiques, et une deuxième le suivi mensuel de patients PR sous biothérapie durant l'année 2023.

I.4. Lieu et période de l'étude :

Ce travail couvre une période de 13 ans (2010 – 2023), et est réalisé au niveau de l'unité d'immunologie hospitalo-universitaire (UHU) Hassiba Ben-Bouali Blida en collaboration avec le service de Rééducation fonctionnelle du CHU de Frantz Fanon Blida.

II. Patients et méthodes :

II.1. Population étudiée :

Population d'intérêt	Nombres de patients
Patients PR	n=1866
Patients sous cDMARD	n=71
Patients sous bDMARD	n=75

Tableau 10 : répartition de la population d'intérêt

II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Ont été inclus tous les patients diagnostiqués PR selon les critères d'ACR-EULAR 2010.(95)

Ont été inclus tous les Patients PR > 18 ans.

Ont été exclus les dossiers avec des données manquantes.

II.3. Données caractéristiques des patients :

II.3.1. Répartition selon l'Age :

La majorité des patients sont compris dans la tranche d'âge (35-55) ans avec un âge moyen de $49,30 \pm 13,42$ ans. L'âge moyen des patients sous traitement classique est de $48,36 \pm 11,96$ et l'âge moyen des patients sous biothérapies est de $50,1 \pm 10,65$. De 25 à 55 ans on constate une nette prédominance féminine, tandis qu'au déla de 55 ans c'est majoritairement des hommes.

Âge \ %	<25	25-35	35-55	55-70	>70
PR	2,8	11,52	51,5	27,49	6,32
PR H	13,2	7,9	14,65	24	23,7
PR F	86,79	92	85,3	75,82	76,27
BDMARD	1,33	9,33	48	33,33	1,33
bDMARD H	100	0	5,55	20	100
bDMARD F	0	100	94,4	80	0
cDMARD	0	12,67	50,7	30,98	1,4
cDMARD H	0	0	13,88	27,27	0
cDMARD F	0	100	86,11	72,72	100

Tableau 11 : répartition des patients PR selon l'âge

II.3.2. Répartition selon le Sexe :

La population étudiée est à prédominance féminine à 83% avec un sexe ratio est de 0,2.

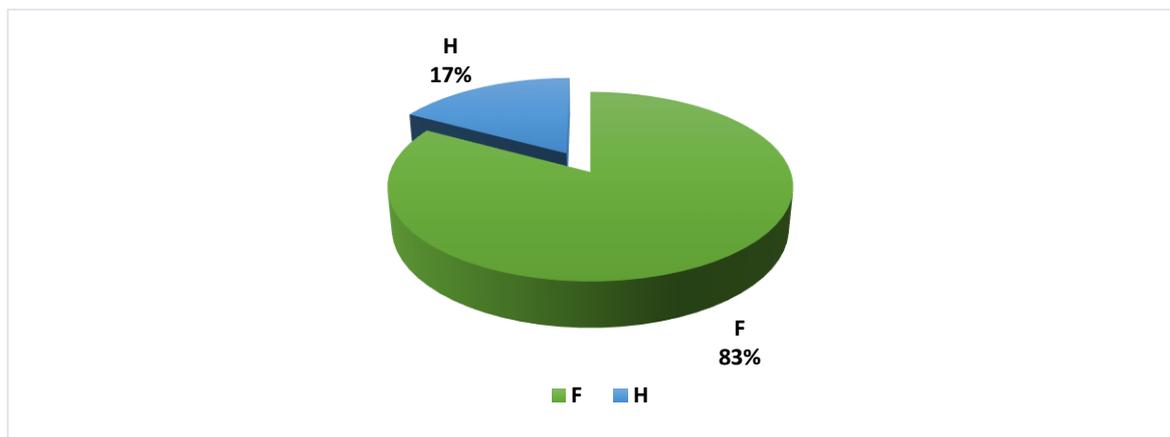


Figure 21 : répartition des patients PR selon le sexe

II.4. Analyse et recueil de données :

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

Analyse statistique :

- 1^{ère} étape : Tous les renseignements cliniques, biologiques et thérapeutiques collectés à partir des registres et lors du suivi de la biothérapie ont été transposés sur un tableau EXCEL.
- 2^{ème} étape : Les variables continues ont été décrites en termes de Moyenne \pm écart-type lorsque la distribution suivait d'une loi normale et des médianes pour les variables de distribution asymétrique, le logiciel Excel et Graph pad ont été utilisé pour tous les calculs statistiques. Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de %.
- Les graphes ont été effectués à l'aide des logiciels Excel et Graph pad.

II.5. Méthodes :

II.5.1. Bilan inflammatoire et bilan immunologique :

Le dosage de la VS, CRP, FR et ACPA. (Annexe 1)

II.5.2. Application de la biothérapie :

Lors d'une première cure un bilan pré-thérapeutique est effectué, (Annexe 3) un autre bilan est réalisé 24-48 h avant de recevoir la cure (Hémogramme, VS, CRP, TG, CT, Créatinine, Urée), afin de vérifier que le patient ne présente aucune intolérance suite à la cure précédente. On mesure la pression artérielle, T°, Pouls, Poids du patient et on observe l'état général du patient.

-Matériel : flacon d'Actemra à T° ambiante, deux poches de solution Na cl 0,9 % de 100 ml pour la dilution et l'entretien, des seringues et aiguilles, tubulures, cathéters, robinet à 3 voies, dispositif régulant la vitesse de perfusion, compresses, gants et alcool.

-Méthode : On prépare une dilution en prélevant à l'aide d'une seringue la dose prescrite à partir du flacon d'Actemra (le reste devra être jeté), on retire de la poche d'Na cl un volume correspondant au même volume d'Actemra à injecter puis on rajoute le volume d'Actemra prélevé dans la poche d'Na cl, on retourne délicatement la poche afin d'homogénéiser. A la fin on fait un rinçage à l'aide de 100 ml d'Na cl.

-Durée et vitesse de perfusion : 100 ml/h

-Surveillance (toutes les 20 – 30 min) : pression artérielle, T°, signes d'intolérance, réactions allergiques, en cas d'apparition allergique la perfusion est stoppée et un traitement approprié devra être administré (3^{ème} voie du robinet).

III. Résultats de l'étude :

III.1. Évaluation globale de la maladie avant le début d'une thérapie :

III.1.1. Ancienneté :

La majorité des patients ont une PR diagnostiquée il y'a 5 à 10 ans (889 %), avec une durée moyenne de diagnostic de 9 ans.

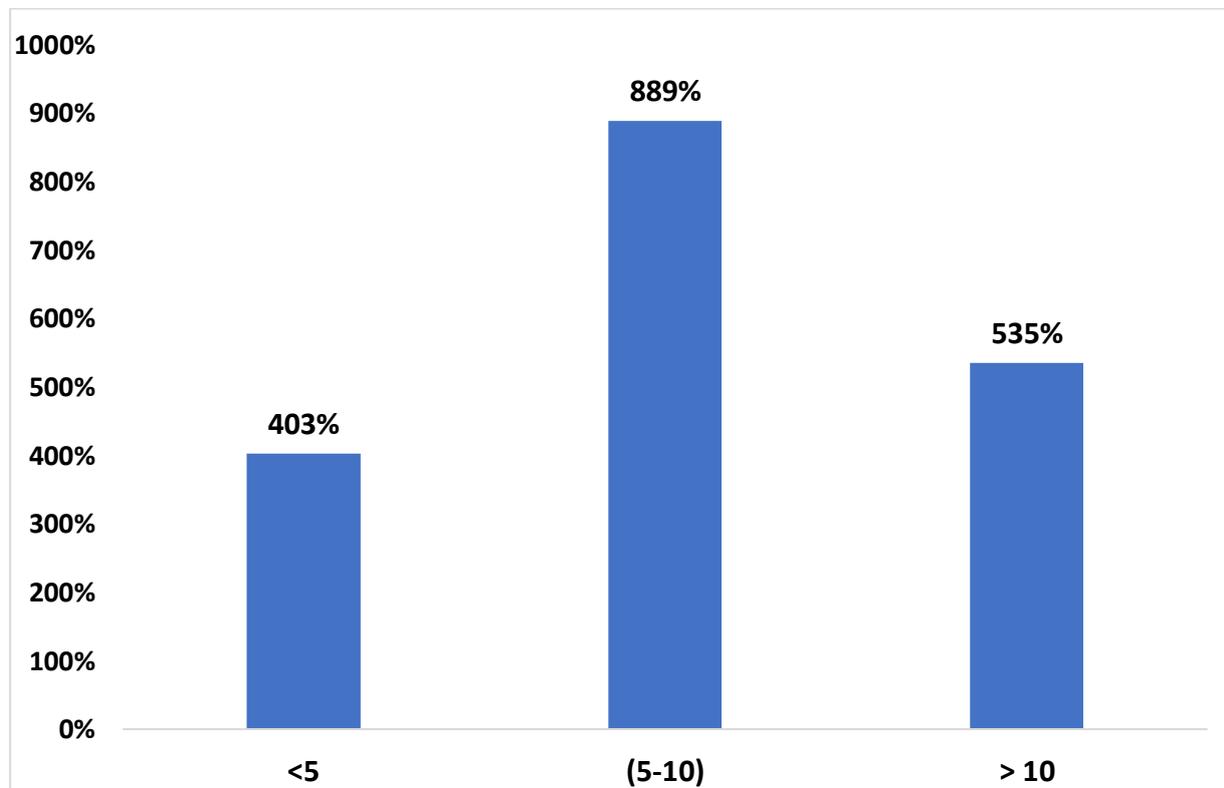


Figure 22 : Répartition des malades selon l'ancienneté de dg de la PR

III.1.2. Bilan inflammatoire et bilan immunologique :

66,7% des patients présentent une VS élevée et CRP Positive, 66 % présentent des FR et 77 % des ACPA, avec 91% des patients qui ont une sérologie rhumatoïde positive.

%	Positif /élevée (VS)	Négatif
VS	76	23
CRP	51	48
VS et CRP	66,7	33,3
FR	66	33
ACPA	77	22
FR et ACPA	91	9

Tableau 12 : Répartition des patients selon la VS, CRP, FR et ACPA

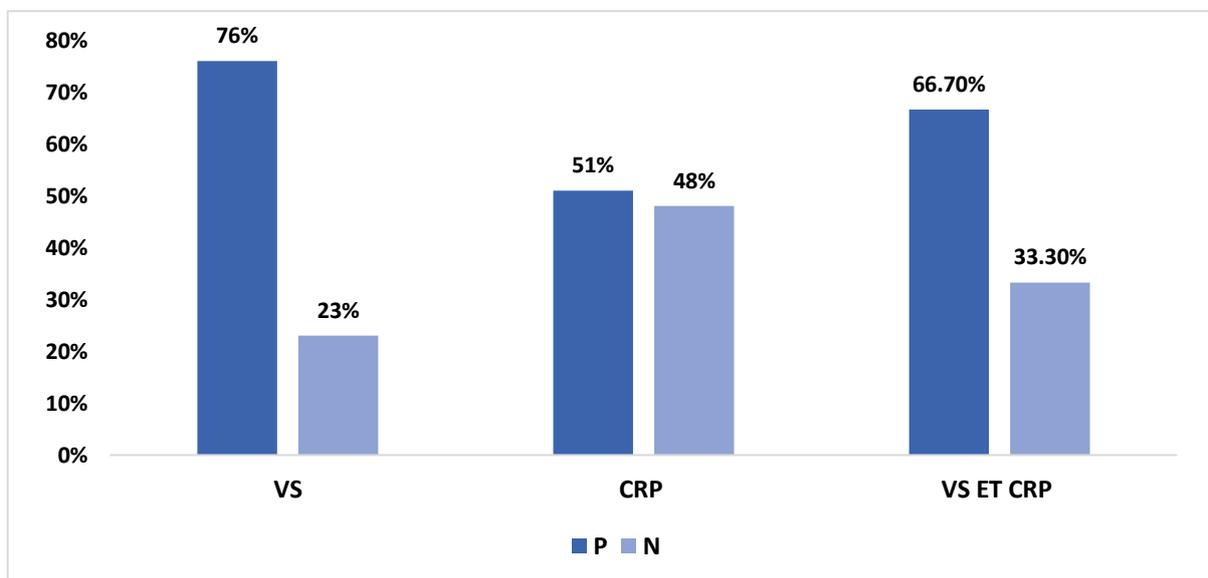


Figure 23 : répartition selon la VS et CRP

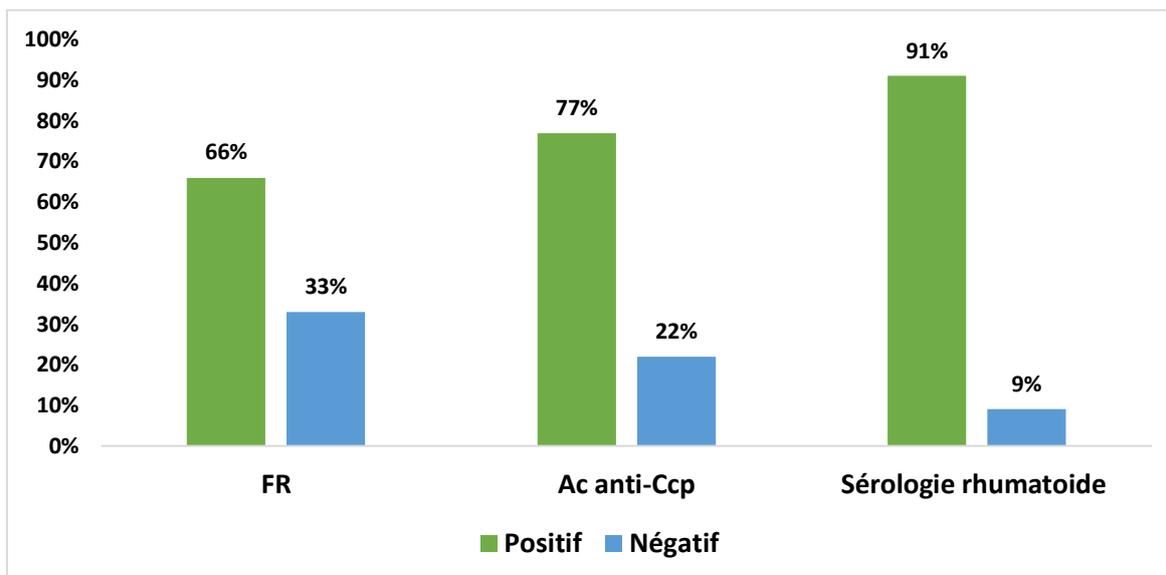


Figure 24 : répartition des patients PR selon les FR et Anti-ccp

III.1.3. Le score DAS28-VS :

La moyenne du DAS28-VS avant l'administration d'un traitement est de $5,625 \pm 1,4$ ($> 5,1$), cela traduit une forte activité de la maladie chez la majorité des patients (56,25%), 43,75% présentaient une activité modérée, aucun des patients ne présentait une activité faible (0%) .

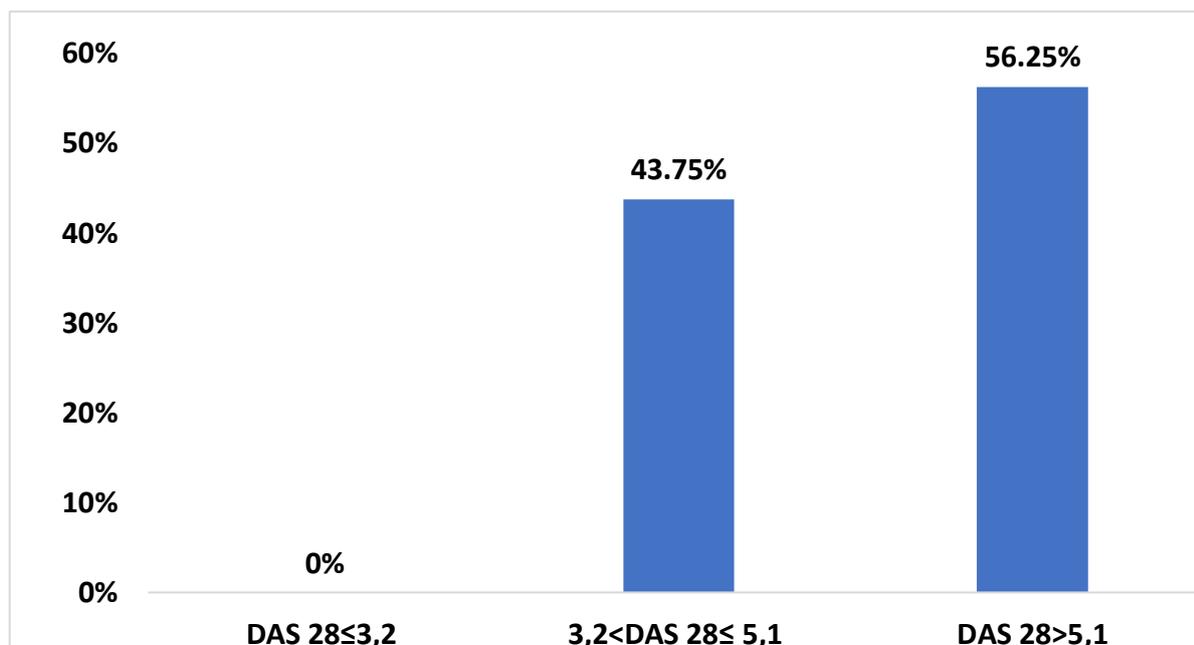


Figure 25 : Répartition des patients PR selon l'activité de la maladie évaluée par le DAS28

III.2. Les thérapeutiques administrées avant la biothérapie :

III.2.1. Traitement symptomatique :

45% des patients ont reçu des AINS (Medrol, Votrex, Celebrex, Diclofénac) et antalgiques afin de réduire la douleur, et 55% étaient sous corticothérapie (Precortyl), deux patients ont présenté une ostéoporose cortico-induite.

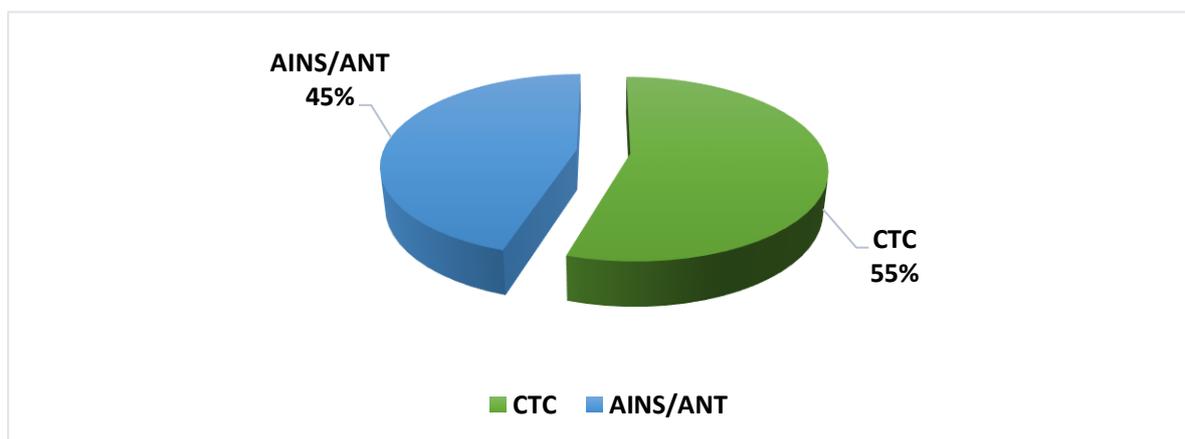


Figure 26 : Répartition des patients selon le traitement symptomatique administrés

III.2.2. Traitement de fond classique :

La plus grande partie des patients étaient sous MTX (84%) avec une posologie de 7,5 à 15 mg / SA soit 3 à 6 comprimés / SA.

Traitement de fond administré	%
Méthotrexate seul	84
Plaquénil	9
Sulfasalazine	4
Arava	3

Tableau 13 : Répartition des patients selon le traitement de fond classique administré

III.2.2.1. Efficacité du cDMARD :

La moyenne du DAS28-VS avant administration du cDMARD était de : $5,625 \pm 1,4$, et la moyenne du DAS28-VS après la prise du cDMARD était de : $5,39 \pm 1,25$. Le Delta du DAS28-VS est de $0,2297 \pm 0,4803$, $p = 0,2764$ (corrélation non significative) $\Delta < 0,6$ donc une baisse non significative selon les critères de l'EULAR.

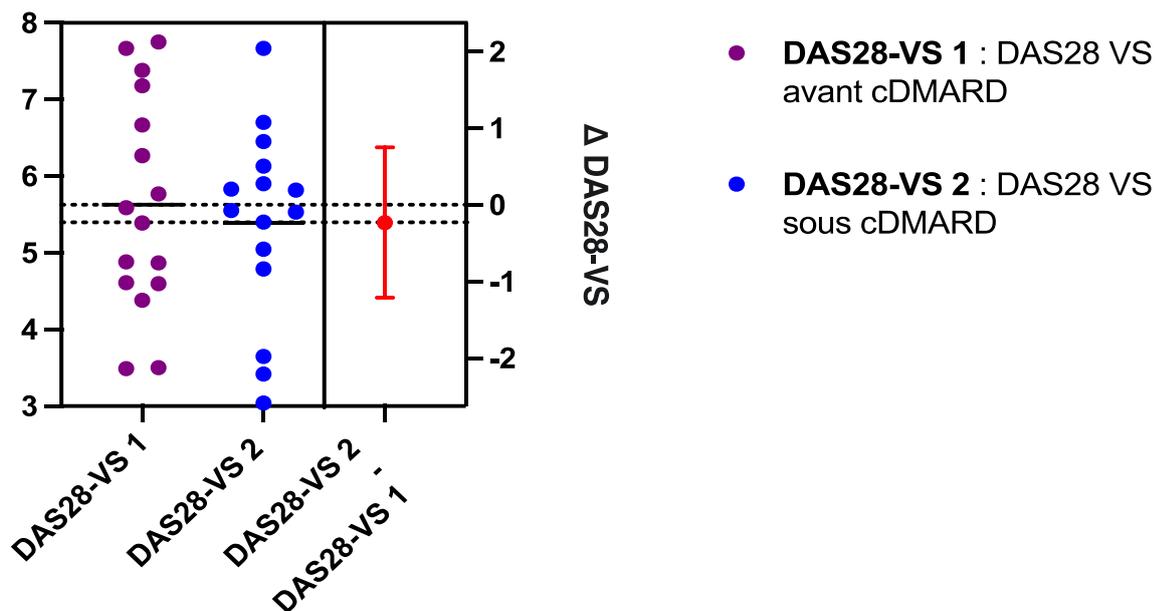


Figure 27 : DAS28-VS avant et après mise sous cDMARD

Moyenne DAS28-VS 1	5,625
Médiane	5,49
Moyenne DAS28 VS 2	5,39
Médiane	5,55
Δ (DAS28 1 – DAS28 2)	-0,2297 ± 0,4803
Intervalle de confiance	-1,212 to 0,7526

Tableau 14 : calcul

III.2.2.2. Effets indésirables sous traitement classique :

Les EI notés sous traitement classique conventionnel chez la majorité (n=12) sont très graves (toxicité digestive, toxicité hépatique et toxicité hématologique), ces EI ont conduit à l'arrêt du traitement.

EI	n
Toux sèche	1
Asthénie	1
Intolérance (toxicité hématologique, digestive ...)	12

Tableau 15 : répartition des patients PR selon les EI observés suite à la prise du cDMARD

III.3. Biothérapie :

III.3.1. Indications de la biothérapie et bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré-thérapeutique était normal chez 95% des patients, 4% (n=3) des patients avaient un test Quantiféron positif (QTF +), ces patients ont été mis sous traitement adéquat avant l'initiation de la biothérapie. Une patiente (1%) présentait une réactivation d'une tuberculose latente, une fois mise sous antituberculeux elle a présenté une toxicité hématologique aux antituberculeux (malade hospitalisée).

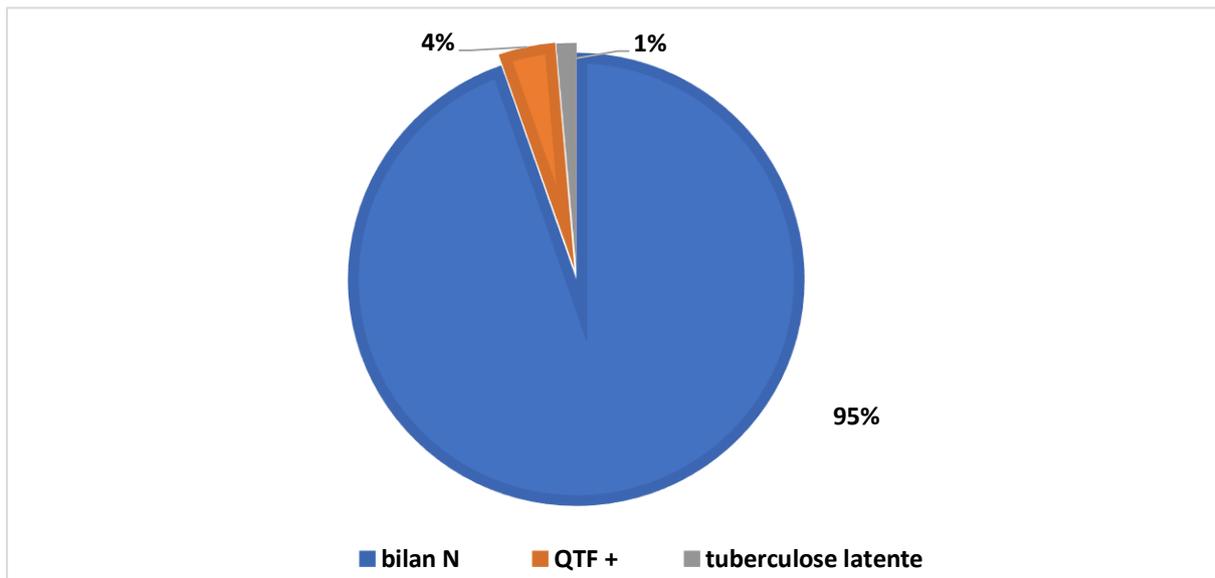


Figure 28 : répartition des patients selon le bilan pré-thérapeutique

Les indications majeures de la biothérapie dans notre série étaient ; l'échec du traitement de fond classique précédant chez 45% des patients, une intolérance au traitement classique précédant chez 41% des patients, 9% sous corticothérapie ont présenté une cortico-dépendance, 5% présentaient une contre-indication au traitement classique précédant.

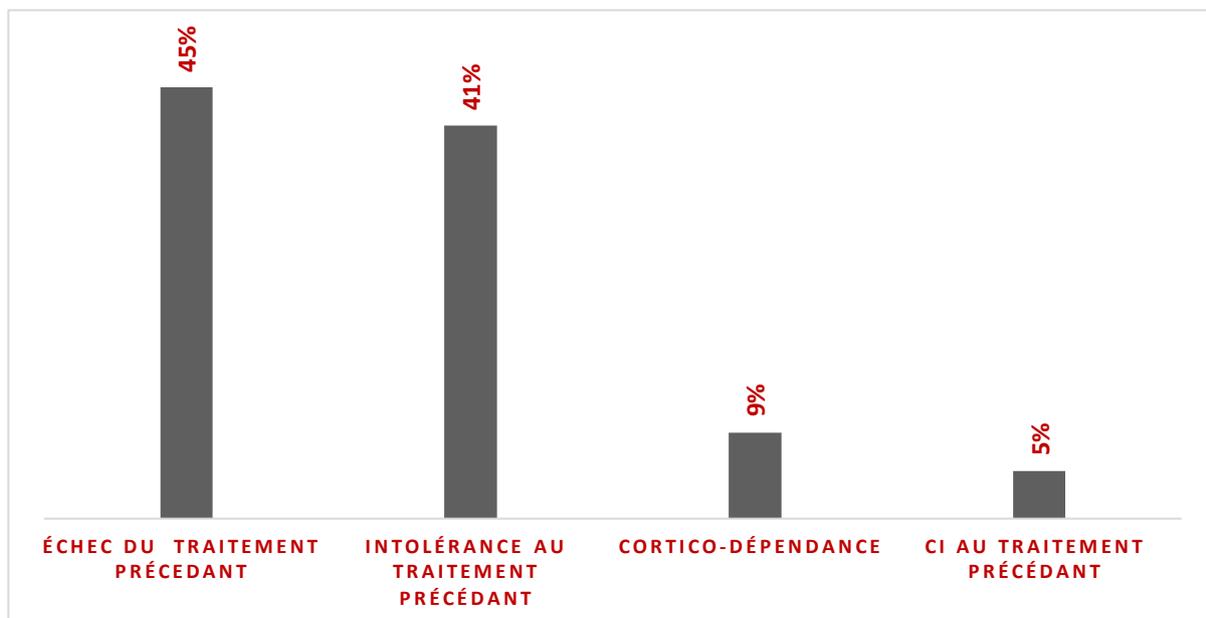


Figure 29 : Répartition des patients selon les indications de biothérapie.

III.3.2. Les Biothérapies administrées :

Molécules	%	Posologies et voies d'administration
Actemra (TCZ)	65,3	4mg / kg (55%), 8mg /kg (10,3%) en IV (1 fois / mois)
Enbrel (Etanercept)	12,7	50ml en SC (1 fois / SA)
Humira (Adalimumab)	4,5	40ml en SC (1 fois / 15 jr)
Rituximab	1,5	1000mg en IV (1 fois / 15 jr)

Tableau 16 : Répartition des patients selon les biothérapies administrés

III.3.3. Évaluation de la réponse thérapeutique (efficacité et tolérance) :

Le suivi de la tolérance et l'efficacité a été effectué chaque mois à l'aide d'une fiche (Annexe 5). Un bilan pré-thérapeutique est réalisé 24/48h avant toute cure de biothérapie afin d'évaluer l'efficacité et tolérance de cette dernière. (Annexe 3) L'Actemra, l'Enbrel et l'Humira sont les 3 bio-médicament majoritairement administrés à nos patients, ce sont ces trois molécules que l'on va étudier.

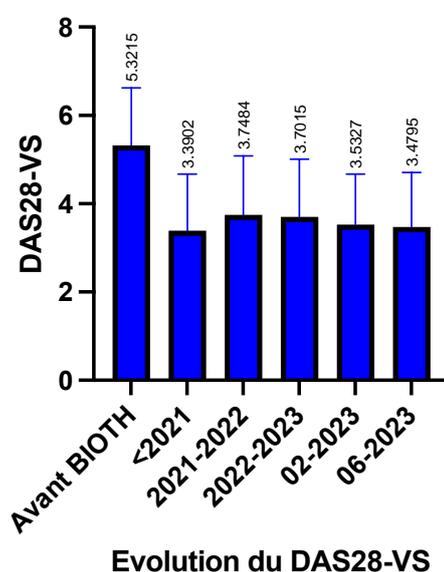
III.3.3.1. DAS28-VS :

Un suivi du DAS28-VS a été effectué en comparant les moyennes du DAS28-VS avant la mise sous biothérapie, et durant les années ou les patients étaient sous biothérapie jusqu'au juin 2023.

La comparaison est faite en calculant les moyennes des DAS28 \pm écart type et en calculant le delta (différence entre les DAS28) afin de juger l'amélioration (la baisse) du DAS28 en fonction des critères de l'EULAR. La corrélation a été significative entre les différentes moyennes de DAS28-VS ($P= 0,002 < 0,05$).

La moyenne du DAS28-VS avant biothérapie était de $5,322 \pm 1,4$, et la moyenne du DAS28 sous biothérapie en juin 2023 est de $3,479 \pm 1,2$, une baisse du DAS28 de $-1,842 \pm 0,3812$ donc ($>1,2$) ce qui signifie une nette amélioration voire la rémission pour la majorité des patients (IC 95%) = $-2,603$ à $-1,081$. ($p=0,0001 (<0,05)$ corrélation significative)

Lors de la comparaison des moyennes entre le DAS28-VS <2021 ($3,39 \pm 1,27$) et le DAS28-VS 2021-2022 ($3,74 \pm 1,33$), on constate une élévation du DAS28 de $+0,3582 \pm 0,2623$, et un IC (95%) = $-0,1624$ à $0,8788$. ($p=0,1753 (> 0,05)$ corrélation non significative). Cette élévation du DAS28, est justifiée par l'introduction du Biosimilaire de l'Humira entre 2021 – 2022 qui a présenté un profil d'inefficacité et d'intolérance chez les patients.



	Avant BIOTH	<2021	2021-2022	2022-2023	02-2023	06-2023
Minimum	3.040	0.7600	0.9900	1.820	1.390	0.9900
25% Percentile	4.220	2.465	2.710	2.635	2.763	2.475
Median	5.550	3.300	3.760	3.385	3.255	3.400
75% Percentile	6.015	4.370	4.810	4.850	4.370	4.240
Maximum	7.670	6.150	6.870	6.580	6.640	6.220
Range	4.630	5.390	5.880	4.760	5.250	5.230
Mean	5.322	3.390	3.748	3.702	3.533	3.479
Std. Deviation	1.300	1.277	1.333	1.306	1.140	1.227
Std. Error of Mean	0.3606	0.1806	0.1904	0.2921	0.1646	0.1625

Figure 30 : évolution du DAS28-VS avant et après l'administration d'une biothérapie

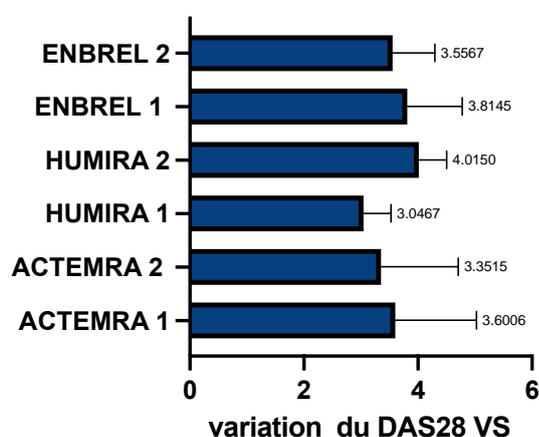
Tableau 17 : calcul des moyennes et médianes des DAS28-VS

III.3.3.2. Suivi du score DAS28 sous les 3 différents biomédicaments :

Afin de comparer la variation du DAS28 sous chaque molécule séparément. Un calcul des moyennes de DAS28 a été effectué, avec le calcul de la différence delta, le calcul du $p=0,02$ ($<0,05$) corrélation significative.

On a noté une baisse de la moyenne du DAS28 sous la molécule Actemra entre Mars 2023 et juin 2023 de $-0,2491 \pm 0,4065$ IC (95%) = -1,064 à 0,5658, et une baisse de la moyenne du DAS28 sous la molécule Enbrel entre Mars 2023 et juin 2023 de $-0,2579 \pm 0,3566$, IC (95%) = -0,9996 to 0,4838.

D'autre part pour l'Humira durant l'année 2021-2022, une élévation de la moyenne du DAS28 entre l'initiation et après administration d'Humira de $0,9683 \pm 0,3689$, IC (95%) = 0,02 à 1,917. ($p=0,0468$ ($<0,05$) corrélation significative)



	ACTEMRA 1	ACTEMRA 2	HUMIRA 1	HUMIRA 2	ENBREL 1	ENBREL 2
Minimum	1.820	0.9900	2.770	3.390	2.360	2.350
25% Percentile	2.443	2.325	2.770	3.520	3.140	2.965
Median	3.110	3.280	2.770	4.075	3.380	3.500
75% Percentile	5.020	4.230	3.600	4.450	4.790	4.100
Maximum	6.580	6.220	3.600	4.520	5.350	4.810
Range	4.760	5.230	0.8300	1.130	2.990	2.460
Mean	3.601	3.352	3.047	4.015	3.815	3.557
Std. Deviation	1.425	1.354	0.4792	0.4856	0.9646	0.7401
Std. Error of Mean	0.3562	0.2141	0.2767	0.2428	0.2908	0.2136

Figure 31 : évolution du DAS28-VS sous chaque molécule

Tableau 18 : calcul des moyennes et médianes de DAS28-VS

III.3.3.3. Activité de la maladie sous biothérapie et interprétation du DAS28 :

La majorité des patients ont obtenu la rémission suite à l'instauration des biothérapies (44%), parmi ces patients 84,6% étaient sous la molécule d'Actemra, et 15,38 % sous Enbrel, aucun patient n'a obtenu la rémission sous Humira.

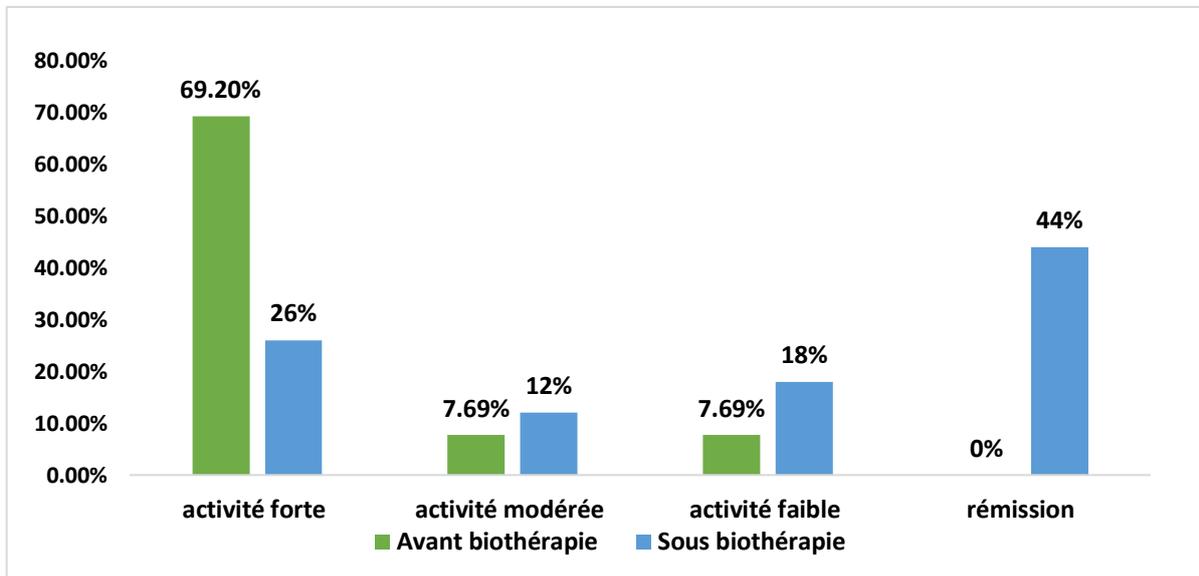


Figure 32 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie avant administration de la biothérapie et sous biothérapie.

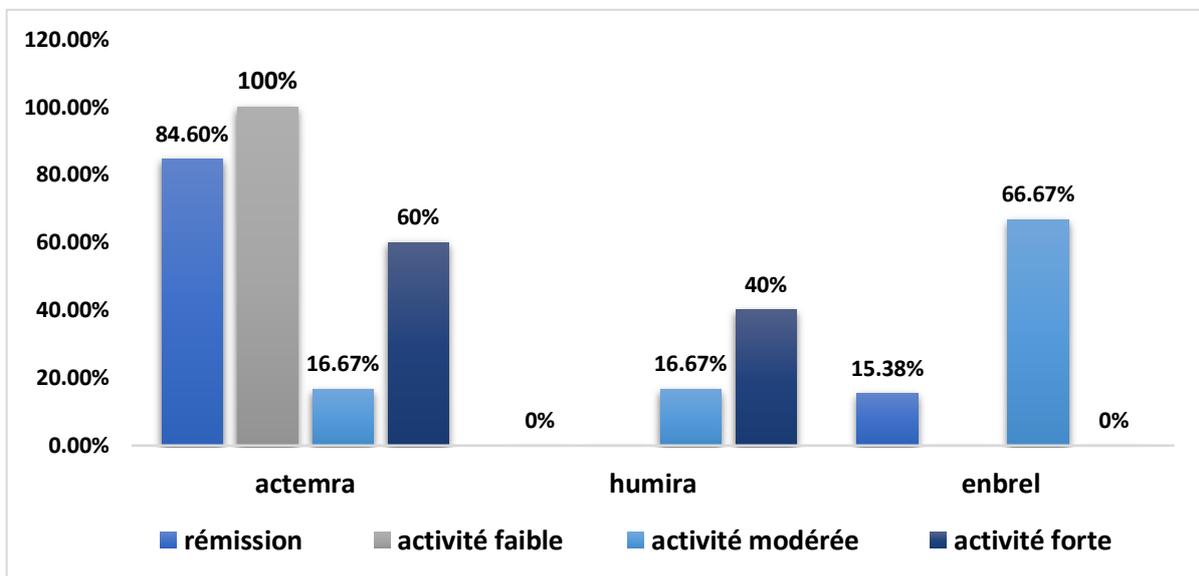


Figure 33 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie sous chaque biothérapie administrée.

III.3.3.4. Réponse thérapeutique (réponse /absence de réponse) :

La réponse thérapeutique est mesurée par le Delta DAS28, qui correspond à la différence entre le DAS28 précédant et le DAS28 à l'instant t. L'interprétation selon les critères de réponses de l'EULAR basés sur le DAS28. (130)

	Absence de réponse (activité forte)	Absence (activité modérée)	Réponse modérée (activité faible)	Bonne réponse
%	26	12	18	44
Moyenne du DAS28 (2/2023)	3,4 ± 1,48	3,52±1,12	3,78±0,46	3,62±1,24
Moyenne du DAS28 (6-23)	5,1±0,9	3,64±0,85	2,93±0,3	2,55±0,66
Delta	+ 1,7	+0,1	-0 ,85	-1,07

Tableau 19 : Répartition des patients selon la réponse, en se basant sur les critères de l'Eular

III.3.3.5. Taux (%) de rétention :

Le taux de rétention de la molécule est relié à l'efficacité et tolérance au traitement, dans le cas d'une activité forte ou d'une intolérance, le switch vers une autre biothérapie est recommandé.(6)

	Actemra	Humira	Enbrel
Retenue %	66,67	26	89,4
Non Retenue %	33,33	68,42	10,5
Satisfaction(80-100 %) %	99	0	70

Tableau 20 : Taux de rétention et satisfaction patient sous les trois biothérapies.

La molécule d'Actemra a été retenue chez la majorité des patients (66,67%) avec 99% des patients satisfaits de leur traitement et n'a pas été retenue chez 33,33 % pour différentes causes ; la rupture de stock (Switch vers Humira biosimilaire) chez 15,15% des patients, arrêt de la molécule pour cause de grossesse chez une patiente (3,03%), 2 patients ont présentés une intolérance (6,06%) (Switch vers Enbrel) , et 3 patients présentaient une PR réfractaire au traitement (9,09%) .

La molécule d'Enbrel a été retenue chez 89,4%, avec une satisfaction chez 70 % des patients, seulement 10,5% des patients n'ont pas retenu la molécule et ceci est due à une réponse insuffisante.

Pour l'Humira-Biosimilaire seulement 26 % des patients ont retenu leur traitement, aucun patient n'a présenté une satisfaction à son traitement. 68,42% des patients n'ont pas retenu leur traitement pour cause d'inefficacité chez 28,25 des patients, 39,9 % des patients ont présenté une intolérance à la molécule, l'Humira a été interdite chez un patient car le patient présentait plusieurs EI à la fois. Ces patients ont reçu la molécule d'Actemra lorsqu'elle a été de nouveau disponible.

III.3.3.6. Étude sur la tolérance : (Recueil de l'ensemble des EI survenus chez les patients tout au long de leur prise de biomédicaments)

Plusieurs EI ont été notés suite à la prise de la biothérapie, certains ont été corrigés d'autres ont conduit à l'arrêt de la biomolécule. Les troubles de l'hémogramme sont les troubles majoritairement observés (n=18) 24% (thrombopénie, leucopénie, anémies, élévation des plaquettes). Les patients ayant présenté plusieurs troubles à la fois ou EI grave ceci a conduit à l'arrêt définitif de la biomolécule.

EI Biothérapie	N	%
Troubles lipidiques	8	10,6
Troubles hépatiques	5	6,6
Troubles de l'hémogramme	18	24
Troubles cutanés	4	5,33
Troubles digestifs	5	6,6
Troubles cardiovasculaire	3	4
Troubles musculaires	2	2,6
Infections	6	8
Céphalées	4	5,3
Asthénie	8	10,6
Autres (ganglion inflammatoire, brulures oculaires, oppression thoracique...)	5	6,6

Tableau 21 : Répartition des patients selon les différents EI observés sous biothérapie

Peu de patients ont présenté des EI sous Enbrel, l'EI le plus grave était une phlébite d'une veinule. L'épigastralgie et l'oppression thoracique sont des EI sévère, la réaction allergique locale à la perfusion a disparu durant les 24h suivant la perfusion. Les troubles d'hémogramme notés chez 4 patients ont été corrigés.

EI sous enbrel	N
Plaquettes élevées	2
Leucopénie / neutropénie	1
Ganglion inflammatoire	1
Thrombopénie	1
Oppression thoracique	1
Réaction allergique locale à la perfusion	1
Épigastralgie + sécheresse buccale	1
Phlébite d'une veinule	1

Tableau 22 : Répartition des patients selon les EI observés sous Enbrel

L'Humira et plus précisément le biosimilaire de l'Humira a causé plusieurs EI grave, notamment un patient a présenté plusieurs troubles à la fois, conduisant à l'interdiction d'utiliser la biomolécule. Les effets indésirables les plus grave : un érythème périphérique de 10cm + œdème, faiblesse musculaire et crampes, ischémie épocardique, pic hypertensif et brulures oculaires. Nous remarquons principalement des EI affectant le système cardio-vasculaire.

EI	N
Érythème périphérique de 10 cm + œdème	1
TP 26% + faiblesse musculaire	1
Ischémie épocardique	1
Anémie	2
Bouffées de chaleur	1
Thrombopénie	1
Hypercholestérolémie	2
Tachycardie	1
Rash cutané	1
Céphalée	1
Brulure oculaire sur œil sain	1
Plaquettes élevées	2
TG élevée	2
Pic hypertensif	1
Crampes musculaires	1
Ballonnements	1
ALAT élevée	1

Tableau 23 : Répartition des patients selon les EI observés sous Humira

Sous Actemra les EI plus ou moins grave notés étaient un syndrome sub-occlusif, une hématurie, et un ictère. On remarque également un risque infectieux assez important.

EI	N
Tuberculose	2
Céphalée + ostéoporose + hématurie	2
Asthénie post perfusion + vertige	8
Anémie	3
TG élevé	3
Transaminases élevées	3
Syndrome sub occlusif	1
Syndrome grippale	2
Thrombopénie	1
Plaquettes élevées	1
Bilirubine totale élevée (ictère)	1
HBA1C élevé	1
Hyperleucocytose	1
Gastrite	1
Cervicalgie	1
Hypercholestérolémie	1
Angines à répétition	1
Nausées et vomissements	1
Dermatose de pied gauche	1
Leucopénie / neutropénie	1

Tableau 24 : Répartition des patients selon les EI observés sous Actemra

DISCUSSION :

Les caractéristiques de notre population avant l'instauration d'un traitement : moyen âge, sexe, bilan inflammatoire, bilan immunologique, notamment la prédominance féminine sont conformes avec les autres études (tableau 25), la prédominance féminine est expliquée par l'hypothèse sur la relation entre les facteurs hormonaux et l'incidence de la maladie.

Études	Pays	Réf	n	Résultats
O. Jomaa M.Touzi 2021 Tunisie	Tunisie	(192)	84	Homme : 13 % Femme : 86% Âge moyen : 52,9 ±12,4
Andrea A. P Batista 2023 Brésil	Brésil	(199)	90	Homme : 17,8 % Femme : 82,2 % Age moyen : 52,9 ± 10,8
Sanjana Taranum 2023 Canada	Canada	(200)	41 277	Homme : 31% Femme : 69%
A. FAZAA Tunisie 2023	Tunisie	(201)	100	Homme : 16% Femme : 84 % Age moyen : 49,5 ± 10 FR : 75 % ACPA : 72,6 %
Yves marie Pers 2014	France	(202)	204	FR : 70,9 % ACPA : 65,6%
Aline Frazier 2014	France	(193)	203	FR : 79,8% ACPA : 81,8%
Codreanu 2014	Romanie	(203)	4499	Homme : 14% Femme : 85,35% Age moyen : 57,7 DAS28-VS : 6,97
2021 Fausto.S	Italie	(117)	246	Sérologie rhumatoïde : 91 %
GARBAA AA 2020	Niger	(204)	17	VS : 70 ,58 % CRP : 70,58 %
Mislav.Radic 2023	Suisse	(205)	72	DAS28-VS : 5,4
Fausto 2021	US	(117)	246	DAS28-VS : 5,82
Notre étude	Algérie	/	1866	Homme : 17 % Femme : 83 % Age moyen : 49,3 ± 13,42 Age moyen (bDMARD) : 50,1 ± 10,65 FR : 66% ACPA : 77% Sérologie rhumatoïde : 91% VS : 76% CRP : 51% DAS28-VS : 5,625±1,4 (> 5,1)

Tableau 25 : études comparatives

Étant donné que la moyenne du DAS28-VS de notre population était de 5,625, selon la Littérature la majorité de nos patients présentaient une activité forte de la maladie.(6) L'instauration d'un traitement de fond classique, principalement le MTX (84%) a permis une baisse du DAS28-VS non significative de 0,2297 ($<0,6$) ceci est expliqué par une intolérance au méthotrexate chez 41% des patients et un échec thérapeutique chez 45% des patients, d'où l'indication de la biothérapie conformément aux dernières actualisations (2019) et recommandations de l'EULAR.(6)

Une étude réalisée en 2021 ayant trouvé sur 67 patients PR une intolérance chez 40,3 % des patients avec un DAS28-VS de départ de $4,06 \pm 1,4$.(206) D'autre part, une étude rétrospective en 2017 portant sur 100 patients mais avec faible activité de la maladie et absence d'un syndrome inflammatoire biologique initial, 60% des cas ont obtenu la rémission, et 40 % présentaient des intolérances.(207)

Suite à l'instauration de la biothérapie principalement le tocilizumab (Actemra -Roche) molécule ayant le meilleur taux de rémission chez notre population (86,4%) , on a noté une baisse significative du DAS28-VS($> 1,2$) , prouvant ainsi une efficacité nettement supérieure au traitement classique malgré la forte activité de la maladie au départ , ce qui a été également démontré lors d'une étude en 2012 sur 168 patients sous traitement classique , et 86 sous biothérapie , après l'instauration d'un traitement classique le DAS28-VS était de 4,5 tandis que sous biothérapie il était de 3,8.(208)

Une autre étude à l'université d'oxford en 2014 sur un total de 204 patients avec un DAS28-VS de départ de 5,14, 86,1% des patients ont obtenu la rémission sous biothérapie (Tocilizumab).(202) Une autre étude en 2014 sur des patients ayant obtenu une réponse inadéquate au MTX, une amélioration du DAS28-VS a été noté sous tocilizumab, et a démontré l'efficacité supérieure du tocilizumab au méthotrexate.(202)

Une étude en 2019 sur 17 femmes dont l'âge moyen était de 49 ans, le DAS28-VS moyen avant l'introduction du Tocilizumab était de $5,74 \pm 1,21$, une baisse du DAS28-VS $> 1,2$ a été constaté sous ce traitement, après 6 mois de traitement le DAS28-VS était de 2,25. (209) Une étude réalisée en Roumanie en 2014, sur 4499 patients avec une moyenne de DAS28 -VS de départ de 6,97 et dont la majorité des patients présentaient une réponse insuffisante au méthotrexate, suite à l'initiation d'Anti-TNF la moyenne du DAS28-VS était de 2,58. (203)

D'autre part, l'Humira (Adalimumab-biosimilaire), introduite dans la prise en charge de notre population en 2022, a été la molécule la moins efficace et la moins tolérée par notre population. Conformément à plusieurs études , notamment une étude en 2022 sur 2259 patients PR a démontré l'efficacité inférieure de l'Adalimumab-biosimilaire aux autres biothérapies (y compris tocilizumab)expliquant que le seul avantage de l'Adalimumab-Biosimilaire était le cout inférieur et la disponibilité du biosimilaire (210).

Également une étude réalisée en 2014 sur 706 patients, 63% étaient sous méthotrexate avec un DAS28-VS moyen de 5,22 avant instauration d'une biothérapie, le taux de rétention de l'étanercept étaient largement plus élevé que de l'Adalimumab, avec un risque d'arrêt de traitement de 30% plus élevé pour l'Adalimumab, 32% des patient ayant arrêté l'Adalimumab pour cause d'inefficacité, 19,7% pour cause d'EI. (211) Une autre étude en 2023 portant sur 183 patients, une élévation de l'activité de la maladie a été constaté chez 15,3 % des patients traités par le biosimilaire.(212) Une étude en double aveugle en 2013, sur 325 patients 163

patients étaient mis sous tocilizumab et 162 sous Adalimumab, la baisse du DAS28 sous tocilizumab était de - 3,3, tandis qu'avec l'Adalimumab une baisse de -1,8. (213)

Tandis qu'une étude en 2023 sur 590 patients PR au Royaume uni montre une efficacité intéressante du biosimilaire de l'Adalimumab, seulement 9,4% des patients ont présenté un échec et EI, avec une baisse du DAS de 5,22 à 2,9. (214)

L'efficacité de la biothérapie dans le traitement de la PR est supérieure au traitement conventionnel pour plusieurs raisons, notamment le ciblage précis permettant de bloquer ou réguler de manière précise un processus pathologique, tandis que le traitement classique agit de manière générale.

N'empêche l'inefficacité du biosimilaire d'Humira peut s'expliquer par le développement d'auto-Ac rendant la population résistante, une étude a démontré que le biosimilaire d'Humira, après quelques semaines de traitement, entre 40 et 60 % des patients ont développé des Ac anti- adalimumab.(215)

Pour ce qui est de la tolérance, contrairement au MTX qui présente des intolérances sévères voire grave avec des toxicités digestives, hépatiques et hématologiques menant à l'arrêt de la thérapie et nécessitant des soins supplémentaires, la biothérapie présente plusieurs troubles modérés notamment des troubles hématologiques, troubles lipidiques mais qui ne mènent pas à l'arrêt de la thérapie car la majorité sont corrigeables.

Comme le démontre une étude en 2013 sur 325 patients, par l'élévation du taux de cholestérol, perturbation du bilan des transaminases, baisse du taux des plaquettes.(213)

Mais certains EI sous biothérapie sont graves et peuvent conduire à l'arrêt temporaire ou définitif de la biothérapie. Une étude en 2014 sur 4499 patients atteints de PR, 473 patients ont présenté des EI sous biothérapie majoritairement des infections, des rash cutanés, troubles respiratoires. (203) Ces différents EI sont dus au mécanisme d'action immunosuppresseur des biothérapies rendant le SI susceptible à plusieurs affections, sans compter la variabilité inter-individuelle. Les EI graves constatés sur notre population principalement sous la molécule Humira (biosimilaire) ont mené à l'arrêt voir l'interdiction de la biomolécule, et ceci est en accord avec les différentes études. (Tableau 26)

Études	Réf	n	Molécule	EI
Double aveugle 2011	(206)	67	Etanercept	Phlébite (n=1)
Rétrospective au japon 2019	(216)	1	Etanercept	Ganglion inflammatoire (sarcoïdose) (n=1)
Stanford 2019	(217)	474	Biosimilaire d'humira (FKB 327)	Troubles musculosquelettiques(n=67), troubles cardio vasculaire (n=23), Pic hypertensifs (n=12)
Rétrospective en France 2019	(209)	17	Adalimumab	Érythème au site d'injection(n=1)
Allemagne 2022	(218)	22	Biosimilaire Adalimumab	Douleur intense au site d'injection (n=4) Nausées et vomissements avec perte d'efficacité du traitement (n=1)
Rétrospective en 2023 en Normandie	(203)	183	Biosimilaire Adalimumab	8,2% intolérances 1,6 % infections 0,5 % réactions allergiques
M. viganò 2013	(219)	1	Tocilizumab	Atteinte hépatique grave (n=1)
2013 Taiwan	(220)	22	Etanercept	Oppression thoracique (n=1)

Tableau 26 : études comparatives

L'apparition de certains EI comme pour le Biosimilaire d'Humira, ou de réactions allergiques grave peut-être reliés à la fabrication, malgré les précautions prises, toute étape est source de variabilité et il est fort probable d'avoir des variations dans la production par défaut de fabrication, des contaminations, présence d'impuretés, erreurs de formulation. La différence entre les lots de cellules utilisés (E. Coli, Ovaire d'Hamster chinois) pour la production peuvent aussi avoir un impact sur la qualité du produit final et entraîner des EI.(215).

Les biosimilaires de l'Humira disponibles en Algérie sont ; AMGEVITA, SOLYMBIC (221), l'AMGEVITA (cellules ovariennes d'Hamster chinois – AMM en Aout 2017) , selon le RCP 2023 l'AMGEVITA présente chez plus d'un patient sur 10 , des gonflements et douleurs au site d'injection et peut présenter des EI graves tels que le syndrome de Steven Johnson , troubles nerveux (222), sous SOLYMBIC de nombreux EI chez plus d'un patient sur 10 notamment les maux de tête , douleurs musculaires , troubles respiratoires / cardiaques selon le RCP 2019 de SOLYMBIC . (223)

Le problème principale des biothérapies reste l'immunogénicité, en 2002 la préoccupation majeure a été celle de l'immunogénicité des protéines (anticorps ou protéines de fusion) et son impact sur le profil d'efficacité et de risque, surtout suite à l'observation de cas d'érythroblastopénies avec le princeps (pas le biosimilaire) d'érythropoïétine EPREX

survenue suite à une modification de la fabrication du bouchon des tubes. Ces réactions d'érythroblastopénies ont résulté de la formation d'anticorps anti-EPO endogènes suite à une interaction contenant contenu au niveau du flacon modifiant la configuration antigénique de l'EPO de l'EPREX. Ces réactions ont disparu après la correction du mode de fabrication des bouchons des flacons mais elles ont eu un impact psychologique important car les faisant craindre avec l'arrivée des biosimilaires d'EPO. (215)

Sur le plan réglementaire, c'est l'EMA qui a développé le concept du biosimilaire, ces biosimilaires ne sont pas fabriqués strictement dans les mêmes conditions que les molécules de référence, de petites différences moléculaires sont quasi inévitables. De plus, le procédé de fabrication de toutes les biothérapies est capable d'induire des changements dans le sens amélioration/diminution de l'effet, de telles modifications peuvent affecter le profil clinique et le degré de similitude avec la molécule de référence. (175, 215)

Les médicaments biosimilaires doivent être enregistrés selon une procédure centralisée qui consiste en la soumission d'une seule demande d'AMM auprès de l'Agence Européenne des Médicaments à Londres (l'EMA). Ceci permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen après examen du dossier par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA). (221)

Si la commercialisation est souhaitée dans un pays en dehors de l'UE, un nouveau dépôt de dossier est effectué auprès de l'autorité nationale concernée du pays demandeur comme l'agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) pour Algérie. (221)

Une réglementation spécifique est nécessaire pour la mise sur le marché d'un produit sûr et efficace, en suivant les directives de l'OMS, les lignes directrices internationales (ICH) et guidelines de l'EMA. Pour obtenir l'AMM du biosimilaire, il faut passer par des études de comparabilités physicochimique et biologique, une comparabilité fonctionnelle, une comparabilité pré-clinique, et comparabilité clinique en termes d'efficacité et tolérance.(224)

Des essais cliniques peuvent être requis afin de confirmer que l'efficacité et la tolérance de la molécule n'avaient pas été modifiées par des changements dans le procédé de fabrication. Cependant, de telles investigations sont coûteuses et les techniques requises peuvent ne pas être disponibles dans tous les pays. (225) Pour ce qui est de l'Algérie selon un article publié en 2022 sur la réglementation des biosimilaires en Algérie depuis 2016 elle suit les guidelines de L'OMS, L'ICH, l'US FDA et l'EMA avec un plan de gestion de risque régulièrement mis à jour par l'ANPP et un dossier à l'ANPP pour la pharmacovigilance. (226)

Selon le journal officiel (Algérie du 2 mars 2021) :

Art. 8. — Avant toute importation, les produits bio-thérapeutiques et les dispositifs médicaux d'origine biologique doivent faire l'objet d'une évaluation de sécurité virale par l'autorité sanitaire compétente du pays d'origine, dûment reconnue par l'agence nationale des produits pharmaceutiques. La liste des produits bio-thérapeutiques et des dispositifs médicaux d'origine biologique auxquels s'appliquent les dispositions prévues à l'alinéa ci-dessus, est fixée par l'agence nationale des produits pharmaceutiques.

L'EMA et la FDA soulignent l'importance de la surveillance post-commercialisation des biosimilaires afin de vérifier leur profil de tolérance , cette surveillance post commercialisation n'était pas nécessaire pour tous les biosimilaires (mais l'Adalimumab si)

(215) Les programmes de surveillance peuvent être utiles afin de détecter les effets inattendus et les modifications de formulation. Par exemple, la pharmacovigilance avait permis la détection d'aplasie de la lignée rouge suivant un ajustement dans le processus de fabrication de l'érythropoïétine recombinante (EPREX).(215)

D'autres part il existe un énorme débat entre différents pays, sur l'interchangeabilité des biosimilaires, malgré plusieurs études dont une étude comparant 7 biosimilaires d'Adalimumab a prouvé qu'en terme d'efficacité il n'y avait pas de différences significatives et qu'il serait intéressant d'approuver l'interchangeabilité entre les biosimilaires. Mais jusqu'à ce jour ni l'EMA ni la FDA ne se sont positionnés sur l'interchangeabilité entre biosimilaires .(227)

Pour l'interchangeabilité entre princeps – biosimilaire l'EMA laisse le choix à chaque état membre de définir ses propres règles en matière d'interchangeabilité (contrairement à l'AMM) qui est sous la responsabilité du médecin prescripteur. (224) La FDA a exigé la réalisation d'études d'équivalences cliniques comportant plusieurs séquences d'administrations successives (princeps—biosimilaire), ce que n'a réalisé aucun laboratoire à ce jour (condition illégale). (215) Mais des systèmes moins stricts existent dans les pays en voie de développement et avaient autorisé la commercialisation de prétendues copies (copie du rituximab en Bolivie, Inde, au et des copies de l'etanercept en Colombie et en Chine) , par exemple l'interchangeabilité princeps – biosimilaire peut être prouvée par des essais cliniques avec un design en crossover aux États-Unis .

Conclusion :

La biothérapie a bien prouvé son efficacité supérieure au traitement classique mais pour ce qui est de la tolérance ce n'est pas toujours clair car le traitement classique présente des intolérances graves avec une fréquence supérieure tandis que la biothérapie dans la majorité des cas les troubles sont modérés et corrigeables, mais elle peut présenter à une fréquence moindre des EI encore plus grave que ceux observés avec le traitement classique.

Notre étude confirme l'importance de la prise en charge précoce et surtout adéquate en fonction de l'activité de la maladie, car le Dg précoce seul ne suffit pas, le choix du bon traitement et sa disponibilité permettent d'obtenir la rémission rapidement, d'éviter l'échec thérapeutique et la perte économique.

Le choix de la biothérapie nécessite une coopération entre pharmacien hospitalier – médecin prescripteur et patient , afin d'éviter l'échec thérapeutique et la perte économique comme pour notre cas suite à la rupture de stock de l'actemra , l'administration du biosimilaire d'Humira était inadéquate et ca a causé une inefficacité thérapeutique , mais également une perte économique (le prix d'une seringue pré-réplie de 40 mg est de 56600 DA * 2 par mois => 1 358 400 DA/ an pour un patient) .

Les nouvelles perspectives thérapeutiques en utilisant des Mi-Arn sont intéressantes et à exploiter plus profondément.

Egalement l'Algérie devrait se conférer les moyens pour des études post-commercialisation en termes de pharmacovigilance afin de revoir le point d'interchangeabilité entre princeps - biosimilaire, étant donné que l'EMA laisse le choix au pays détenteurs.

D'autre part, notre étude nous a permis d'évoquer de nouvelles problématiques :

Pourquoi l'EMA ne propose aucune réglementation sur l'interchangeabilité princeps – molécule mère ? Ainsi, puisque l'interchangeabilité est permise entre princeps et biosimilaire, pourquoi l'interchangeabilité entre biosimilaire – biosimilaire n'est pas permise à ce jour ? Sur quelles bases l'Algérie effectue son choix du biosimilaire importé et administré aux patients (cout/efficacité) ?

Références bibliographiques :

1. Polyarthrite Rhumatoïde 2022 [Available from: <https://www.sanofi.fr/fr/nos-domaines-therapeutiques/polyarthrite-rhumatoide>.
2. Polyarthrite rhumatoïde [Available from: <https://hopital-dcss.org/polyarthrite-rhumatoide#:~:text=La%20polyarthrite%20rhumatoïde%20est%20une,général%20vers%20de%2045%20ans>.
3. Boissier M-C, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. L'origine de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2019;86:A19-A24.
4. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*. 2020;5(1):17-30.
5. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1316-22.
6. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*. 2019;86(1):8-24.
7. Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):685-99.
8. Benjamin O, Goyal A, Lappin SL. Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). 2018.
9. Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, Mounach A, Bezza A, El Maghraoui A. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Marocaine de Rhumatol*. 2012;19:6-9.
10. Delay L. La douleur chronique articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde: rôle des canaux ASIC3 dans l'athralgie induite par les ACPA et des voies de signalisation NGF/TrkA dans la douleur chronique inflammatoire: Université Clermont Auvergne [2017-2020]; 2018.
11. Deane KD, Holers VM. The natural history of rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics*. 2019;41(7):1256-69.
12. Das S, Padhan P. An overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2017;8(3):81-6.
13. Gerhard W. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert: Université de Lorraine; 2014.
14. Rydholm M, Wikström I, Hagel S, Jacobsson LT, Turesson C. The relation between upper extremity joint involvement and grip force in early rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Rheumatology international*. 2019;39:2031-41.
15. Figure 2 : Schéma comparatif d'une articulation normale et d'une.. 2018 [Available from: https://www.researchgate.net/figure/Schema-comparatif-dune-articulation-normale-et-dune-articulation-arthritique-au-stade_fig2_343961152.
16. Polyarthrite rhumatoïde · Inserm, La science pour la santé 2023 [Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/polyarthrite-rhumatoide/#:~:text=La%20polyarthrite%20rhumatoïde%20est%20une%20maladie%20auto%20immunes%20qui%20touche,pic%20autour%20de%2045%20ans>.

17. Gabay C, Hügler T. Polyarthrite rhumatoïde: ce qui a changé et ce qu'il reste encore à faire. 2019. p. 519-20.
18. FÉRIEL M, AMIRA B, YASSAMINE A. Etude épidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde sur la région Est d'Algérie (Guelma). 2020.
19. Contribution A l'Etude Epidémiologique De La Polyarthrite Sur l'Est Algérien (Guelma). June 01, 2022 [Available from: <https://dspace.univ-guelma.dz/xmlui/handle/123456789/13713>].
20. Romão VC, Fonseca JE. Etiology and risk factors for rheumatoid arthritis: a state-of-the-art review. *Frontiers in Medicine*. 2021;2383.
21. Jiang X, Askling J, Saevarsdottir S, Padyukov L, Alfredsson L, Viatte S, et al. A genetic risk score composed of rheumatoid arthritis risk alleles, HLA-DRB1 haplotypes, and response to TNFi therapy—results from a Swedish cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):1-10.
22. Viatte S, Barton A, editors. *Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response*. Seminars in immunopathology; 2017: Springer.
23. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):368-78.
24. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis—a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;45:170-9.
25. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee H-S, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nature genetics*. 2012;44(3):291-6.
26. Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, Lee KH, Gauckler P, Li H, et al., editors. *The role of PTPN22 in the pathogenesis of autoimmune diseases: A comprehensive review*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2021: Elsevier.
27. Abbasifard M, Imani D, Bagheri-Hosseinabadi Z. PTPN22 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA): Updated systematic review and meta-analysis. *The journal of gene medicine*. 2020;22(9):e3204.
28. Hu L, Liu R, Zhang L. Advance in bone destruction participated by JAK/STAT in rheumatoid arthritis and therapeutic effect of JAK/STAT inhibitors. *International Immunopharmacology*. 2022;111:109095.
29. Ebrahimiyan H, Mostafaei S, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Studying the association between STAT4 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis disease: an updated meta-analysis. *Iranian Journal of Immunology*. 2019;16(1):71-83.
30. Huang S-C, Hua D-J, Sun Q-Q, Zhang L-N, Cen H, Zhou L. Associations of TRAF1/C5 rs10818488 and rs3761847 polymorphisms with genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: a case-control study and updated meta-analysis. *Central European Journal of Immunology*. 2019;44(2):159-73.
31. Massarenti L, Enevold C, Damgaard D, Ødum N, Garred P, Frisch M, et al. PADI4 polymorphisms confer risk of anti-CCP-positive rheumatoid arthritis in synergy with HLA-DRB1* 04 and smoking. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:707690.
32. Review of Citrullination and how it alters multiple proteins 2020 [Available from: <https://www.cytoskeleton.com/blog/citrullination-news-detailed>].
33. Baka Z, György B, Géher P, Buzás EI, Falus A, Nagy G. Citrullination under physiological and pathological conditions. *Joint Bone Spine*. 2012;79(5):431-6.

34. Sipilä KH, Ranga V, Rappu P, Mali M, Pirilä L, Heino I, et al. Joint inflammation related citrullination of functional arginines in extracellular proteins. *Scientific reports*. 2017;7(1):8246.
35. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Science translational medicine*. 2013;5(178):178ra40-ra40.
36. Matuz-Flores M, Rosas-Rodríguez J, Tortoledo-Ortiz O, Muñoz-Barrios S, Martínez-Bonilla G, Hernández-Bello J, et al. PADI4 Haplotypes Contribute to mRNA Expression, the Enzymatic Activity of Peptidyl Arginine Deaminase and Rheumatoid Arthritis Risk in Patients from Western Mexico. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44:4268-81.
37. Desclos-Theveniau M, Bonnaure-Mallet M, Meuric V. Peptidylarginine désiminasés du microbiote buccal et polyarthrite rhumatoïde. *médecine/sciences*. 2020;36(5):465-71.
38. Processus de citrullination catalysé par les PAD. La citrullination ... 2020 [Available from: https://www.researchgate.net/figure/Processus-de-citrullination-catalyse-par-les-PAD-La-citrullination-intervient-dans-de_fig1_341645697].
39. Richez C, Barnetche T, Schaeffer T, Truchetet M-E. La polyarthrite rhumatoïde: une physiopathologie mieux connue? *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017;84(4):311-7.
40. Al Aboud NM, Tupper C, Jialal I. Genetics, epigenetic mechanism. 2018.
41. Zhang C-W, Wu X, Liu D, Zhou W, Tan W, Fang Y-X, et al. Long non-coding RNA PVT1 knockdown suppresses fibroblast-like synoviocyte inflammation and induces apoptosis in rheumatoid arthritis through demethylation of sirt6. *Journal of biological engineering*. 2019;13:1-19.
42. Cunningham CC, Wade S, Floudas A, Orr C, McGarry T, Wade S, et al. Serum miRNA signature in rheumatoid arthritis and "at-risk individuals". *Frontiers in immunology*. 2021;12:633201.
43. Zhao H, Lu A, He X. Roles of MicroRNAs in bone destruction of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:600867.
44. Cunningham C, Wade S, Floudas A, Orr C, McGarry T, Cregan S, et al. Serum miRNA Signature in Rheumatoid Arthritis and " At-Risk Individuals". *Frontiers in Immunology*. 2021;12:633201-.
45. Hammaker D, Firestein GS. Epigenetics of inflammatory arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(2):188.
46. Al-Marsomy HD, AL-Haboobi ZAM, Jamal QW. MicroRNA-146a and MiR-155 Expression in Toxoplasmosis Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022;89(2):7714-8.
47. Paoletti A, Rohmer J, Ly B, Pascaud J, Rivière E, Seror R, et al. Monocyte/macrophage abnormalities specific to rheumatoid arthritis are linked to miR-155 and are differentially modulated by different TNF inhibitors. *The Journal of Immunology*. 2019;203(7):1766-75.
48. Lina MLTRZ, Huab M. Upregulated miR-146a Expression in Peripheral Blood Relates to Th17 and Treg Imbalance in Elder Rheumatoid Arthritis Patients. 2022.
49. Nakano K, Whitaker JW, Boyle DL, Wang W, Firestein GS. DNA methylome signature in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(1):110-7.
50. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96.

51. Fang T-J, Lin C-H, Lin Y-Z, Chiu M-H, Li R-N, Chan H-C, et al. Lower HDAC6 mRNA expression and promoter hypomethylation are associated with RA susceptibility. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022;121(8):1431-41.
52. Grabiec AM, Korczynski O, Tak PP, Reedquist KA. Histone deacetylase inhibitors suppress rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte and macrophage IL-6 production by accelerating mRNA decay. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(3):424-31.
53. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(12):22279-95.
54. Seror R, Gusto G, Mariette X, Boutron-Ruault M. Le tabagisme passif dans l'enfance augmente le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde (PR) à l'âge adulte. *Revue du Rhumatisme*. 2016;1(83):A40-A1.
55. Schaevebeke T, Truchetet M-É, Richez C. Où et quand commence la polyarthrite rhumatoïde? *Revue du rhumatisme*. 2012;79:A13-A7.
56. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature medicine*. 2015;21(8):895-905.
57. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif S-K, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430-5.
58. Ringø E, Doan H, Lee S, Soltani M, Hoseinifar S, Harikrishnan R, et al. Probiotics, lactic acid bacteria and bacilli: interesting supplementation for aquaculture. *Journal of Applied Microbiology*. 2020;129:116-36.
59. Paul AK, Paul A, Jahan R, Jannat K, Bondhon TA, Hasan A, et al. Probiotics and amelioration of rheumatoid arthritis: Significant roles of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Microorganisms*. 2021;9(5):1070.
60. Salliot C. Etude des associations entre expositions hormonales féminines, mesures anthropométriques et le risque de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N: Université Paris-Saclay; 2022.
61. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(12):740-51.
62. Alpizar-Rodríguez D, Finckh A, editors. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Seminars in immunopathology*; 2017: Springer.
63. Cutolo M. Rythmes circadiens dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2020;87(1):11-7.
64. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(9):532-42.
65. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama*. 2018;320(13):1360-72.
66. Qu'est-ce qu'une articulation normale ? 2023 [Available from: <https://www.arthrolink.com/fr/maladie/comprendre/les-articulations>].
67. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2012;4(1):15-37.
68. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:1-10.

69. Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018;45(2):237-55.
70. Falgarone G, Dumont-Fischer D, Saidenberg-Kermanac'h N. L'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde. *Biothérapies en rhumatologie: Springer*; 2011. p. 77-90.
71. GHOZLANI I, Labrini F, Ghazi M, Kherrab A, Moutaoukil M. La polyarthrite rhumatoïde: actualités physiopathologiques et implications thérapeutiques. *Journal de biologie médicale*. 2017;6:61-9.
72. Berthelot J-M, Le Goff B, Neel A, Maugars Y, Hamidou M. NETosis: At the crossroads of rheumatoid arthritis, lupus, and vasculitis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):255-62.
73. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(1):3-18.
74. Dumontet E, Bigot-Corbel E. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(446):65-72.
75. Roux S. Le système RANKL-RANK et OPG dans la résorption osseuse sous-chondrale de la polyarthrite rhumatoïde.
76. Ghozlan I, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. Les anticorps anti-peptides citrullinés dans la polyarthrite rhumatoïde.
77. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde: acquisitions récentes 2016 [Available from: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1620-physiopathologie-de-la-polyarthrite-rhumatoide>].
78. Cantagrel A, Degboé Y, Constantin A, Davignon J-L. Le TNF- α , l'interleukine-6 et l'interleukine-1: trois cytokines centrales de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017;84(4):325-30.
79. Candil D, Zufferey P. Anti-IL-6: Nouvelles perspectives thérapeutiques. *Revue medicale suisse*. 2017;13:105-9.
80. Noack M, Kolopp-Sarda M-N. Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(499):28-37.
81. Maiga A. Affections parodontales chez le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde au CHU «Le Luxembourg»: USTTB; 2021.
82. Rhumatologie - polyarthrite rhumatoïde [Available from: <https://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-rhu-polyarthrhum3.shtml>].
83. Pillon F, Michiels Y. Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 2013;52(531):3-5.
84. Mouanaa H, Zrouer S, Hachfi H, Hammami S, Jguirim M, Bejia I, et al. L'évaluation des manifestations extra-articulaires est une étape importante dans la prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39:A161-A2.
85. Polyarthrite rhumatoïde (PR) - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif 2023 [Available from: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr>].
86. DOULEURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE 2021 [Available from: <https://enovis-medtech.eu/blog/polyarthrite-rhumatoide-comment-attenuer-la-douleur/>].
87. Bouysset M, Tebib J-G, Cyteval C, Coury F. Le pied de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2014;81(2):109-14.

88. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*. 2014;81(4):303-12.
89. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):804-14.
90. Park J-H, Park E-K, Koo D-W, Lee S, Lee S-H, Kim G-T, et al. Compliance and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017;18(1):1-9.
91. Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017;84(4):337-42.
92. Van Der Heijde D, Van Der Helm-Van AH, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):479-81.
93. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(12):2361-9.
94. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga A-B, Olsen IC, Hammer HB, et al. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(2):341-5.
95. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open*. 2017;3(1):e000406.
96. Böhler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(2):241-4.
97. Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):1-8.
98. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EN, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(4):780-3.
99. Gan RW, Trouw LA, Shi J, Toes RE, Huizinga TW, Demoruelle MK, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(4):572-9.
100. Bax M, Huizinga TW, Toes RE, editors. *The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis*. Seminars in immunopathology; 2014: Springer.
101. Thiele GM, Duryee MJ, Anderson DR, Klassen LW, Mohring SM, Young KA, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde adducts and anti-malondialdehyde-acetaldehyde antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(3):645-55.
102. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH, Buckner JH, Gregersen PK, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared

- epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):147-52.
103. Nicaise-Roland P, Delaunay C, Meyer O, Labarre C. Les anticorps antipeptides cycliques citrullinés: intérêt dans la Polyarthrite Rhumatoïde. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 2003;18(1):41-5.
104. Aebischer O. Comment interpréter les anticorps anti-nucléaires (ANA)? 2019.
105. Rhumatisme articulaire aigu - Problèmes de santé infantiles 2022 [Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/infections-bact%C3%A9riennes-chez-les-nourrissons-et-les-enfants/rhumatisme-articulaire-aigu#:~:text=Le%20rhumatisme%20articulaire%20aigu%20est,une%20angine%20streptococcique%20non%20traitée>].
106. Arthrites virales 2018 [Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-597/arthrites-virales>].
107. Maatallah K, Ajili F, Souabni L, Laatar A, Zakraoui L. Rare localization of tuberculosis: tenosynovitis of the fingers. *The Pan African Medical Journal*. 2014;17:270-.
108. Impact du dosage des anticorps antinucléaires dans la pratique clinique quotidienne 2021 [Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-754/impact-du-dosage-des-anticorps-antinucleaires-dans-la-pratique-clinique-quotidienne>].
109. Maladie (ou syndrome) de Sjögren June 25, 2023 [Available from: https://has-sante.fr/jcms/p_3328894/fr/maladie-ou-syndrome-de-sjogren].
110. Janssens HJ, Arts PG, Schalk BW, Biermans MC. Goutte et polyarthrite rhumatoïde, deux affections dont il faut tenir compte dans la prise en charge du risque cardiovasculaire: étude de cohorte rétrospective en soins primaires. *Revue du rhumatisme*. 2017;84(6):520-5.
111. Rhumatologie: Rhumatisme psoriasique 2015 [Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-456-57/rhumatologie-rhumatisme-psoriasique>].
112. Spondylarthrite ankylosante - Troubles osseux, articulaires et musculaires. 2022.
113. Pseudo-polyarthrite rhizomélisque - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif 2023 [Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/vascularites/pseudo-polyarthrite-rhizom%C3%A9lique>].
114. Samson M, Audia S, Lakomy D, Bonnotte B, Tavernier C, Ornetti P. Stratégie diagnostique devant la découverte d'une hypogammaglobulinémie en rhumatologie. *Revue du rhumatisme*. 2011;78(2):122-7.
115. Honstetter S, Roux C, Allado E, Grosse J, Chary-Valckenaere I, Loeuille D. Évaluation des lésions inflammatoires et structurales en échographie dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et dans l'arthrose (AO): détermination de seuils échographiques afin de distinguer les patients atteints d'arthrose de ceux atteints de polyarthrite. *Revue du Rhumatisme*. 2021;88:A51-A2.
116. Roux C, Gandjbakhch F, Pierreisnard A, Couderc M, Lukas C, Masri R, et al. Ultrasonographic criteria for the diagnosis of erosive rheumatoid arthritis using osteoarthritic patients as controls compared to validated radiographic criteria. *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):467-74.
117. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Marotto D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Rheumatoid arthritis disease activity assessment in routine care: performance of the most widely used composite

- disease activity indices and patient-reported outcome measures. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2021;92(4).
118. Kamissoko AB, Eloundou P, Traoré M, Diallo ML, Mendo G, Diallo A. Profil et qualité de vie de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en Guinée Conakry et au Cameroun. *The Pan African Medical Journal*. 2021;38.
 119. HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) - RheumInfo 2012 [Available from: https://rheuminfo.com/docs/physician-tools/Rheumatology_Clinic_HAQ_VAS_V2.pdf.
 120. Roux C. Évaluation structurale en échographie et en radiographie dans la polyarthrite rhumatoïde et dans l'arthrose: Université de Lorraine; 2017.
 121. Ferro F, Elefante E, Luciano N, Talarico R, Todoerti M. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):721-34.
 122. Bouaddi I, El Badri D, Hassani A, Bahouque H, Rkain H, Allali F, et al. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mar Rhum*. 2012;19:19-23.
 123. Hmamouchi I, Combe B, Fautrel B, Rincheval N, Lukas C. Prévalence et concordance de la rémission précoce et prolongée évaluée par différents indices validés de la cohorte d'arthrites débutantes «ESPOIR». *Revue du Rhumatisme*. 2015;82(1):47-53.
 124. Gaujoux-Viala C. Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017;84(4):343-6.
 125. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):1-8.
 126. van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):491-6.
 127. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Van Der Helm-Van Mil A. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(5):806-12.
 128. Bergstra SA, Allaart CF. What is the optimal target for treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis? *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(3):282-7.
 129. Ba KL, Gabay C. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Suisse*. 2014;10:595-602.
 130. Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(6):1-9.
 131. Gaujoux-Viala C, Rincheval N, Dougados M, Combe B, Fautrel B. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(12):2054-60.
 132. Moussa MA, Akhrif I, El Youbi K, Skalli S, Balkhadir H, Karkouri S, et al. Physiothérapie antalgique dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.
 133. Chigot ML, Schuster A, Lioté F. Ergothérapie et appareillage dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. *Revue du Rhumatisme*. 2023.
 134. Prise en charge en rééducation fonctionnelle de la polyarthrite rhumatoïde 2012 [Available from: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite->

[rhumatoïde/1600-prise-en-charge-en-reeducation-fonctionnelle-de-la-polyarthrite-rhumatoïde.](#)

135. AUTRUSSON M. APPAREILLAGE DU PIED DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.
136. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(10):581-92.
137. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Shadick NA, Williams DA, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(8):2006-14.
138. Lioté F, Lellouche H. Que reste-t-il de la synoviorthèse isotopique? *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2020;87(3):239-42.
139. Michiels Y, Pillon F. Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 2013;52(531):6-13.
140. Dalton VK, Epstein EJ, Mukherjee SK, Roden DM, Schaefer EA. Médicaments non opioïdes pour traiter les douleurs. 2022.
141. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(1).
142. Rsum des Caractéristiques du Produit 2011 [Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0186846.htm>].
143. Mounach A, Ghozlani I, Rezqi A, El Maghraoui A. Les traitements symptomatiques et de fond classiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Marocaine de Rhumatologie*. 2012.
144. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(12):731-42.
145. Cronstein BN, Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(1):41-51.
146. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(8):1445-52.
147. Valerio V, Kwok M, Loewen H, Winkler J, Mody GM, Scuccimarri R, et al. Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2021;40:1259-71.
148. Takahashi N, Kojima T, Kida D, Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, et al. Concomitant methotrexate has little effect on clinical outcomes of abatacept in rheumatoid arthritis: a propensity score matching analysis. *Clinical Rheumatology*. 2019;38:2451-9.
149. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(1):1-26.
150. Leflunomide ratiopharm [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leflunomide-ratiopharm>].
151. Rsum des Caractéristiques du Produit 2013 [Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0230495.htm>].
152. Rsum des Caractéristiques du Produit 2015 [Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0260812.htm>].
153. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - Haute Autorité de Santé 2014 [Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-8572_ALLOCHRYSSINE_PISRI_Avis%201_CT8572.pdf].
154. Rsum des Caractéristiques du Produit 2014 [Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0243736.htm>].

155. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nature reviews Drug discovery*. 2017;16(12):843-62.
156. 1 Que faire avant d'initier les inhibiteurs de JAK (JAKi) 2019 [Available from: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/JAKi-octobre2019/JAK_01_Bilan%20pr%C3%A9th%C3%A9rapeutique_MAJ_220719.pdf].
157. Comment suivre un patient traité par inhibiteurs de JAK (JAKi) 2022 [Available from: <https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2021/04/23.7.2-Suivi-inhibiteurs-de-JAK.pdf>].
158. Laplane S, Seauve M, Aureal M, Lega J, Coury F. Infections postopératoires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par biothérapies et thérapies ciblées synthétiques: calcul du taux d'incidence et du risque relatif par une méta-analyse. *Revue du Rhumatisme*. 2022;89:A206.
159. Bettaieb H, Boussaid S, Jemmali S, Ajlani H, Sahli H, Rekik S, et al. Le recours à la chirurgie articulaire au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques: quels facteurs intervenants? *Revue du Rhumatisme*. 2021;88:A202.
160. CHUNG C, CAVAGNA P, FAIN O, ANTIGNAC M, HUEP A. Biosimilaires: ce qu'il faut savoir.
161. Alten R, Kaine J, Keystone E, Nash P, Delaet I, Genovese MC. Long-term safety of subcutaneous abatacept in rheumatoid arthritis: integrated analysis of clinical trial data representing more than four years of treatment. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(8):1987-97.
162. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M, Group BS. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2011;7(3):165-72.
163. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *New England journal of medicine*. 2015;373(26):2534-48.
164. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(10):1761-6.
165. Moulis G, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology*. 2014;53(10):1864-71.
166. Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(6):480-8.
167. Perez-Alvarez R, Pérez-de-Lis M, Ramos-Casals M, Group BS. Biologics-induced autoimmune diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(1):56-64.
168. Younis S, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M, et al. Interleukin 6 blockade-associated weight gain with abdominal enlargement in a patient with rheumatoid arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2013;19(1):48-9.
169. Zhang J, Xie F, Yun H, Chen L, Muntner P, Levitan EB, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1813-8.
170. Divonne MdIF, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: a systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):133-40.

171. Checklist avant de débuter un traitement par biothérapie (anti-TNF ... 2021.
172. Comment surveiller un malade sous anti-TNF ? – FMC-HGE. 2022.
173. Belo-Kibabu S, Bottois C, Dumas S, Hubert J, Molto A, Roux C, et al., editors. Mise en place de consultations pluridisciplinaires pour des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique et traités par biothérapie sous-cutanée: bilan à un an et perspectives. Annales Pharmaceutiques Françaises; 2023: Elsevier.
174. Denarie A. Médicaments biologiques et biosimilaires: comment aborder l'interchangeabilité? 2019.
175. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. Rheumatology. 2017;56(2):187-97.
176. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. American health & drug benefits. 2013;6(8):469.
177. Les médicaments biosimilaires dans l'UE - European Medicines Agency 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf].
178. Iliasse S. L'adoption des biosimilaires en France: actualités réglementaires et enjeux des études d'interchangeabilité 2018.
179. Anti-TNF alpha 2022 [Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>].
180. Comment suivre et optimiser le traitement d'un patient sous anti-TNF.
181. Cibles des biothérapies au cours des maladies inflam- 2018 [Available from: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/11/P.1917-1926.pdf>].
182. Remicade 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>].
183. Fleury G, Gabay C. Effets secondaires des traitements biologiques. Rev Med CH [en ligne]. 2017;13:542-8.
184. European Medicines Agency 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_en.pdf].
185. Humira 2022.
186. European Medicines Agency. 2023.
187. Negrei C, Bojinca V, Balanescu A, Bojinca M, Baconi D, Spandidos DA, et al. Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. Experimental and therapeutic medicine. 2016;11(4):1177-83.
188. Fechtenbaum M, Md Yusof MY, Emery P. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: current update. Expert opinion on biological therapy. 2014;14(6):841-50.
189. Horton S, Walsh C, Emery P. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert opinion on biological therapy. 2012;12(2):235-49.
190. MabThera.
191. RoActemra. 2023.
192. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - European Medicines Agency 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf].
193. Mariette X, Schaevebeke T, Gaudin P, Chartier M, Heitzmann J, Vannier-Moreau V, et al. Maintien thérapeutique à deux ans de l'abatacept en pratique courante. Résultats de la cohorte française de l'étude ACTION. Revue du Rhumatisme. 2019;86(5):483-9.

194. Alegria GC, Pochard P, Saraux A, Cornec D, Pers J. L'abatacept favorise la fonction régulatrice des lymphocytes B sur la prolifération des lymphocytes T via la production de TGF- β et l'expression de CD152. *Revue du Rhumatisme*. 2016;83:A144.
195. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique 2021 [Available from: https://acthera.univ-lille.fr/co/Abatacept_ORENCIAJ_.html].
196. Prise en charge pratique des patients sous abatacept - CRI-net. 2015.
197. COVID-19: an international student's review from Humanitas University 2021 [Available from: https://www.researchgate.net/publication/351113433_COVID-19_an_international_student's_review_from_Humanitas_University].
198. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015;76(1):25-37.
199. Batista AA, Lazzarin T, Pereira FW, Baccaro A, Rocha OM, Narimatsu KL, et al. Serum Vitamin D Levels, Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with C-Reactive Protein (DAS28-CRP), and Cardiac Remodeling Determined by Ventricular Dimensions and Left Atrium Diameter in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Prospective Observational Study. *Medical Science Monitor*. 2023;29.
200. Tarannum S, Widdifield J, Wu CF, Johnson SR, Rochon P, Eder L. Understanding sex-related differences in healthcare utilisation among patients with inflammatory arthritis: a population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(2):283-91.
201. Fazaa A, Boussaa H, Ouenniche K, Miladi S, Yasmine M, Souabni L, et al. AB0255 CORRELATION BETWEEN PATIENT GLOBAL ASSESSMENT AND DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: ANY CHANGE OVER TIME? : BMJ Publishing Group Ltd; 2023.
202. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology*. 2014;53(1):76-84.
203. Codreanu C, Mogosan C, Ionescu R, Ancuta I, Opris D. Biologic therapy in rheumatoid arthritis: results from the Romanian registry of rheumatic diseases one year after initiation. *Farmacia*. 2014;62(6):1089-96.
204. GARBA AA, ANDIA AK, TAOFIK M, LAOUALI MC, ADAM IAK, ADEHOSSI E. Profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des premiers cas de polyarthrite rhumatoïde (PR) à l'hôpital national de Zinder (HNZ). *Revue Africaine de Médecine Interne*. 2020;7(2-1):7-12.
205. Radić M, Vlák I, Vučković M, Radić J, Bešić E, Vlák T. Association between Nutritional Status, Lifestyle Habits, and Disease Activity in Dalmatian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2023;15(7):1738.
206. Brahem M, Sarraj R, Grassa R, Amani B, Hachfi H, Younes M. Les facteurs prédictifs de l'intolérance au méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. 2021;88:A298-A9.
207. Baccouche K. Etude rétrospective de l'efficacité à long terme, la tolérance et le maintien thérapeutique du Méthotrexate en monothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Annales des sciences de la santé*. 2017;1(15):1-10.
208. Inotai A, Rojkovich B, Fülöp A, Jászay E, Ágh T, Mészáros Á. Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2012;32:963-9.

209. Akasbi N, Mounir A, Bakale FEO, El Fakir S, Harzy T. TOCILIZUMAB: EFFICACITE ET TOLERANCE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EN PRATIQUE COURANTE. *Integrative Journal of Medical Sciences*. 2019;6:1-5.
210. Cacciapaglia F, Venerito V, Stano S, Fornaro M, Lopalco G, Iannone F. Comparison of adalimumab to other targeted therapies in rheumatoid arthritis: results from systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(3):353.
211. Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, Cantagrel A, Deschamps V, Flipo RM, et al. Taux de rétention de l'adalimumab, de l'éta nercept et de l'infliximab en 1re ou 2e ligne de biothérapie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *Revue du rhumatisme*. 2014;81(6):483-90.
212. Hagege O, Lequerre T, Marcelli C, Varin R, Alcaix D, Weber A, et al. AB1615 EVALUATION OF THE NOCEBO EFFECT WHEN SWITCHING FROM THE ORIGINATOR MOLECULE TO A BIOSIMILAR IN A NORMANDY RETROSPECTIVE COHORT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATISM TREATED WITH ETANERCEPT OR ADALIMUMAB (BIONORIC STUDY). *BMJ Publishing Group Ltd*; 2023.
213. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9877):1541-50.
214. Ediriweera A, Aung T, Savanovic-Abel O. AB0408 DESCRIPTIVE STUDY ON USE OF BIOSIMILARS IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN UNIVERSITY HOSPITALS PLYMOUTH, UNITED KINGDOM. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2023.
215. Lechat P. Médicaments biosimilaires: enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2020;204(8):877-83.
216. Isshiki T, Matsuyama H, Sakamoto S, Honma N, Mikami T, Shibuya K, et al. Development of Propionibacterium acnes-associated sarcoidosis during etanercept therapy. *Internal Medicine*. 2019;58(10):1473-7.
217. Genovese MC, Glover J, Greenwald M, Porawska W, El Khouri EC, Dokoupilova E, et al. FKB327, an adalimumab biosimilar, versus the reference product: results of a randomized, phase III, double-blind study, and its open-label extension. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):1-12.
218. Montero-Vilchez T, Cuenca-Barrales C, Rodriguez-Tejero A, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Switching from adalimumab originator to biosimilar: clinical experience in patients with hidradenitis suppurativa. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):1007.
219. Drepper M, Rubbia-Brandt L, Spahr L. Tocilizumab-induced acute liver injury in adult onset Still's disease. *Case Reports in Hepatology*. 2013;2013.
220. Wu Y-F, Shin Y-C, Yang C-H, Huang Y-H. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of recalcitrant psoriasis: An open-label, retrospective, observational study in Taiwan. *Dermatologica Sinica*. 2013;31(2):49-53.
221. Aouatef BF, Zohra GBF. Médicaments biosimilaires: entre évolution de la réglementation et... bon sens. *Algerian Journal of Health Sciences*. 2019;1(01):54-61.
222. Amgevita
January 18, 2023 [Available from:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>.
223. Solymbic 2019 [Available from:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/solymbic>.

224. Aouatef BF, Zohra GBF. Médicaments biosimilaires: entre évolution de la réglementation et... bon sens. Algerian Journal. 2019:54.
225. Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez M, et al. Biothérapies en rhumatologie en Amérique Latine, en Europe, en Russie et en Inde: produits innovants, biosimilaires et prétendues copies. Revue du Rhumatisme. 2015;82(3):150-6.
226. Benahzil M, Hadjaz I, Mansouri K, editors. The regulatory landscape of biosimilars: Algeria's efforts and progress made from 2006 to 2021. Annales Pharmaceutiques Françaises; 2022: Elsevier.
227. Lu X, Hu R, Peng L, Liu M, Sun Z. Efficacy and safety of adalimumab biosimilars: current critical clinical data in rheumatoid arthritis. Frontiers in Immunology. 2021;12:638444.

Annexes

Annexe 1 : les protocoles

- 1) **Dosage de la VS :** C'est la mesure de la chute libre des rouleaux de globules rouges dans une colonne d'un sang rendu incoagulable par addition de citrate de sodium.

Protocole :

- Le prélèvement sanguin est récupéré dans un tube citrate (sang et anticoagulant).
- A l'aide d'une poire, aspirer le sang à l'intérieur d'un tube vertical gradué appelé tube de Westergreen.
- la vitesse à laquelle les globules rouges sédimentent est reportée en mm /h.
- Les résultats sont donnés en mn/h à la première heure et éventuellement, en mm/h à la deuxième heure.

2) Dosage de la CRP :

***Technique d'agglutination au latex :**

C'est un dosage immunologique sur latex mis au point pour une mesure précise et reproductible des taux sanguins de CRP dans le sérum et le plasma. Elle est positive s'il se produit une réaction antigène-anticorps entre la CRP présente dans l'échantillon et l'anticorps anti-CRP qui a été absorbé par les particules de latex.

Protocole :

Méthode qualitative :

1. Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test est réduite à températures basses.
2. Déposer 50 uL de l'échantillon (Remarque 1) à tester ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle positif et négatif, sur cercles différentes d'une porte.
3. Mélanger le réactif CRP- latex vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation. Déposer une goutte (50UL) à côté de chaque goutte précédente.
4. Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie intérieure du cercle. Utilisez des baguettes différentes pour chaque échantillon.
5. Situer la porte sur un agitateur rotatif à 80 — 100 t.p.m. et agiter durant 2 minutes. Trop de temps peut donner lieu à des résultats positifs erronés.

Méthode semi-quantitative :

1. Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.
2. Pour chaque dilution, procédez comme pour la méthode qualitative

Lecture : Examiner la présence ou l'absence d'agglutination, immédiatement après avoir retiré la plaque de l'agitateur. La présence d'agglutination indique une concentration en CRP égale ou supérieure à 6 mg/L.

Dans la méthode semi quantitative, l'intitulé est défini comme la dilution principale qui donne un résultat positif.

***Par laser néphélométrie :** même principe que celui du FR

Protocole : technique automatisable

3) Dosage des FR :

***Test au latex :** Test d'agglutination passive dans lequel l'antigène est absorbé sur les particules de Latex qui ensuite s'agrègent en présence de l'anticorps spécifique de l'antigène absorbé.

Dans les cas de PR le FR peut être > 08 UI/ml.

Protocole : Il s'agit d'une réaction d'agglutination passive sur lame utilisant des particules de polystyrène sensibilisées par des gammaglobulines humaines et qui donnent lieu à une agglutination lorsque' elles sont à un échantillon contenant des facteurs rhumatoïdes.

Méthode qualitative

1. Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test Réduit à températures basses.
2. Déposer 50 uL de l'échantillon à tester ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle.
3. Mélanger le réactif de FR- latex vigoureusement ou avec L'agitateur vortex avant de l'utiliser. Déposer une goutte (50 uL) à côté de chacune des gouttes précédentes.
4. Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie intérieure du cercle. Utilisez des baguettes différentes pour chaque échantillon.

5. Placer la porte sur un agitateur rotatif de 80 — 100 t.p.m. pendant 2 minutes. L'excès de temps peut entraîner l'apparition de faux positifs.

Méthode semi-quantitative

1. Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.
2. Pour chaque dilution, procédez comme pour la méthode qualitative.

Lecture : Examiner la présence ou l'absence de l'agglutination immédiatement après avoir retiré le couvercle de l'agitateur. La présence d'une agglutination indique une concentration en FR égale ou supérieure à 8 UI/ml.

Dans la méthode semi-quantitative, l'intitulé de la méthode est déterminé comme la méthode la plus positive.

***Waler – Rose :** La technique de Waler Rose est une technique d'hémagglutination permettant de détecter la qualité et la semi quantité de FR dans le sérum humain. Les hématies stabilisés de chèvre et sensibilisés avec de l'IgG de lapin anti-hématies de chèvre, sont agglutinés par les FR présents dans l'échantillon du patient

Protocole :

Méthode qualitative :

1. Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test réduit à températures basses.
2. Déposer 50 uL de l'échantillon à tester ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle Positif et négatif sur cercles différentes d'une plaque.
3. Mélanger le réactif de WR vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation. Déposer une goutte (50 uL) à coté de chacune des gouttes précédentes.
4. Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie intérieure du cercle. Utilisez des baguettes différentes pour chaque échantillon.
5. Situer la plaque sur une superficie lisse et plane durant 2 minutes.
6. Tout de suite après. Incliner la plaque à 45° à l'horizontale et laisser reposer pendant 1 minute. L'excès de temps peut entraîner l'apparition de résultats positifs erronés.

Méthode semi-quantitative :

1. Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.
2. Pour chaque dilution, procédez comme pour la méthode qualitative.

Lecture : Examiner la présence ou l'absence d'agglutination immédiatement après avoir terminé la réaction, en évitant de déplacer ou de soulever la plaque pendant l'analyse. La présence d'une agglutination indique une concentration de FR égale ou supérieure à 8 UI/ml.

Dans la méthode semi-quantitative, l'intitulé de la méthode est déterminé comme la méthode la plus positive.

***Laser néphélométrie :** Elle est utilisée pour mesurer les concentrations de protéines sériques par immunoprécipitation : le sérum dilué est mis en présence d'un antisérum spécifique et le complexe antigène-anticorps anti-protéine précipite sous forme de fines particules permettant une analyse néphélométrique. Cette technique consiste à mesurer l'intensité d'un rayonnement laser diffusé à travers un échantillon pour le relier à une concentration.

Dosage des anti-ccp3 :

Technique Elisa : C'est une technique utilisant un ou deux anticorps. L'un de ceux-ci est spécifique de l'antigène, tandis que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène- anticorps) et est couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire, responsable du nom de la technique, peut aussi causer l'émission d'un signal par un substrat chromogène ou fluorogène. Les anticorps anti-CCP 3 est > 05 UI/ml dans les cas de PR.

Protocole :

Puits coatés : prêts à l'emploi. Ouvrir l'emballage protecteur refermable de la microplaque au-dessus de la fermeture rapide (zip). Ne pas ouvrir tant que la microplaque n'a pas atteint la température ambiante afin d'éviter toute condensation sur les barrettes individuelles. Replacer immédiatement les puits non utilisés d'une microplaque entamée dans emballage protecteur et refermer soigneusement avec la fermeture intégrée (ne pas retirer le dessiccateur contenu dans l'emballage). Une fois que la protection de l'emballage a été ouverte pour la première fois, les puits coatés avec les antigènes peuvent être conservés dans un endroit sec et à une température comprise entre +2°C et +8°C, pendant 4 mois.

Calibrateur et contrôles : Prêt à l'emploi. Les réactifs doivent être homogénéisés minutieusement avant l'utilisation.

Conjugué enzymatique : Prêt à l'emploi. Le conjugué enzymatique doit être homogénéisés minutieusement avant l'utilisation.

Tampon échantillon : prêt à l'emploi.

Tampon de lavage : Le tampon de lavage est concentré 10x. Si une cristallisation apparaît dans le flacon de tampon concentré, le chauffer à 37°C et mélanger son contenu soigneusement avant de le diluer

Solution du chromogène/substrat : Prête à l'emploi. Fermer la bouteille immédiatement après usage, le contenu étant sensible à la lumière. La solution du chromogène/substrat doit être claire au moment de l'utilisation. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée en bleu.

Solution d'arrêt : Prête à l'emploi.

Préparation et stabilité des échantillons sérum ou plasma :

Echantillon : Sérum ou plasma (sur EDTA, héparine ou citrate) humains. Ne pas utiliser

D'échantillons inactivés à la chaleur. Car ceux-ci pourraient engendrer des résultats faux positifs.

Stabilité : Les échantillons patients à examiner peuvent généralement être conservés entre +2°C et +8°C jusqu'à 14 jours. Les échantillons dilués doivent être dosés dans la journée.

Dilution de l'échantillon : Les échantillons patients à examiner sont dilués à 1: 101 avec du tampon échantillon. Exemple : Ajouter 10ul de sérum à 1.0ml de tampon échantillon et mélanger soigneusement sur un vortex (le pipetage d'échantillon n'est pas suffisant pour bien mélanger).

Remarque : les calibrateurs et les contrôles sont pré dilués et prêts à l'emploi. Ne pas les diluer.

Incubation :

Pour la réalisation d'un dosage qualitatif/semi-quantitatif, incuber seulement le calibrateur 2 avec les contrôles positif et négatif et les échantillons patients. Pour la réalisation d'un dosage quantitatif, incuber les calibrateurs 1 à 5 avec des contrôles positif et négatif et les échantillons patients.

Réalisation manuelle (partielle) du test.

Incubation des échantillons (1ère étape) :

Transférer 100ul des calibrateurs, des contrôles positifs et négatif ou des échantillons patients dilués dans des puits individualisés de la microplaque selon le protocole de pipetage. Le pipetage ne doit pas prendre plus de 15 minutes. Incuber 60 minutes à température ambiante (+18°C à +25°C).

Lavage :

Manuel ; vider puis laver 3 fois de suite les puits avec 300ul de tampon de lavage par cycle de lavage.

Automatique ; Laver les puits 3 fois avec 450ul de tampon de lavage (réglage du programme : Exemple le laveur TECAN Columbus « Over flow Mode »).

Incubation du conjugué (2ème étape) : pipeter 100ul du conjugué enzymatique (anti-IgG humaine couplé à la peroxydase) dans chacun des puits de la microplaque. Incuber 30 minutes à température ambiante (+18 °C à +25 °C).

Lavage : Vider les puits. Laver comme décrit plus haut.

Incubation du substrat (3ème étape) : pipeter 100ul de la solution du chromogène/substrat dans chacun des puits de la microplaque. Incuber 30 minutes à température ambiante, en protégeant la plaque de la lumière directe du soleil.

Arrêt de la réaction : 100ul de la solution d'arrêt dans chacun des puits de la microplaque dans le même ordre et avec la même cadence que l'étape d'incubation du chromogène/substrat.

Lecture : La mesure photométrique de l'intensité de coloration doit être faite à la longueur d'onde 450nm et avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620nm et 650nm, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction. Avant de mesurer, agiter soigneusement la microplaque pour assurer une homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.

Annexe 2 : HAQ

Définition : Indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Il s'agit d'un indice reflétant le statut fonctionnel (capacité fonctionnelle) du patient. Le HAQ (Health Assessment Questionnaire) est un auto-questionnaire (adaptation française du Stanford Questionnaire) mesurant les aptitudes quotidiennes du patient la semaine précédente. Mode d'emploi en pratique :

Le patient remplit seul son questionnaire. Chaque question est cotée de 0 à 3 selon la difficulté ressentie par le patient :

- 0 = aucune difficulté.
- 1 = quelques difficultés.
- 2 = beaucoup de difficultés.
- 3 = impossible.

La note pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la note la plus forte obtenue parmi les 2-3 réponses aux questions du domaine (idem si donnée manquante). La notion d'une aide et/ou d'un recours à des appareils modifie la cotation qui devient au moins 2. On attribue la note 3 si la note préalable est déjà =3.

L'indice fonctionnel ou "disability index", est la somme des cotations des divers domaines concernés, divisée par 8 (nombre de domaines évalués). On peut proposer, par exemple, une mesure tous les 6-12 mois.

Interprétation : le score obtenu est compris entre 0 et 3.

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
-				
Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
-				
Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
-				
vous lever d'une chaise				
-				
vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
-				
couper votre viande				
-				
porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
-				
ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
-				
marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
-				
monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
-				
vous laver et vous sécher entièrement ?				
-				
prendre un bain ?				
-				
vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
-				
prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
-				
ouvrir une porte de voiture ?				
-				
dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
-				
ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
-				
faire vos courses ?				
-				
monter et descendre de voiture ?				
-				
faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	Autres, préciser.....
Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :	
S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher
Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :	
Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	
Veuillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :	
Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

Annexe 3 : Fiches du bilan pré-thérapeutique sous Anti-TNF :

<p>'interrogatoire, rechercher :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) • Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose • Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome • Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, broncho-pneumopathie <p>chronique obstructive (BPCO), œsophagite, dysplasie du col)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de <p>neuropathie démyélinisante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite) • Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère • Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque • Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG) • Grossesse, désir de grossesse.
<p>Les vaccinations :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • On proposera une mise à jour des vaccinations avec vaccin inactivé sans retarder l'initiation du traitement • Grippe annuelle • DTPolio tous les 10 ans • Vaccination contre le pneumocoque <ul style="list-style-type: none"> • Non préalablement vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans par le vaccin polyosidique non conjugué 23-valent (PPV23 ou Pneumovax®) : une dose de vaccin conjugué 13-valent (PCV13 ou Prevenar13®) puis une dose de Pneumovax® au moins 2 mois après • Vaccinés par Pneumovax® : attendre un délai d'au moins 1 an après la vaccination par Pneumovax® pour vacciner avec une dose de Preve- nar13®. L'injection ultérieure du Pneumovax® sera pratiquée avec un délai minimal de 5 ans par rapport à la date de la dernière injection du Pneumovax®.
<p>À l'examen clinique, rechercher :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre - Infection évolutive - Adénopathies - Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie - Signes d'insuffisance cardiaque décompensée - Signes broncho-pulmonaires

	<ul style="list-style-type: none"> - Signes d'auto-immunité - Signes d'affection démyélinisante
<p>Les examens complémentaires à demander systématiquement en 1ère intention :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • - Hémogramme • - Electrophorèse des protéines sériques • - ASAT/ALAT • - Radiographie du thorax • - Test in vitro Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB® ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest®) <ul style="list-style-type: none"> • Si lors d'un précédent dépistage un traitement antituberculeux préventif a été prescrit, le dépistage ne sera pas renouvelé • Si un précédent dépistage >2 ans était négatif, il est conseillé de le refaire • Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANSM pour le dépistage des tuberculoses latentes. <ul style="list-style-type: none"> • - Sérologies hépatites B et C et avec accord du patient, sérologie VIH • - Anticorps anti-noyaux • - Application des règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie.
<p>Contre-indications :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients - Tuberculose active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes - Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV).
<p>Précautions d'emploi :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pathologies neurologiques démyélinisantes - Pneumopathie interstitielle - Affection auto-immune systémique - Affections malignes - Vaccination récente avec vaccin vivant.

Annexe 4 : Interprétation du DAS28 :

L'évaluation de la réponse thérapeutique sur l'activité de la maladie entre 2 mesures du DAS 28 peut se libeller également ainsi.

- Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2:

Une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du score du DAS 28 supérieure à 1,2.

Une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2.

Une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DA 28 inférieure.

- Lorsque le score du DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2:

Une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 au moins supérieure à 0,6.

Une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

- Lorsque le score du DAS28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1 :

Une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du score du DAS 28 supérieure à 1,2.

Une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

Annexe 5 : fiche de suivi de la biothérapie

Service de rééducation fonctionnelle
FRANTZ FANON Blida
Fiche de surveillance en biothérapie

Médecin traitant

Molécule

Date

Diagnostic

Dose

N° de la cure

Nom/prénom	Age	Profession	Lieu	Situation familiale	Poids	N° de la cure

Effets secondaires de la dernière cure :

Satisfaction du traitement :

Bilan biologique :

HB	GB	PLAQ	ASAT	ALAT	UREE	CREAT	CT	LDL	TG	FR	Autre

Activité de la maladie :

PR			SPA		
VS					
CRP					
NAD					
NAG					
GH					
	Précédent	Actuel		Précédent	Actuel
VS			BASDAI		
CRP					
DAS 28(CRP/VS)					
Dynamomètre	Droite				
	Gauche				

Impact de la maladie à l'EVA sur 100mm :

Sommeil	Activité quotidienne et professionnelle	Relationnel		
		Sociale	Familiale	Conjugale

CAT et commentaires

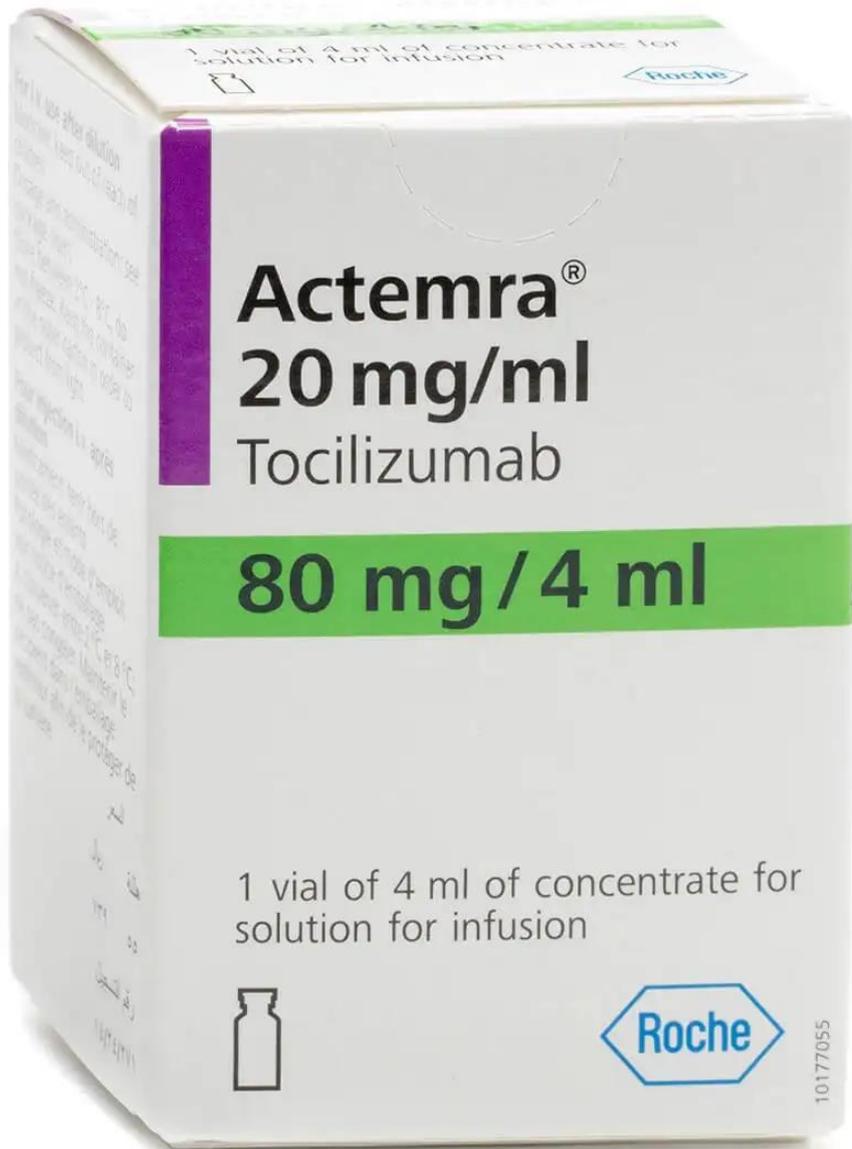


Figure : flacon Actemra (Roche)



Figure : dipositif de régulation de vitesse de perfusion



Figure : poche de Na Cl 0,9% 100 ml

Résumé :

La biothérapie a révolutionné la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'objectif de l'étude était d'évaluer et comparer l'efficacité et la tolérance des biothérapies et traitement conventionnel classiques utilisés au cours de la PR.

Il s'agissait d'une étude rétrospective couvrant 13 ans au niveau de l'unité d'immunologie de l'UHU Hassiba Ben Bouali Blida et service de rééducation fonctionnelle du CHU Frantz Fanon Blida.

Nous avons relevé 1866 dossiers de patients atteints de PR, dont 75 recevant une biothérapie et 71 recevant un traitement classique conventionnel. La réponse thérapeutique a été évaluée par le score DAS 28-VS et interpréter selon les critères de jugements de EULAR.

Une prédominance féminine de 83%, l'âge moyen des patients PR était de $49,3 \pm 13,42$ ans, l'âge moyen des patients sous biothérapie était de $50,1 \pm 10,65$. Le DAS28-VS moyen de départ était de $5,625 \pm 1,4$. Le facteur rhumatoïde et les ACPA étaient positifs dans 66% et 77% des cas respectivement.

84% des patients avaient reçu au départ le MTX en première ligne, la baisse du DAS28 était non significative, avec $n=12$ patients qui ont présenté une intolérance, et 45% inefficacité. L'instauration de la biothérapie principalement le TCZ a permis une baisse du DAS28-VS de $-1,842 \pm 0,3812$, une baisse significative selon les critères de l'EULAR. Le biosimilaire-Adalimumab a présenté un profil d'efficacité et de tolérance défavorable (avec notamment la survenue d'EI graves) chez la majorité des patients (68,42%). Plusieurs EI ont été décrits sous biothérapie principalement des troubles de l'hémogramme.

En conclusion, la biothérapie est plus efficace que les traitements conventionnels classique, tandis qu'en terme de tolérance les données sont insuffisantes pour effectuer un jugement là-dessus.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde – Biothérapie.

Abstract:

Biotherapy has revolutionized the therapeutic management of rheumatoid arthritis (RA). The objective of the study was to evaluate and compare the efficacy and tolerance of biotherapy and conventional classic treatment used in RA.

It was a retrospective study covering 13 years at the level of the immunology unit of the UHU Hassiba Ben Bouali Blida and functional rehabilitation service of the CHU Frantz Fanon Blida. We identified 1866 records of patients with RA, 75 receiving biotherapy and 71 receiving conventional treatment. The therapeutic response was evaluated by the DAS 28-ESR score and interpreted according to the EULAR judgements criteria.

A female predominance of 83%, the average age of PR patients was 49.3 ± 13.42 years, the average age of patients under biotherapy was 50.1 ± 10.65 . The mean starting DAS28-ESR was 5.625 ± 1.4 . The RF and ACPA were positive in 66% and 77% of cases respectively.

84% of patients initially received MTX on the front line, the decrease in DAS28 was non-significant, with $n=12$ patients exhibiting intolerance, and 45% ineffectiveness. The introduction of biotherapy mainly the TCZ allowed a decrease of DAS28-ESR of -1.842 ± 0.3812 , a significant decrease according to the criteria of the EULAR. Biosimilar-Adalimumab had an adverse efficacy and tolerance profile (including the occurrence of severe AEs) in the majority of patients (68.42%). Several AEs have been described under biotherapy mainly of the hemogram disorders.

In conclusion, biotherapy is more effective than conventional treatments, while in terms of tolerance data are insufficient to make a judgment on it.

Keywords: Rheumatoid arthritis – Biotherapy.