

Le Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde

Imane Aouidat, Abdellah El Maghraoui

Introduction.....	1
Rappel théorique sur la Polyarthrite rhumatoïde (PR)	
I- Définition.....	3
II- Epidémiologie.....	4
III- Mécanismes physiopathologiques.....	5
1-Facteurs de risque	5
1-1 Le terrain génétique.....	5
1-2 Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés :.....	5
a) Hormonaux.....	5
b) En relation avec le SNC.....	6
c) Environnementaux.....	6
d) Tabagisme.....	6
e) Les facteurs nutritionnels.....	6
2-Mécanisme lésionnel.....	7
IV- Clinique.....	12
A- La polyarthrite rhumatoïde au début	12
1) signes cliniques.....	12
2) signes radiologiques.....	13
3) signes biologiques.....	13
B- La polyarthrite rhumatoïde à un stade avéré.....	14
1) Signes cliniques.....	14
1-1 atteinte des doigts.....	14
1-2 atteinte des poignets.....	15
1-3 atteintes des avant-pieds.....	15
1-4 atteintes de l'arrière-pied.....	16
1-5 atteinte du genou.....	16

1-6 atteinte de la hanche.....	16
1-7 atteinte de l'épaule.....	16
1-8 atteinte du coude.....	17
1-9 atteinte du rachis cervical.....	17
2) signes radiologiques.....	18
3) signes biologiques.....	18
4) signes histologiques.....	18
C- La polyarthrite rhumatoïde à un stade séquellaire.....	19
D- Les manifestations extra-articulaires.....	19
1) Signes généraux.....	19
2) Nodules rhumatoïdes.....	19
3) Adénopathies et splénomégalie.....	20
4) Le syndrome sec.....	20
5) Manifestations pleuro-pulmonaires.....	20
6) Manifestations cardiaques.....	21
7) Vascularite.....	21
8) Autres manifestations extra-articulaires.....	22
V- Biologie.....	22
1) Biologie non spécifique.....	22
2) Le liquide synovial.....	22
3) Facteur rhumatoïde.....	23
4) Les anti-peptides cycliques citrullinés.....	23
5) La valeur diagnostique de ces anticorps.....	24
VI- Evolution, Pronostic.....	26
1) Evolution de la PR.....	26
2) Pronostic.....	27

VII- Evaluation de la PR.....	28
1) Evaluation de l'activité de la maladie.....	28
1-1 Critère ACR.....	28
1-2 Le DAS.....	29
1-3 Le SDAI.....	31
2) Evaluation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie	32
2-1 Le HAQ.....	32
VIII- Traitement.....	34
1) Traitement symptomatique.....	35
1-1) Règles d'hygiène de vie.....	35
1-2) Traitement médicamenteux.....	35
a) AINS.....	35
b) Corticostéroïdes.....	35
2) Traitement de fond.....	36
a) Traitement de fond classique.....	36
a-1) Le méthotrexate.....	36
a-2) Les antimalariques.....	37
a-3) Sulfasalazine.....	37
a-4) Les sels d'or.....	37
a-5) Leflunomide.....	37
b) Nouveaux traitements.....	38
b-1) Les inhibiteurs du TNF α :	38
b-1-1) L'infliximab.....	40
b-1-2) L'étanercept.....	40
b-1-3) L'adalimumab.....	41
b-2) L'Abatacept.....	43

b-3) L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1.....	43
b-4) Les anti-lymphocytes :.....	45
b-4-1) Le RITUXIMAB (MABTHERA®).....	45
1) Définition.....	45
2) Historique rationnel d'utilisation.....	47
3) Molécule CD20.....	47
4) Mécanisme d'action du Rituximab :.....	51
a) L'apoptose.....	52
b) La cytotoxicité complément-dépendante ou CDC.....	53
c) La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC.....	54
5) Potentiel du Rituximab dans la PR :.....	56
a) Etude phase IIa.....	57
b) Etude DANCER.....	60
c) Etude REFLEX.....	65
6) Tolérance du Rituximab.....	67
7) Etude pharmacologique du Rituximab.....	68
a) Présentation du médicament.....	68
b) Conservation.....	69
c) Reconstitution.....	69
d) Incompatibilités.....	70
e) Pharmacocinétique.....	70
f) Administration.....	72
g) Posologie.....	73
h) Surveillance de la perfusion.....	74
i) Effets indésirables	75

8) Coût du traitement par le Rituximab.....	80
9) Etude du retraitement par le Rituximab.....	80
b-4-2) Autres anti-CD20.....	83
1-Le tositumomab.....	83
2-L'ibritumomab.....	83
IX- Conclusion.....	84
Résumé.....	86
Bibliographie.....	90

ABREVIATIONS

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

IL : interleukine

SC : sous-cutané

IM : intramusculaire

IV : intraveineux

EULAR : European League Against Rheumatism

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

ACR : Collège Américain de Rhumatologie

ARA : Association Américaine de Rhumatologie

DAS : Disease Activity Score

HAQ : Health Assessment Questionnaire

EVA : Echelle Visuelle Analogique

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

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

CDC : cytotoxicité complément-dépendante

ADCC : cytotoxicité cellulaire Ac dépendante

DMARD : disease-modifying antirheumatic drug

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires et d'autre part d'une maladie systémique, entraînant des manifestations extra-articulaires pouvant compromettre le pronostic vital, tel que les atteintes cardiaques (1).

La pathogénie de la PR est encore incomplètement comprise. Elle concerne de complexes interactions entre les lymphocytes B et T, les synoviocytes (fibroblastes-like) et voit la participation de nombreuses cytokines agissant sur les modes paracrine et autocrine (2). Au cours des dix dernières années, les connaissances immuno-pathologiques ont fait des progrès considérables dans la PR ouvrant actuellement des perspectives thérapeutiques fascinantes et très variées ciblant de façon spécifique tel ou tel médiateur biologique dont on connaît le rôle lésionnel. A partir de ces progrès fondamentaux, des inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure, qui a commencé à dépasser le cadre de cette maladie.

Cependant, ces médicaments montrent une certaine limite puisque 30% des patients environ ne répondent pas au traitement ou échappent après un succès initial (3).

A cela s'ajoute les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits notamment dans un pays d'endémie tuberculeuse comme le nôtre. Pour toutes ces raisons, la recherche continue et les cibles potentielles et les candidats pour les bloquer ne cessent de se développer. Actuellement, on peut les diviser en deux groupes : les traitements ciblant les cellules immunitaires et

les traitements ciblant des cytokines. Les premiers n'ont pas encore donné, pour l'instant, d'intéressants résultats alors que les deuxièmes sont très prometteurs (4).

Parmi les immunothérapies récemment utilisées dans le traitement de fond de la PR, on retrouve le Rituximab : c'est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain.

Jusqu'à présent il a été principalement utilisé dans le traitement des lymphomes B où son efficacité et sa bonne tolérance ont constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Depuis peu, l'idée de l'utiliser dans les maladies auto-immunes et en particulier la PR fait son chemin (5).

Notre travail consiste en une étude bibliographique concernant la place du Rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

I- DEFINITION :

La PR est une maladie auto-immune, la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence a été estimée à moins de 1% (0,1 à 0,62%), le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée.

C'est un rhumatisme chronique, polysynovial, acromélique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression clinique est polymorphe pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires à des stades différents de la maladie. Elle se caractérise par ses destructions articulaires, ses poussées inflammatoires et engendre souvent un handicap important, altérant la qualité de vie, entraînant ainsi de lourdes conséquences sociales.(1)

Comme toutes les maladies auto-immunes, la PR se manifeste par un ensemble de lésions secondaires à l'inflammation et la destruction des articulations. Ces lésions peuvent toucher les tendons ainsi que les organes vitaux comme les poumons, le cœur et les vaisseaux.

C'est une maladie sévère et particulièrement invalidante dans 20-25% des cas, elle justifie une prise en charge thérapeutique précoce, personnalisée, multidisciplinaire avec instauration rapide de ce que l'on appelle les traitements de fond. (6)

II- EPIDEMIOLOGIE :

La première description de la PR en France date du XVII^e siècle, alors que les observations antérieures ont pu être faites dans des populations d'Amérique.

Aussi, certains auteurs émettent-ils l'hypothèse que la PR pourrait être secondaire à la découverte du Nouveau Monde.

La PR reste une maladie d'étiologie inconnue. Les études épidémiologiques sont soumises à de nombreuses difficultés méthodologiques mais permettent d'évaluer la prévalence de la maladie autour de 0.5 à 1. Elle est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Elle augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans avec un pic de fréquence maximale entre 35 -55 ans. Elle peut aussi débiter chez le sujet âgé ou chez l'enfant, mais par définition, la dénomination de PR ne s'applique qu'aux patients de plus de 15 ans. Avant cet âge, l'inflammation articulaire chronique réalise plusieurs formes (arthrite juvénile, maladie de Still). (7)

La guérison est possible surtout au début de la maladie. Les détériorations radiologiques concernant 80% des patients, sont précoces et rapides au cours des 2 à 3 premières années d'évolution. L'handicap à long terme est sévère et l'espérance de vie des polyarthritiques est raccourcie.

Actuellement plusieurs études témoignent d'une diminution récente de l'incidence de la PR, aussi bien aux Etats-unis qu'en Europe, ce qui pourrait être lié au développement de la contraception orale ou à une amélioration des conditions d'hygiène de vie avec diminution de nombreuses maladies infectieuses. Mais cette baisse pourrait aussi n'être qu'un artefact lié aux difficultés méthodologiques des études épidémiologiques.

Cette maladie pose un véritable problème de santé publique. Plus de la moitié des malades se voit obligée d'arrêter toute activité professionnelle en moins de 5 ans après le début de la maladie, et dans 10% des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de 2 ans. La durée de vie des malades atteints est en moyenne réduite de 5 ans.(8)

III- MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

1-Facteurs de risque :

La PR est une affection dont l'origine précise n'est pas connue, cependant on la classe comme une maladie auto-immune à cause de la présence de signes biologiques d'auto-réactivité. C'est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre une combinaison de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques.

1-1) Le terrain génétique :

Il est surtout connu au travers des Antigènes (Ag) d'histocompatibilité portés par les patients. Près de 90% des patients atteints de PR sont porteurs des Ag HLA DR4 (60%) ou DR1 (30%). Il s'agit d'Ag HLA de la classe II qui participe à la réaction immune en possédant une fonction de présentation des Ag au LT.(8)

1-2) Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés :

a) Hormonaux :

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec un sex-ratio d'un homme pour quatre femmes, suggère une implication des hormones dans le déclenchement de la PR. Les études épidémiologiques sont intéressées par l'influence des facteurs hormonaux endogènes et exogènes dans la survenue de

la PR. En effet des études ont montré une hypoandrogénie relative chez la femme mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas. Les hormones exogènes que ce soit la pilule contraceptive ou le traitement hormonal substitutif ne modifient pas l'incidence de la PR mais semblent retarder son début et sa sévérité.(9)

b) En relation avec le SNC :

Ils sont fondés sur la fréquence du début de la PR après un choc psycho-affectif (accident, deuil, stress...) qui peut aussi intervenir dans le déclenchement de poussées évolutives de la maladie (8).

c) Environnementaux :

Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (E.coli) et mycobactériens ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. Une infection commune sur le terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation.(9)

d) Tabagisme :

Le tabagisme est connu pour être associé à la production de facteurs rhumatoïdes (FR), ce qui permet de conclure que le tabagisme augmente le risque de développer une PR. En effet plusieurs études ont souligné le lien potentiel entre l'intoxication tabagique et l'existence d'un FR conforté par la corrélation entre le FR et les taux sériques de thiocyanates et de nicotine (10).

e) Les facteurs nutritionnels :

Ils ont fait l'objet de nombreuses études qui ont montré que le risque de PR était multiplié par trois chez les gros consommateurs de protéines par

comparaison aux faibles consommateurs, les apports en vitamine D étaient faiblement associés à ce risque. La fréquence de la PR est plus faible dans les pays méditerranéens ou l'on consomme moins de viande rouge, un régime de type méditerranéen (riche en fruits et en légumes, pauvre en viande rouge) améliore les symptômes de la maladie, ainsi une augmentation élevée de viande rouge augmente le risque de la PR. C'est pourquoi il est recommandé de conseiller aux patients atteints de PR une diminution de leurs apports en viande rouge ne serait-ce que pour diminuer la morbidité cardio-vasculaire qui est augmenté chez les polyarthritiques (11).

2-Mécanismes lésionnels (figure1) :

Le processus immunopathologique de la PR reste à éclaircir (figure 2), cependant on peut schématiquement le définir en trois phases (12) :

- Première phase : phase d'initiation avec migration cellulaire synoviale. C'est une phase non spécifique, dépendant de divers facteurs environnementaux correspondant cliniquement au rhumatisme inflammatoire débutant. Ce rhumatisme peut soit évoluer vers la guérison complète, soit vers la rémission souvent très prolongée, soit encore vers un rhumatisme inflammatoire chronique qui correspond à la seconde phase du processus.
- Deuxième phase : elle comporte une inflammation synoviale, un recrutement cellulaire et le développement d'une synovite subaigue. C'est une phase évocatrice du rhumatisme inflammatoire chronique mais non spécifique.

- Troisième phase : elle comporte une angiogenèse importante, des contacts cellulaires, une prolifération synoviale et l'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire. Cette phase, où apparaissent les destructions osseuses et cartilagineuses irréversibles, est tout à fait spécifique de la PR mais de révélation tardive (13).

La synovite rhumatoïde et ses conséquences destructrices découlent de 4 types de mécanismes (14):

- Mécanismes enzymatiques non spécifiques par production en large quantité d'enzymes protéolytiques (métalloprotéases dont les collagénases) qui dégradent le cartilage.
- Mécanismes immunologiques à médiation humorale avec production de facteurs rhumatoïdes (FR) (immunoglobulines anti-IgG) ; d'anticorps (Ac) anti-peptides citrullinés (anti-CCP).
- Mécanismes immunologiques à médiation cellulaire avec hyperactivité des lymphocytes TCD4 + (inducteurs) dans la membrane synoviale.
- Mécanismes faisant intervenir diverses cytokines en particulier Il-1, TNF α et Il-6 par leurs actions sur l'inflammation et la production d'enzymes protéolytiques (collagénases, stromélysines), Il-8 par son action sur les polynucléaires neutrophiles. Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clé sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire, comme le TNF α , l'Il-1 et l'Il-6 présentes en excès et les cytokines à action anti-inflammatoire,

représentées par l'Il-10, l'Il-4, l'Il-13, les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'Il-1 (Il-1-RA), qui sont présents en quantité insuffisante, ne peuvent bloquer l'action des premiers (figure 3).

Il semblerait que le maximum de lésions radiologiques apparaît dans les deux premières années d'évolution de la maladie (15). Il est donc important de reconnaître une PR au stade de rhumatisme inflammatoire débutant indifférencié (RIDI), d'identifier les facteurs pronostiques d'évolutivité vers la chronicité et secondairement vers la destruction articulaire et l'handicap afin de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée au potentiel évolutif (13).

Lymphocytes TCD4-Peptides ?-Macrophages (HLA classe II)

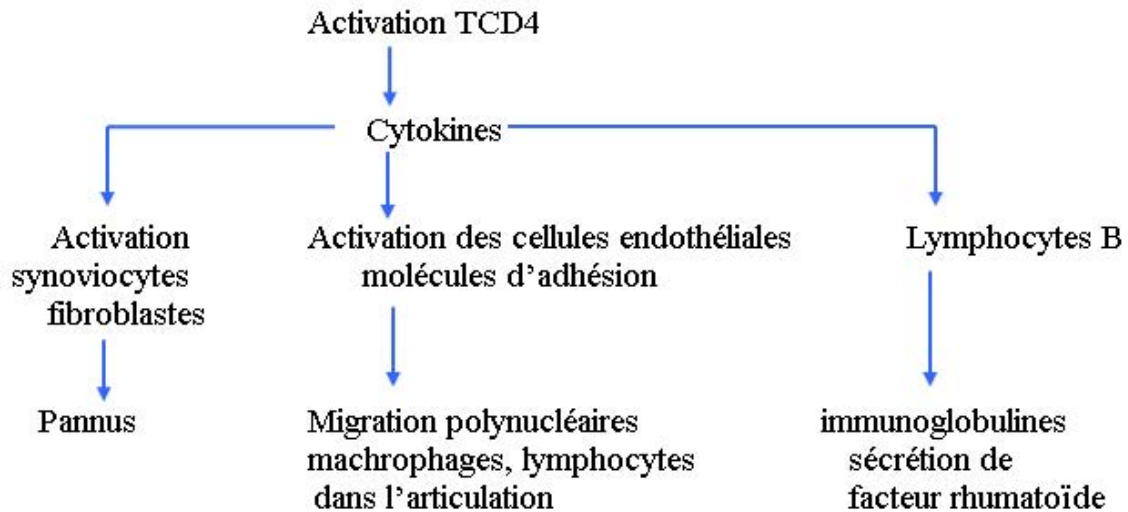


Figure 1 : Mécanisme général hypothétique de la polyarthrite rhumatoïde.

(16)

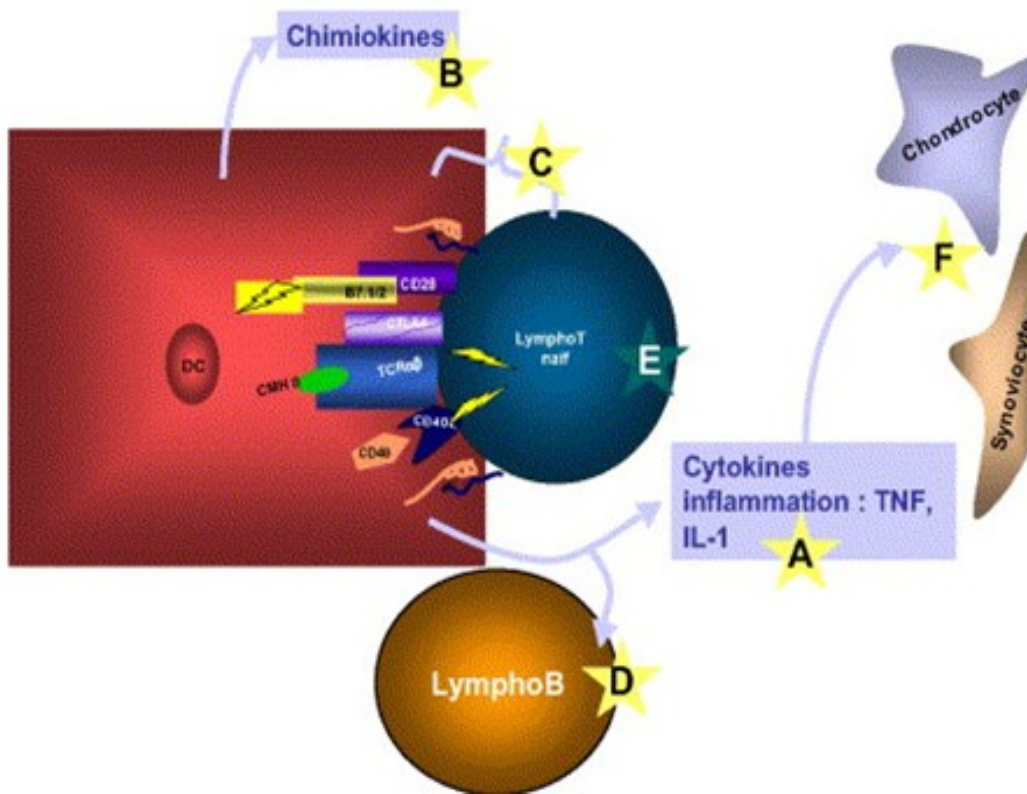


Figure 2 : Les différentes cellules impliquées dans la physiopathologie de la PR et les différentes cibles potentielles. (17)

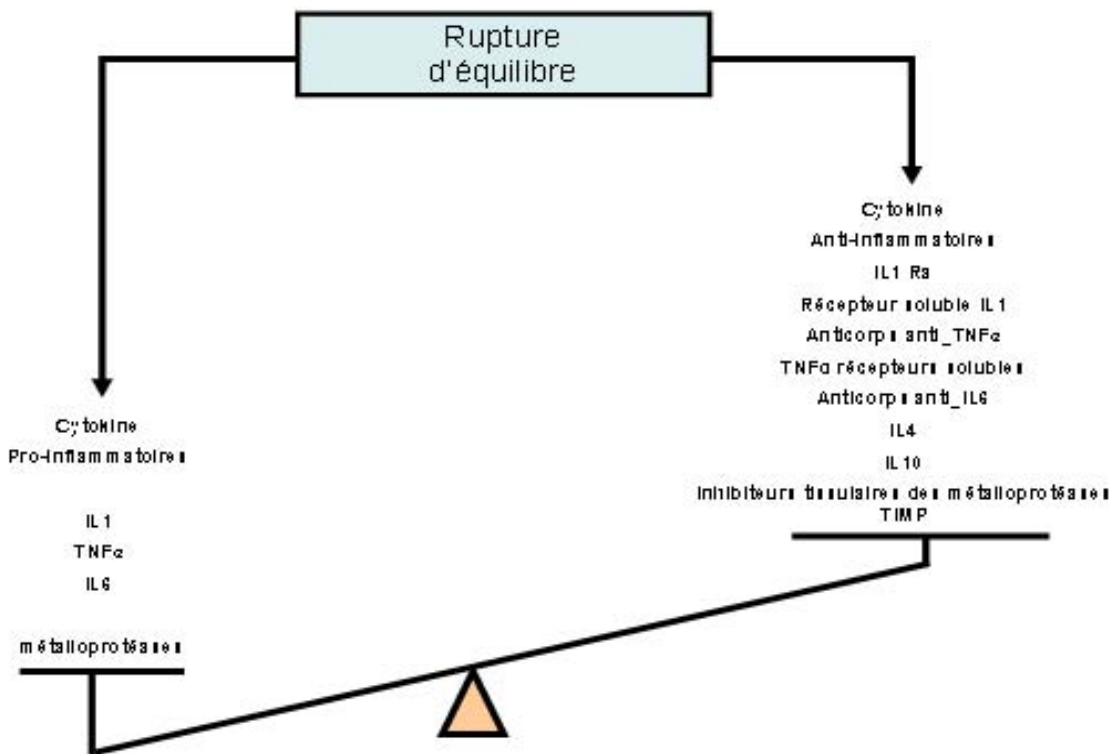


Figure 3 : Déséquilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires dans la synoviale rhumatoïde. (18)

IV- CLINIQUE :

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique polysynovial, qui conduit plus au moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et à terme, à l'incapacité fonctionnelle. Il réalise ainsi une atteinte acromélique à tendance symétrique évoluant par poussées permettant de décrire des formes de début, des formes avérées et des formes anciennes et séquellaires (13).

A- La polyarthrite rhumatoïde au début

1-Signes cliniques

Au cours de la PR, les lésions articulaires destructrices sont le plus souvent symétriques. La symétrie est habituellement considérée comme un signe caractéristique de la maladie (19).

Dans la forme typique, c'est une polyarthrite acromélique, ayant une nette tendance à la symétrie.

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

Aux arthrites, sont souvent associées des ténosynovites des tendons extenseurs, du tendon du cubital postérieur ou des fléchisseurs des doigts, des

tendons des péroniers, du jambier antérieur ou postérieur. Ces ténosynovites peuvent être inaugurales et responsables de syndromes canaux : syndrome du canal carpien ou du tunnel tarsien.(8)

2- Signes radiologiques :

Les radiographies ne peuvent être une aide au diagnostic précoce de PR, que si les destructions surviennent tôt dans la maladie. Les érosions sur les radiographies des mains et des avant-pieds semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande reste non spécifique.(8)

3- Signes biologiques

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

- Confirmer un diagnostic de PR, déjà évoqué sur les données de l'examen clinique.
- Eliminer d'autres étiologies de rhumatisme inflammatoire.
- Evaluer l'évolutivité et rechercher des éléments du pronostic.

Au début, il existe, dans 80% des cas, un syndrome inflammatoire non spécifique. Les FR peuvent être présents de façon précoce. Ces signes biologiques seront décrits au chapitre suivant. (8)

B- La polyarthrite rhumatoïde à un stade avéré

1-Signes cliniques

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

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

C'est le stade où co-existent des signes inflammatoires (arthrites et ténosynovites) et des déformations articulaires. Les mains sont touchées dans 90% des cas (8).

1-1) Atteinte des doigts :

Ils sont le siège des déformations caractéristiques de la maladie :

- « coup de vent » cubital ;
- tuméfaction des deuxièmes et troisièmes MCP ;
- déformation en col de cygne, en boutonnière, ou en maillet ;
- pouce en Z ; il est important d'évaluer la qualité de la pince pollicidigitale (opposition du pouce aux autres doigts) ;
- atrophie des muscles interosseux. (8)

1-2) Atteinte des poignets :

L'atteinte du poignet dans la PR est fréquente au début et peut s'intégrer dans le mode de présentation de la maladie le plus souvent observé, (70%) sous forme d'une oligoarthritis distale d'apparition progressive intéressant une ou plusieurs articulations MTP (surtout le deuxième ou le troisième) ou IPP et le poignet. En dehors des formes bénignes qui peuvent demeurer en rémission prolongée, l'évolution des lésions du poignet rhumatoïde se fait le plus souvent vers une aggravation. Elle peut se faire vers une ankylose qui, si elle se fait dans une bonne position, laisse au poignet et à la main une fonction satisfaisante et une relative indolence à long terme. Cette évolution peut aussi se faire vers une déstabilisation du carpe qui va compromettre fortement la fonction du poignet et de la main. (20)

1-3) Atteinte des avant-pieds (8) :

Aussi fréquente que celle de la main mais souvent plus précoce, l'atteinte des avant-pieds est à l'origine de douleur et d'handicap. Il peut s'agir d'une déformation du gros orteil en dehors (hallux valgus), du cinquième orteil en dedans (quintus varus), avec avant-pied triangulaire.

Les orteils peuvent être déformés avec un « coup de vent » péronier ou des orteils en griffe, à l'origine de durillons ulcérés par un conflit pied-chaussure.

1-4) Atteinte de l'arrière-pied :

L'atteinte de la voûte plantaire est responsable d'un pied plat valgus « inflammatoire ». Une arthrite peut toucher l'articulation sous-astragaliennne ou l'ensemble des articulations du tarse. Les ténosynovites du jambier postérieur, des péroniers latéraux ou du jambier antérieur sont fréquentes. (8)

1-5) Atteinte du genou :

L'atteinte est souvent précoce, de type hydarthrodiale (avec épanchement). L'épanchement doit être ponctionné, permettant une analyse du liquide articulaire. L'hydarthrose peut se compliquer d'un kyste poplité, à l'origine de douleurs postérieures ou d'un tableau de pseudo-phlébite par compression des éléments vasculaires du creux poplité. La déformation peut se faire en flexum, à l'origine d'un retentissement fonctionnel très invalidant (8).

1-6) Atteinte de la hanche :

Elle est habituellement tardive et peu fréquente au cours de l'évolution de la maladie. Elle réalise une coxite déminéralisante avec pincement articulaire homogène et évolue vers la protrusion acébulaire. Elle est source d'un handicap majeur (8).

1-7) Atteinte de l'épaule (21) :

La particularité de l'épaule rhumatoïde réside dans la difficulté à affirmer cliniquement son caractère inflammatoire. En effet, les douleurs d'épaule sont souvent mal systématisées et peuvent avoir un caractère nocturne lors d'une atteinte purement dégénérative. A l'inverse, le gonflement articulaire est rarement visible à l'examen en dehors d'une arthrite importante éventuellement accompagnée d'une bursite lors d'une rupture isolée siège d'une métaplasie

synoviale. De plus les malades ne rapportent pas toujours spontanément les plaintes liées à une atteinte de l'épaule. L'incapacité fonctionnelle liée à une atteinte de l'épaule rhumatoïde est la résultante complexe de la douleur, de la faiblesse musculaire et de la réduction de la mobilité articulaire.

1-8) Atteinte du coude :

Fréquente, elle se traduit par une perte de l'extension. La synovite peut être le siège d'un épanchement abondant. Synovite et hydarthrose peuvent être responsables d'une compression neurologique de voisinage : compression du nerf cubital au coude (8).

1-9) Atteinte du rachis cervical :

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale représente la principale localisation rachidienne responsable de cervicalgie d'horaire inflammatoire. La luxation atloïdoaxoïdienne antérieure est liée à la rupture du ligament transverse rétro-odontoïdien. Souvent latente cliniquement, elle peut se compliquer de compression médullaire. Elle doit être recherchée par des radiographies du rachis cervical centrées sur C1- C2, de profil, avec des clichés en position neutre, en flexion et en extension. Ces clichés mettent en évidence le diastasis C1-C2, espace entre le corps de l'atlas et la dent de l'odontoïde (pathologique quand il est supérieur à 3 mm) (8).

Autres atteintes :

-atteinte de l'articulation temporo-maxillaire.

-atteinte de l'articulation sterno-claviculaire.

2-Signes radiologiques (8)

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

Ils associent :

- Une déminéralisation osseuse épiphysaire .
- Un pincement articulaire global (par atteinte globale du cartilage)
- Des érosions osseuses et des géodes sous-chondrales (à la jonction de la membrane synoviale et de l'os par action destructrice du pannus rhumatoïde).
- Des déformations articulaires (subluxation et luxation) par atteinte ténosynoviale.

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

3-Signes biologiques

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

4-Signes histologiques

C'est à ce stade que la synovite rhumatoïde est histologiquement caractéristique avec une multiplication des cellules bordantes (synoviocytes), des dépôts de fibrine en surface, une nécrose fibrinoïde en profondeur. Des infiltrats lympho-plasmocytaires prenant une organisation nodulaire, à la

manière d'un organe lymphoïde. Le manque de spécificité de ces signes ne permet malheureusement pas de faire de l'examen histologique un élément diagnostique certain.

C-La polyarthrite rhumatoïde à un stade séquellaire :

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

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

Le syndrome biologique inflammatoire est souvent réduit, voir absent. La PR est éteinte. Les signes histologiques synoviaux perdent leurs caractéristiques : la synoviale devient fibreuse, l'infiltrat lymphoplasmocytaire est minime ou absent. L'histologie n'est plus évocatrice de la maladie rhumatoïde.

Les traitements de fond sont souvent inefficaces à ce stade. (8)

D- Les manifestations extra-articulaires

1-Les signes généraux

Ils surviennent surtout au début, lors de l'installation de la maladie sur un mode aigu. Ils peuvent ensuite se répéter lors des poussées évolutives au cours desquelles l'asthénie est souvent marquée. Une fébricule est plus rare.

2-Les nodules rhumatoïdes

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

Ce sont des tuméfactions sous-cutanées mobiles ou plus rarement adhérentes uniques arrondies ou polylobées, siégeant électivement à la face postérieure de l'avant-bras et du coude. Ils apparaissent le plus souvent après plusieurs années d'évolution, ils sont très caractéristiques de la PR mais non absolument spécifiques. Ils peuvent se voir au cours d'autres connectivites et même de façon isolée, en l'absence de tout autre maladie (nodulite rhumatoïde) (22).

3-Les adénopathies et la splénomégalie :

Les adénopathies sont présentes dans 30% des cas. Elles sont surtout palpées aux aisselles, aux gouttières sus-épitrochléennes et aux aines. Histologiquement, elles correspondent à des adénopathies dysimmunitaires sans signe de malignité (respect des structures ganglionnaires normales). Une splénomégalie est exceptionnellement rencontrée au cours de la PR. Associée à une leucopénie et à des ulcères de jambe, elle définit alors le syndrome de Felty (rare : moins de 1% de l'ensemble des PR) (8).

4-Le syndrome sec :

C'est l'association de la PR à un syndrome de Gougerot-Sjogren qui est dit alors secondaire. Il est principalement responsable d'une sécheresse oculaire et buccale mais peut aussi entraîner un large spectre de manifestations systémiques (23).

5-Les manifestations pleuro-pulmonaires (8):

La pleurésie exsudative (1% des cas) est souvent unilatérale. L'épanchement est rarement très abondant, se manifestant par une douleur thoracique latérale basse, une toux et une dyspnée. L'épanchement est

jaune clair, riche en FR, pauvre en glucose. La cellularité est variable, souvent entre 1000 à 5000 cellules par mm³ (polynucléaires et lymphocytes). Elle guérit le plus souvent en moins de trois mois. Spontanément ou sous l'effet d'un traitement corticoïde.

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse représente la manifestation pulmonaire la plus fréquente : 5 à 20% des cas selon les auteurs. La radiographie montre des opacités réticulo-nodulaires. Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent le suivi de cette fibrose. Elles témoignent d'un syndrome restrictif avec diminution de la diffusion de l'oxyde de carbone. Le lavage broncho-alvéolaire montre une augmentation des cellules : polynucléaires et lymphocytes. La fibrose pulmonaire complique surtout les PR masculines et son pronostic est souvent sévère.

Des nodules rhumatoïdes peuvent être découverts à la radio dans le parenchyme pulmonaire. Les difficultés diagnostiques avec une pathologie tumorale ou tuberculeuse justifient parfois la réalisation d'une biopsie. Ils sont plus fréquents au cours des PR masculines avec FR positifs. Associés à une silicose, ils définissent le syndrome de Caplan-Colinet.

6-Les manifestations cardiaques :

Au cours de la PR, l'atteinte cardiaque n'est pas exceptionnelle et peut intéresser les trois tuniques du cœur notamment le péricarde. Le bloc auriculoventriculaire complet est cependant très rare, il peut s'observer surtout dans les PR anciennes, érosives et nodulaires. (22)

7-Vascularite rhumatoïde :

Bien que rare, une vascularite peut être observée au cours de la PR. Il s'agit essentiellement d'une vascularite touchant les petits vaisseaux. L'atteinte de l'aorte est rare mais non exceptionnelle, mise en évidence dans 5% des cas d'une série autopsique de sujets porteurs de PR. L'atteinte peut toucher d'autres territoires que l'aorte : les artères pulmonaires et les coronaires (24).

Les signes cliniques sont polymorphes :

-signes cutanés, les plus fréquents : micro-infarctus digitaux, ulcères cutanés, purpura vasculaire, gangrène des doigts et des orteils.

-signes neurologiques : polynévrite, multinévrite sensitivomotrice.

-signes musculaires et digestifs.

-signes généraux : fièvre, amaigrissement.

8- Autres manifestations extra-articulaires

-Syndrome de Raynaud (5 à 10% des cas)

-Amylose secondaire : complication tardive des PR très inflammatoires.

-Manifestations oculaires exceptionnelles : sclérite et scléromalacie perforante (8).

V- BIOLOGIE :

1-Biologie non spécifique :

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

2-Liquide synovial :

L'étude du liquide synovial prélevé sur une articulation inflammatoire peut être intéressante au cours de la PR. Ce liquide est de type inflammatoire, riche en PNN. Le complément articulaire est bas alors que même le complément sérique est normal (16).

3-Le facteur rhumatoïde (25):

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

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

Ils sont mis en évidence par réaction de Waaler-Rose (positivité au-delà de 1/30) ou réaction de Latex (positivité au-delà de 1/80). D'autres tests ont été développés pour aider à diagnostiquer la PR. En effet le test ELISA permettant d'identifier les isotypes du FR semble être une technique plus sensible et plus reproductible que les tests d'agglutination.

4-Les anti-fillagrines :

Décrits plus récemment, les anticorps anti-fillagrine, les Ac antikératine (AKA) et anti-périnucléaire (APN), constituent des marqueurs biologiques de la PR plus spécifiques que les FR et peuvent être présents à un stade précoce de la maladie. Des Ac anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) de la fillagrine, ont été développés par Elisa, et ont présenté une sensibilité supérieure à celle des AKA avec une performance voisine de celle des APN (26). Il existe deux types d'Ac anti-CCP : anti-CCP1 et anti-CCP2. Les anti-CCP ont une sensibilité de

68% et une spécificité de 98% pour les PR tout-venant, mais chez les malades atteints d'arthrites récentes, la sensibilité varie de 40 à 66%, leur spécificité serait de 96% dans les PR récentes avec une légère supériorité des anti-CCP2 (27). Les auteurs concluent sur l'intérêt de l'association des anti-CCP à des symptômes cliniques comme l'existence de douleurs polyarticulaires ou la notion de dérouillage matinal. Ces éléments sont susceptibles d'identifier les sujets développant une polyarthrite débutante et devant ainsi faire l'objet d'une prise en charge rhumatologique spécialisée rapide (figure 4) (28).

5-La valeur diagnostique de ces anticorps (29) :

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

- Les FR sont des marqueurs utiles au diagnostic de PR en raison d'un bon compromis sensibilité (50-60%)/ spécificité (85-90%).
- Les anti-CCP citrullinées ont une spécificité supérieure (95-98%) à celle des FR mais ne sont pas pathognomiques de la PR.
- La positivité conjointe des FR et des anti-CCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (98-100%), rendant quasi certain le diagnostic de PR, avec toutefois une sensibilité n'excédant pas 40-50%. En outre, à l'image de la combinaison FR plus Ac anti-CCP, d'autres combinaisons pourraient contribuer au diagnostic de PR comme celle des différents isotypes IgM, IgA et IgG des FR. Ainsi, face à une arthrite débutante, la

positivité conjointe de différentes populations d'auto-Ac apparaît pertinente pour établir un diagnostic de PR.

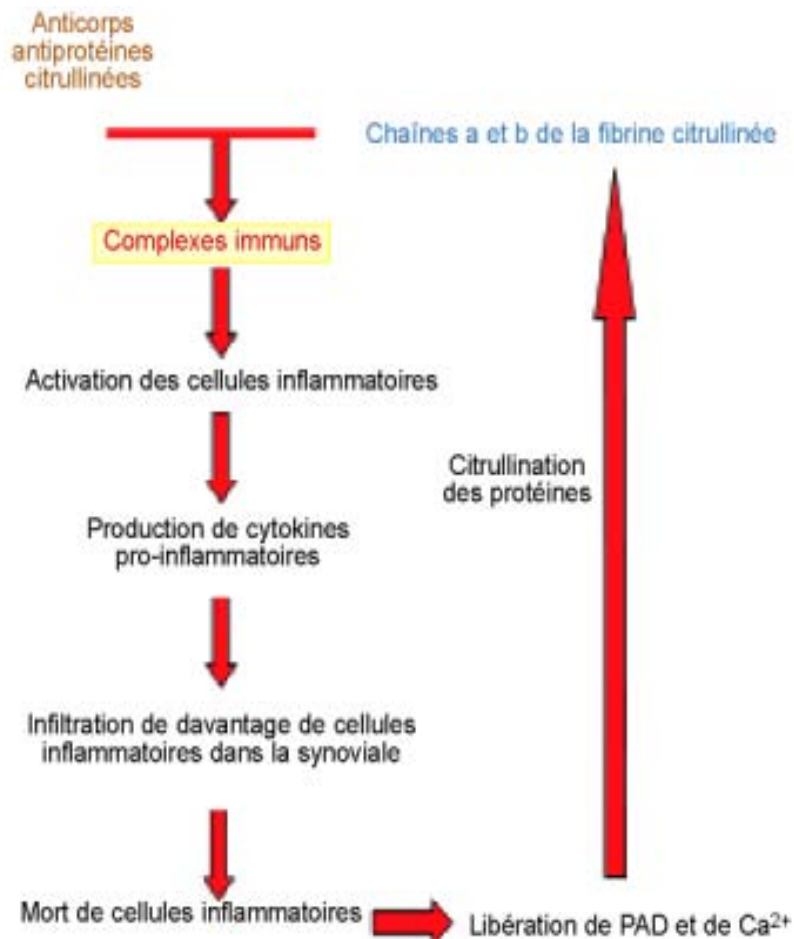


Figure 4 : Mécanisme expliquant comment les Ac anti-CCP produits localement pourraient contribuer à perpétuer l'inflammation et la chronicité de l'arthrite. (30)

VI- EVOLUTION, PRONOSTIC :

1-Evolution de la PR :

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

A l'opposé, il existe des PR bénignes entraînant peu ou pas de gêne fonctionnelle et peu ou pas de lésions radiographiques et de déformations (PR peu étendues ne touchant que quelques articulations, souvent les MCP). La majorité des formes sont en fait des formes de sévérité intermédiaire (31).

Il paraît donc important de reconnaître une PR au stade de rhumatisme inflammatoire débutant indifférencié, d'identifier les facteurs pronostiques d'évolutivité vers la chronicité et secondairement vers la destruction articulaire et le handicap afin de mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée au potentiel évolutif (13).

Au Maroc, très peu d'études ont été réalisées sur la PR. Celle-ci serait moins agressive et d'évolution moins morbide que dans la population occidentale. Dans la série d'Alaoui et al, les causes de morbidité de la PR étaient essentiellement non spécifiques, liées aux tares associées et aux effets secondaires des médicaments (32).

2-Pronostic :

L'identification de marqueurs pronostiques dans la PR serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de modifier son approche thérapeutique. Ceci lui permettrait de dépister plus facilement les formes à fort potentiel évolutif, pouvant justifier d'emblée une thérapeutique agressive, actuelle ou surtout à venir. Ceci lui permettrait également de mieux gérer les formes de PR a priori plus bénignes, en évitant les traitements potentiellement les plus toxiques et en diminuant ainsi le risque iatrogène.(31)

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

- Sur le plan clinique : le début à un âge jeune, l'atteinte polyarticulaire d'emblée, la durée d'évolution au-delà de trois mois, le handicap fonctionnel initial reflété par le HAQ et la présence au départ des critères ACR de PR.
- Sur le plan biologique : on trouve l'importance du syndrome inflammatoire (VS et surtout CRP), la forte positivité du FR et la présence des Ac anti-CCP, en particulier les anti-CCP2 (33).
- Sur le plan génétique : la présence des Ag HLA DR4.
- Sur le plan radiologique : la présence d'érosions précoces à l'échographie et surtout à l'IRM.

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

VII- EVALUATION DE LA PR

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

En effet, ces nouveaux traitements coûteux et qui sont non dénués d'effets iatrogènes, doivent trouver leurs indications après une évaluation rigoureuse de la maladie si les mêmes outils sont utilisés entre collègues.

1-Evaluation de l'activité de la maladie

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

1-1 Critères ACR (35) :

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

- 20% d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses
- 20% d'amélioration du nombre de synovites
- 20% d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :
 - ◆ Evaluation de la douleur par le patient (EVA).
 - ◆ Appréciation globale par le patient (EVA).
 - ◆ Appréciation globale par le praticien (EVA).
 - ◆ Auto-questionnaire évaluant le handicap fonctionnel.

- ◆ Marqueur biologique de l'inflammation.

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

Ces critères ont été développés dans les essais cliniques pour comparer deux groupes de patients. Ils permettent une présentation graphique simple des résultats statistiques.

Le compte des articulations douloureuses se fait par le Ritchie traditionnel qui demande un examen lent ce qui n'est pas commode en pratique.

1-2 Le DAS :

a) Définition

Le questionnaire DAS (Disease Activity Score) (36,37) est un index permettant de suivre l'évolution de la maladie. Il est basé sur le nombre d'articulations tuméfiées et d'articulations douloureuses à la palpation, ainsi que sur la vitesse de sédimentation.

b) Formule utilisée pour le DAS

L'intégration pondérée du nombre d'articulations tuméfiées et du nombre d'articulations douloureuses à la pression parmi les 28 articulations choisies, ainsi que la vitesse de sédimentation, calculés d'après l'algorithme, figurent dans le questionnaire destiné aux médecins.

$$\text{DAS} = [0,28 \times \sqrt{\text{articulations douloureuses}(28)} + 0,56 \times \sqrt{\text{articulations tuméfiées}(28)} + 0,7 \times \text{VS}] \times 1,08 + 0,16$$

c) Interprétation du DAS

Caractéristiques

Le DAS est linéaire et se situe entre 0 et 10

Population de PR de référence à Nijmegen :

- Moyenne (marge de sécurité) (38) : 3,35 (0,32-7,26)

Population de PR de référence en suisse :

- Moyenne (marge de sécurité) : 4,16 (0,16-8,27)

Ecart minimal appréciable

- 0,6 : écart minimal enregistrable.
- 0,6-1,2 : écart minimal enregistrable en cas de réponse au traitement (39).

d) Evaluation de l'évolution de la maladie

d-1 Utilisation du DAS dans la pratique

DAS	Evaluation de la maladie
DAS < 2,0	Rémission
2,0 < DAS ≤ 3,2	Faible
3,2 < DAS ≤ 5,1	Modérée
DAS > 5,1	Elevée

d-2 Evaluation de la réponse au traitement

L'abaissement du DAS et le niveau de l'activité de la maladie indiquent si le patient répond au traitement. La réponse est définie comme bonne, modérée ou nulle (40).

DAS actuel	Diminution du DAS		
	>1,2	>0,6 et ≤1,2	≤0,6
DAS ≤ 3,2	Bonne	modérée	nulle
3,2 < DAS ≤ 5,1	Modérée	modérée	nulle
DAS > 5,1	Modérée	nulle	nulle

d-3 Rémission

Abaissement du DAS à une valeur stable inférieure à 2,0 points.

1-3 SDAI :

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

Nous avons alors (41) :

SDAI	Evaluation de la PR
SDAI > 40	Active
20 ≤ SDAI < 40	Modérée
SDAI < 20	Peu active

SDAI<5	Rémission
--------	-----------

Le SDAI est corrélé au DAS28 et peut être utilisé en pratique clinique. L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait par l'amplitude de variation du SDAI. On considère que la réponse est bonne avec une diminution du SDAI de 22 points, modérée si la diminution est comprise entre 10 et 22, et absente si la diminution est inférieure à 10 points.

Tout récemment, au cours du congrès de l'EULAR à Vienne, une version du SDAI a été proposée, outil entièrement clinique (sans les valeurs de la VS ou de la CRP). Il se calcule aisément sans machine. L'indice proposé ne comporte que 4 items cliniques. Il corrélait fortement avec le DAS28, le HAQ et le score de progression radiologique.

Ce score composite clinique est donc d'usage simple et validé et devrait remplacer à terme le DAS dans le suivi des patients et la décision thérapeutique.(42, 43)

2-Evaluation de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie

2-1 HAQ : Capacité fonctionnelle physique

a) Définition

Le questionnaire HAQ (« health assessment questionnaire »), destiné au patient pour évaluer sa capacité fonctionnelle, permet de définir les capacités du patient dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Le questionnaire ne s'intéresse pas directement à la fonction d'un organe (par exemple la mobilité ou la force d'une articulation), mais aux interactions réelles du patient avec son environnement.

b) Validité

Le HAQ reproduit très exactement la notion de capacité fonctionnelle dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Il reflète également, que ce soit ponctuellement ou pendant l'évolution, les lésions organiques morphologiques (synovite, destructions visibles sur les radiographies) et fonctionnelles (force, mobilité). Un mauvais score HAQ est important au plan pronostic car il permet de prédire le risque d'une incapacité de travail, la nécessité de mettre en place une infrastructure plus adaptée, voire le décès du patient (44).

c) Fiabilité

L'auto-évaluation du patient est très fiable aussi bien sur le plan statistique (reproductibilité) (45), que sur le plan thérapeutique (physiothérapie) (46).

d) Sensibilité

Le HAQ permet également de mettre en évidence de petites différences considérées néanmoins comme importantes par le patient (47)

e) Détermination du HAQ

e-1) Variables

Le HAQ est composé de 20 questions principales, subdivisées en tout en 8 questions sur la capacité fonctionnelle dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Chacune des questions se situe sur une échelle de 0 à 3. Si le patient signale qu'il doit utiliser un moyen auxiliaire dans l'une des questions, le score s'élève automatiquement à 3.

e-2) Formule utilisée pour calculer le HAQ

La valeur globale du HAQ est calculée en fonction de la moyenne des vingt questions. L'index peut intégrer des valeurs entre 0 et 3 (0 = pas de limitation des capacités physiques ; 3= limitation extrême).

Pour obtenir un score objectif, un simple programme informatique suffit (entrée des données sur des grilles semblables ; calcul du HAQ d'après l'algorithme programmé).

g) Interprétation du HAQ

g-1 Caractéristiques

Le HAQ est de type ordinal. S'il double, la limitation fonctionnelle ne double pas forcément. L'interprétation se base par conséquent en premier lieu sur l'évolution de la maladie : progression, régression ou stabilisation.

Population de référence à Zurich (45)

Valeur médiane (quartiles de 25% et 75%) : 1,31 (0,36 ; 1,75)

g-2 Différence minimale significative

Les patients évaluent leurs capacités fonctionnelles comme meilleures ou moins bonnes, à partir d'une différence minimale de 0,17 (47).

VIII- TRAITEMENT :

Le traitement de la maladie rhumatoïde nécessite l'utilisation conjointe d'un traitement de fond et d'un traitement symptomatique permettant d'atteindre la pleine efficacité du traitement de fond.

La thérapeutique vise à améliorer la symptomatologie douloureuse, à lutter contre l'inflammation articulaire et systémique et à préserver la meilleure fonction articulaire possible.

1-Traitement symptomatique :

1-1) Règles d'hygiène de vie :

On imposera le repos en phase évolutive de la maladie, une mise au repos des articulations atteintes en position de fonction. Une rééducation pourra être utilisée sous forme d'une kinésithérapie douce et active.

1-2) Traitement médicamenteux :

a) Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (48) :

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

b) Les corticostéroïdes (2) :

Les corticostéroïdes exercent un effet anti-inflammatoire prononcé, certaines études sur la PR indiquent également un ralentissement de la progression de la maladie, ces médicaments sont cependant associés à un risque d'effets indésirables dépendants de la dose. Leur utilisation à long terme doit être évitée si possible puisqu'ils présentent un profil de toxicité non négligeable

(diabète, ostéoporose, immunosuppression, cataracte, syndrome cushingoïde...). De faibles doses de corticostéroïdes (5 à 7,5 mg/j de prédnisolone ou équivalent) sont cependant assez souvent utilisés par voie orale en association à un inducteur de rémission. Ils sont aussi utilisés par voie intra-articulaire notamment en cas de synovite réfractaire au niveau d'une articulation.

2- Traitement de fond

a) Traitements de fond classiques :

Les traitements de fond sont efficaces sur les signes cliniques et biologiques de la maladie et certains apparaissent capables de retarder voire de stopper la progression des signes radiologiques, ils sont capables dans certains cas de conduire à la mise en rémission.

Un traitement de fond est prescrit pendant toute la période où il apparaît à la fois efficace et parfaitement toléré. Certains traitements sont ainsi prescrits pendant parfois plus de 10 ans, ils ne sont cependant actifs qu'après plusieurs semaines ou quelques mois de traitement et leur efficacité ne sera pas jugée en règle avant 3 à 6 mois d'un traitement bien conduit et à des posologies correctes. La durée de prescription dépend de ce que l'on appelle le rapport bénéfice/risque.

a-1) Le méthotrexate : (48)

Le méthotrexate (MTX) est l'agent de rémission le plus utilisé dans le traitement de la PR compte tenu de son rapport efficacité/toxicité favorable. Il s'administre de façon hebdomadaire par voie orale ou parentérale (S/C ou IM). Le traitement débute à une dose de 7.5 à 10 mg par semaine. Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'à 20 à 25 mg par semaine. Selon la

réponse clinique. Son délai d'action est de 4 à 8 semaines. Chez la femme, son utilisation nécessite une contraception efficace compte tenu du risque tératogène.

a-2) Les antimalariques :

L'hydroxychloroquine est fréquemment utilisée puisqu'elle présente un faible risque de toxicité. Son délai d'action est de 3 à 6 mois. La dose administrée est de 200 mg en ne dépassant pas au total 6,5 mg/kg/j.

a-3) Sulfasalazine :

Elle présente un délai d'action de 1 à 2 mois. La dose de départ est de 500 mg par jour, augmentée de 500 mg par semaine jusqu'à une dose maximale de 1 g. Elle est contre indiquée chez les patients allergiques aux sulfamidés.

a-4) Les sels d'or :

Cet agent est de plus en plus délaissé et se présente maintenant comme une alternative en cas d'échec ou d'une contre-indication aux autres agents de rémission (ex : lorsque le patient présente une maladie hépatique empêchant l'administration de MTX).

a-5) Leflunomide :

Il présente un délai d'action de 6 à 8 semaines. Son efficacité est globalement comparable à celle du MTX. La dose de charge est de 100 mg pour trois jours suivi d'une dose d'entretien de 10 à 20 mg par jour.

Des études menées par Calgueneri et al (49), et Mottonen et al (50), plaident en faveur de la supériorité de la multithérapie par rapport à la monothérapie. Ils ont montré aussi la nécessité d'un traitement précoce.

Cependant, le grand intérêt de la multithérapie est de permettre un gain de temps, dans ce sens qu'en moins d'un an, les traitements de fond classiques ont été utilisés et en cas d'échec patent on peut rapidement envisager le passage aux nouveaux traitements, à savoir les anti-TNF. Or le traitement de fond classique n'a pas que des avantages. Dans une autre étude, Van Jaarvled (51), a pesé le rapport bénéfice/risque des différents traitements de fond classiques. Ainsi, l'incidence de survenue de divers effets secondaires pour 100 patients par an est de 6% pour l'hydroxychloroquine, 16% pour les sels d'or, 15% pour le MTX et 11% pour l'association de ces différents traitements. L'association de plusieurs traitements de fond ne signifie donc pas nécessairement l'association de leurs effets indésirables, ce qui est un argument pour préférer la multi- à la monothérapie.(13)

b) Nouveaux traitements :

L'amélioration de nos connaissances dans l'immunopathologie et la pathogénie de la PR, d'une part, le progrès de la biologie moléculaire d'autres part, ouvrent de nouvelles possibilités thérapeutiques. A côté des traitements dits « de fond » anciennement connus, on étudie depuis quelques années des traitements immunomodulants beaucoup plus sélectifs. Ils sont dirigés contre un médiateur biologique ou une cellule donnée. Ces nouveaux médicaments sont appelés « biothérapies » ou parfois « drogues ciblées », parmi ces nouvelles approches prometteuses on trouve :

b-1) Les inhibiteurs du TNF α :

Le traitement médicamenteux de la PR a considérablement évolué ces dernières années. Après plus de dix ans de résultats décevants avec plusieurs agents biologiques (Ac anti-CD4, antiCD5...) sont arrivés sur le marché, à la fin

des années 1990, les inhibiteurs du TNF α (52). Ces inhibiteurs du TNF α ont modifié la prise en charge de la PR. Ils se sont avérés remarquablement actifs sur l'activité de la maladie au point que désormais, la rémission est devenue un objectif accessible ; ils ont aussi démontré leur capacité à freiner voire stopper l'atteinte structurale et, partant, à améliorer significativement la fonction articulaire et la qualité de vie.

En outre, grâce à un meilleur contrôle des phénomènes inflammatoires, il est souvent possible de réduire la posologie des glucocorticoïdes administrés au long cours. D'autres bénéfices peuvent être escomptés sans qu'actuellement la preuve en soit formellement apportée ; ceux-ci concernent le tissu osseux, les vaisseaux et probablement un bénéfice médicoéconomique.

Le dernier consensus de rhumatologie réalisé en 2004 (53), stipule qu'avec un niveau de preuve élevé (figure 6) :

- L'indication des inhibiteurs du TNF α est la PR active après essai d'un traitement de fond efficace dont le MTX est l'exemple habituel.
- Ces agents peuvent être associés à un traitement de fond préalable ou remplacer celui-ci ou un autre agent biologique.
- La prescription comme premier traitement de fond doit être limitée car on ignore la toxicité de ces biothérapies à long terme ; le coût doit être pris en considération.
- Quand les traitements de fond classiques sont contre indiqués, les inhibiteurs du TNF α peuvent être prescrits en première intention.

Afin de déterminer chez qui et quand proposer un traitement du TNF α , l'équation à prendre en considération ne doit pas se limiter à deux variables à

savoir l'activité de la PR et l'atteinte structurale. Il convient d'y ajouter le facteur de temps, c'est-à-dire l'ancienneté de la PR et donc le nombre de traitements de fond préalable, mais aussi l'administration éventuelle de glucocorticoïdes par voie générale (54).

Il y a plusieurs types d'anticorps anti-TNF α , ou bien entièrement humain (adalimumab) ou conservant une partie plus au moins murine (infliximab) (figure 5).

b-1-1) L'infliximab :

L'infliximab est un Ac monoclonal chimérique. Il est composé de la région Fab d'un Ac murin anti-TNF α et du Fc d'une IgG1 humaine. Il se lie spécifiquement et avec une forte affinité au TNF α membranaire circulant, neutralisant ainsi son activité biologique. Il s'administre par perfusion intraveineuse, sa demi-vie est de 10j (55). Il est indiqué dans la PR pour la réduction des signes et symptômes et aussi pour l'amélioration des capacités fonctionnelles, chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond dont le MTX a été insuffisante. L'efficacité et la tolérance ont été démontrées seulement en association avec le MTX (56).

b-1-2) L'éтанercept :

L'éтанercept est un récepteur soluble du TNF α . C'est une protéine de fusion constituée d'une partie du récepteur soluble p75 et d'un fragment d'une IgG1 humaine. Il se fixe au TNF α circulant, l'empêchant ainsi d'atteindre les cellules et d'induire son activité biologique. Il s'agit donc comme un inhibiteur compétitif des récepteurs membranaires. Il s'administre par voie sous-cutanée ; sa demi-vie est de 3 à 4j (55).

Il est indiqué en monothérapie dans la PR active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond y compris le MTX mais également dans la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le MTX (56).

b-1-3) L'adalimumab :

L'adalimumab est le premier Ac monoclonal anti-TNF α totalement humanisé fabriqué par génie génétique (en associant d'une part la partie variable des chaînes lourdes et légères d'origine humaine et d'autre part la partie constante d'une IgG1 : K humaine), qui est dirigé contre le TNF α (57). Il est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate (58).

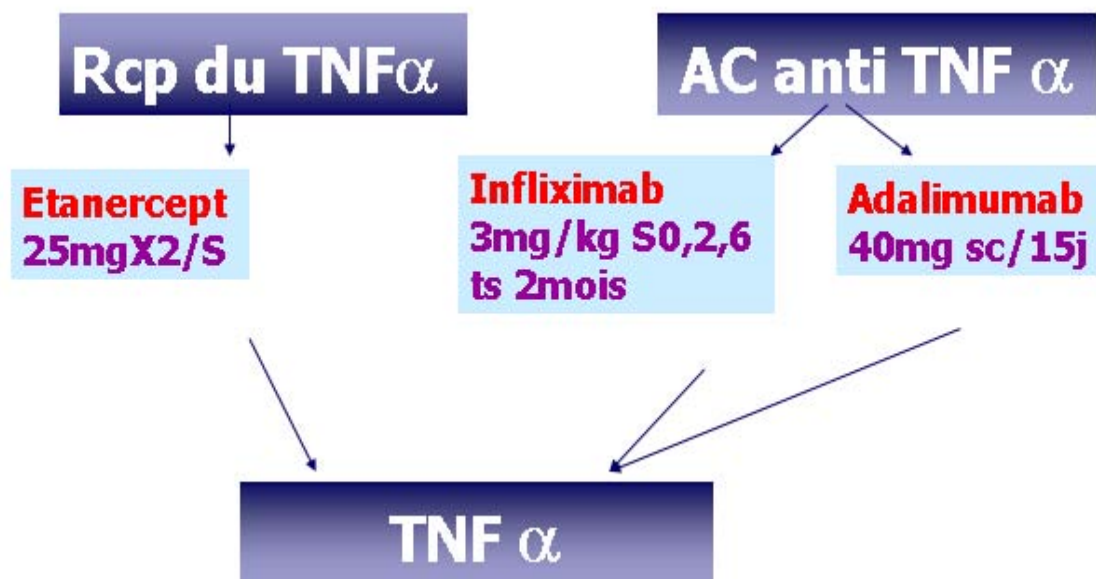


Figure 5 : les différents médicaments inhibiteurs des TNF α . (55)

Indications des Anti TNF α ds la PR

- **Infliximab***
- **Etanercept*§**
- **Adalimumab*§**



PR active qd réponse aux autres DMARDs dont le MTX est inappropriée

- Etanercept: **PR active , évolutive non préalablement traitée par MTX**
- Infliximab: **PR active , sévère et progressive non préalablement traitée par MTX**

§:monothérapie
*MTX

Figure 6 : Indications des médicaments anti-TNF α dans la PR. (55)

b-2) L'Abatacept (figure7) (59):

L'abatacept est un modulateur de la stimulation du lymphocyte T (LT), c'est une protéine de fusion formée par le CTLA4 (protéine impliquée dans les voies de co-stimulation) et un fragment d'immunoglobuline (IgG). Il est capable de bloquer les LT sans les éliminer ce qui calme l'action auto-immune de ces lymphocytes.

Dans une étude de phase II, l'abatacept est efficace chez les patients atteints de PR active malgré la MTX, entraînant la rémission dans 34,8% des cas et améliorant significativement l'HAQ. Il est bien toléré.

b-3) L'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (60) :

L'interleukine 1 (IL-1) est également une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la physiopathologie et l'immunopathologie de la PR, il a une action surtout locale et prédominante sur l'inflammation, c'est un médiateur clé de la résorption osseuse et de la destruction cartilagineuse au cours de la PR. La liaison d'IL-1 à son récepteur IL-1R1 est empêchée par IL-1RA qui est une cytokine existant à l'état naturel. Il s'agit d'un inhibiteur naturel de l'IL-1, Anakinra est un IL-1Ra recombinant non glycosylé produit dans E.coli et qui a fait l'objet de plusieurs études de phase II et III dans la PR. Sa demi-vie est de 6h, et sa biodisponibilité de 95% après injection sous cutanée. Il a obtenu en mars 2002 une autorisation par l'agence européenne. Il est préconisé à la posologie de 100 mg par jour en injection sous-cutanée. Il n'a pas été signalé d'interactions médicamenteuses particulières. La surveillance des points d'injection permettra d'évaluer l'effet secondaire le plus fréquent. Les contre-indications sont représentées par les hypersensibilités aux protéines dérivées de E.coli, au principe actif ou à l'un des excipients, l'insuffisance rénale sévère. Ce traitement est à éviter en cas d'infection évolutive.

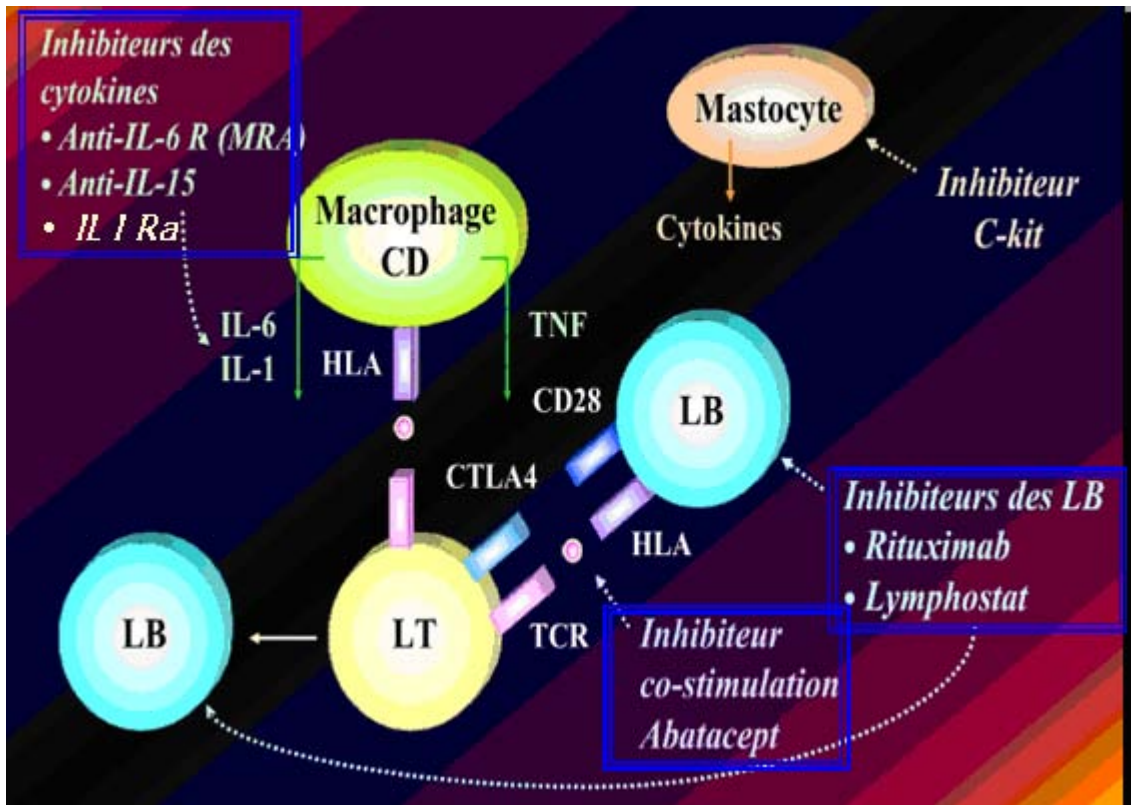


Figure 7 : L'explosion des biothérapies...un monde après les anti-TNF α .

(17)

b-4) les anti-lymphocytes :

b-4-1) Le Rituximab (MABTHERA®)

1) Définition :

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

Initialement utilisé avec succès dans les lymphomes B sévères, le rituximab a montré son intérêt dans certaines affections auto-immunes en permettant de rétablir la tolérance lymphocytaire B. (61)

Le rituximab est un Ac thérapeutique ciblant sélectivement les cellules B, sans affecter les cellules souches, les cellules pro-B ou les plasmocytes, qui peuvent donc continuer à exercer normalement leur rôle protecteur (62). Les cellules B (figure 9) jouent un rôle clé dans la cascade inflammatoire, qui consiste en une série de réactions entraînant une inflammation de la synovie, une perte de cartilage et une érosion osseuse caractéristique de la maladie. En fait elles sont de bons présentateurs d'auto-antigènes capables d'activer des lymphocytes T auto-réactifs sécrétant différentes cytokines : lymphotoxines, TNF α et l'Il-10, elles sont également responsables de la production d'auto-anticorps : FR et anti-CCP (figure 10). (63)

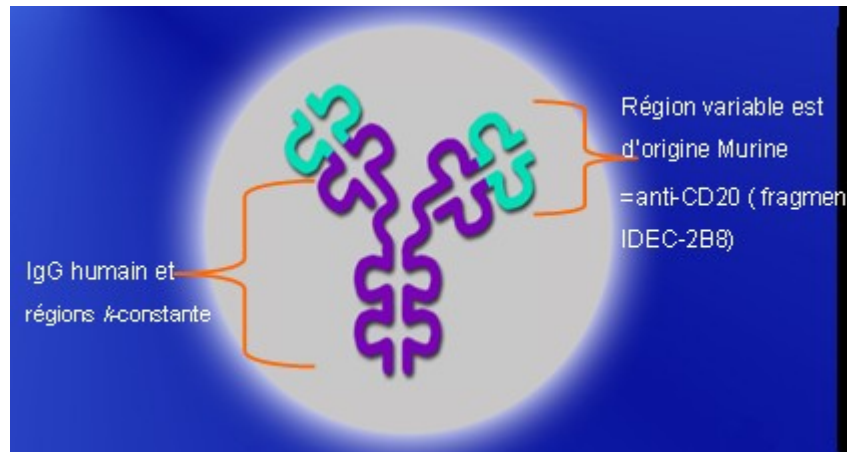


Figure 8 : Structure de l'Ac anti CD20 ou Rituximab. (106)

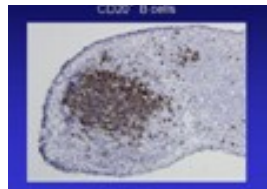


Figure 9 : Le lymphocyte B dans la synovite rhumatoïde au carrefour de l'immunité innée et adaptive. (107)

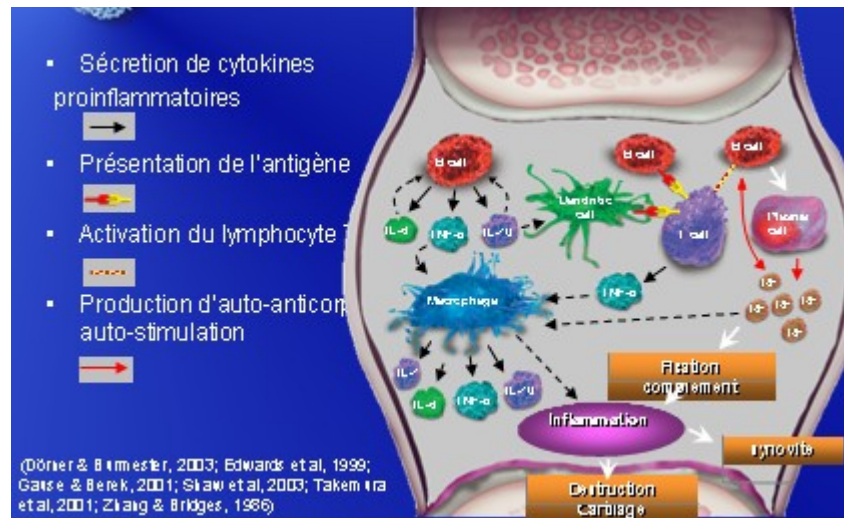


Figure 10 : les principaux rôles des lymphocytes B dans l'immunopathologie de la PR. (108)

2) Historique et rationnel d'utilisation

En 1997, le rituximab était le premier Ac monoclonal approuvé par la FDA (l'administration américaine de la sécurité alimentaire et pharmaceutique) pour le traitement des lymphomes. Actuellement, plus de 500.000 lymphomes B non hodgkiniens de type folliculaire ou des lymphomes plus agressifs (lymphomes B à grandes cellules) ont été traités.

Initialement, il avait été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par anti-CD20. En fait, c'est en 2001 qu'Edwards et Cambridge (64) ont décrit les 5 premiers patients, atteints de PR réfractaire au traitement conventionnel, traités par le rituximab. Tous les 5 patients ont eu une excellente réponse clinique, de type ACR 70 chez 3 d'entre eux.

Deux autres études ouvertes ont confirmé ces résultats et ont montré que le rituximab représente un progrès thérapeutique majeur dans le traitement de la PR grâce à son efficacité et sa bonne tolérance.

3) Molécule CD20 : la cible

Le CD20 est un marqueur très spécifique des lymphocytes B (LB), exprimé en grande quantité à la surface des lymphocytes pré-B et de LB matures (figure 11). En revanche, il n'est pas exprimé à la surface des souches hématopoïétiques, des cellules pro-B ni des plasmocytes sauf pour un petit contingent ou dans des circonstances pathologiques (comme pour certains plasmocytes myélomateux). En effet, près de 20% des plasmocytes de donneurs sains peuvent exprimer des quantités variables de CD20. Cette population pourrait correspondre à des plasmocytes moins matures de type plasmoblastes

qui ont la particularité de produire des IgM (65). Chez l'homme, son expression à la surface des LB mémoire reste un sujet controversé, mais il est possible qu'au moins une partie d'entre eux exprime le CD20. De façon beaucoup plus marginale, le CD20 est exprimé pour une faible quantité (25%) de LT (66).

Malgré de nombreuses études, le rôle physiologique de CD20 est assez mal connu. Le CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 KDa (figure 12) qui pourrait participer à la régulation des flux calciques, son activation par des Ac (dont le rituximab) dirigés contre sa portion extramembranaire (capables d'induire un « cross link ») induit la transduction d'un signal aboutissant à l'activation de la différenciation du LB.

Il a été démontré que la portion intracellulaire de CD20 comprend de multiples protéines kinases de la famille SRC (Lyn, Fyn, Lck) (67,63), cette activation va induire via le PLC- γ l'activation de la PIP3 (qui génère l'inositol-triphosphate) la voie des MAP-kinases et la voie de la protéine-kinase (PKC).

Cette activation est dépendante de la répartition de la densité membranaire en CD20, cette répartition membranaire (clustering) semble fondamentale car il a été montré qu'après la fixation du ligand du CD20, on observe une « diffusion » rapide du CD20 au sein des « radeaux lipidiques » (lipid raft). Cette redistribution au sein de cette véritable synapse immunologique se fait de façon assez similaire aux récepteurs à l'Ag de LB (BCR) suggérant une coordination entre les signaux intracellulaires induits par ces deux structures. Il est intéressant d'observer que ces modifications pourraient être l'une des explications à l'effet persistant de la réponse au rituximab (68,69).

Néanmoins, ces données concernant l'activation via CD20 doivent être analysées prudemment car d'une part les cellules étudiées sont soit des lignées

cellulaires, soit des cellules tumorales lymphoïdes et très rarement des LB « normaux », d'autre part, le ligand naturel du CD20 n'étant pas connu, son activation est toujours obtenue avec des systèmes artificiels utilisant des Ac capables de fixer (ou « cross-linker ») le CD20. (70)

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

- Le CD20 est exprimé en assez grande quantité à la surface cellulaire et il ne semble pas sécrété ou libéré dans la circulation par protéolyse membranaire. Après fixation avec un anti-CD20, le complexe CD20/antiCD20 peut être internalisé, mais ce phénomène est assez marginal et n'entraînant pas sa disparition durable. Néanmoins, dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), il a été démontré récemment que la fixation du rituximab peut entraîner une disparition transitoire du CD20 membranaire (65,71). Cependant, ce phénomène n'a été observé qu'in vitro. Reste à savoir s'il y a une pertinence in vivo, notamment dans d'autres maladies en dehors de la LLC.
- C'est un marqueur présent sur les LB, mais absent sur les cellules souches et la grande majorité des plasmocytes, ce qui permet de maintenir un taux d'Ig relativement stable et d'éviter potentiellement certaines infections, en effet il n'est pas immunosuppresseur T et non neutropéniant à la grande différence de l'alemtuzumab. (61)

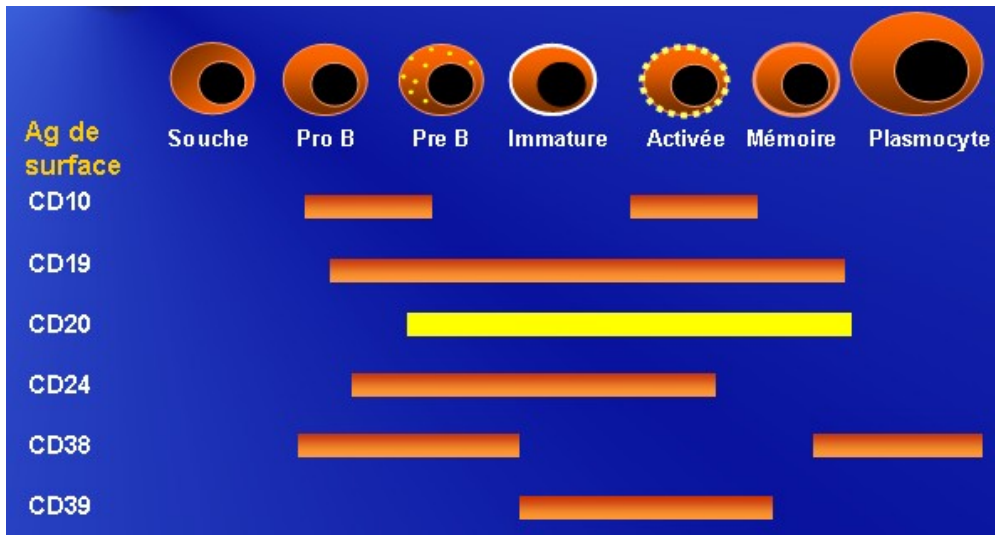


Figure 11 : place des antigènes de surface au cours de la maturation des lymphocytes B. (109)

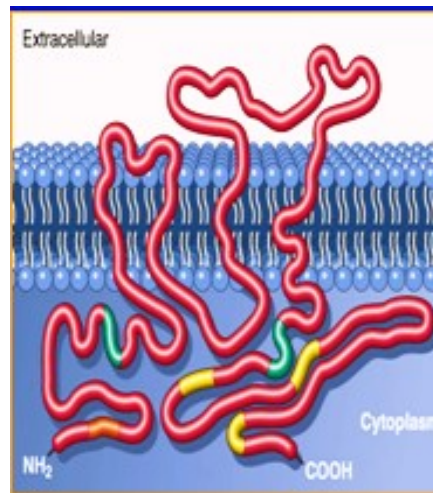


Figure 12 : La chaîne phosphoprotéine transmembranaire du CD20. (110)

4) Mécanisme d'action du rituximab :

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

Les principaux mécanismes d'action du rituximab ont été étudiés dans ces lymphoproliférations (72-73).

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

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

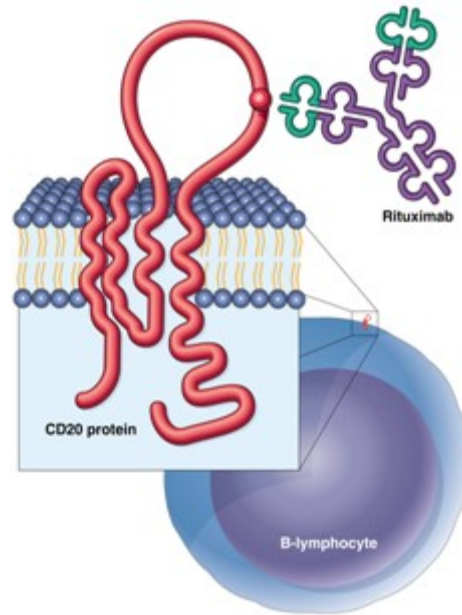


Figure 13 : Interaction de l'Ac (Rituximab) avec l'Ag (CD 20). (110)

a) L'apoptose (figure 14) :

Le rituximab est capable d'induire l'apoptose en particulier dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (74). Cette apoptose ne semble pas dépendante de la voie du TNF (TNF R1) et de la voie Fas/Fas L mais plutôt de la voie mitochondriale (cytochrome C) aboutissant à l'activation de la caspase 3. Dans un modèle cellulaire très particulier (lignée lymphoïde 2 F7 dérivée d'un lymphome de Burkitt lié au VIH), il a été démontré que le rituximab était capable de réduire l'expression de Bel-2 par la synthèse autocrine d'IL-10 et celle d'autres molécules anti-apoptiques (XIAP, Mcl-1) (75).

En conclusion, l'importance de l'apoptose comme mécanisme effecteur du rituximab reste encore hypothétique, dépendant probablement de la cellule cible et du type d'Ac monoclonal anti-CD20 utilisé. Ainsi, le tositumomab (IgG2a anti-CD20) n'a pas les mêmes propriétés effectrices que le rituximab (76).

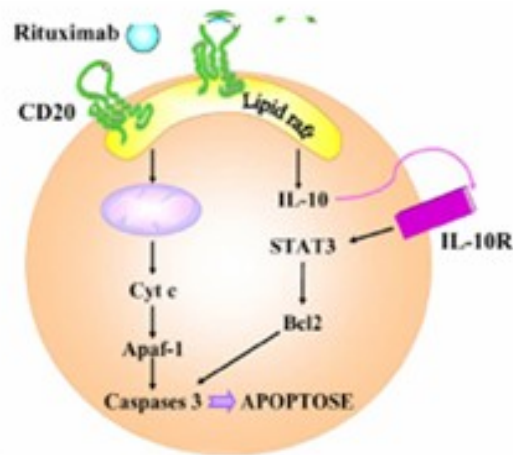


Figure 14 : Apoptose induite par le rituximab (anti-CD20). (61)

b) La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC (figure15) :

La CDC permet d'exprimer la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion Fc de rituximab. Ce phénomène, démontré in vitro, a certainement une pertinence in vivo, même si sa corrélation avec l'efficacité clinique est discutable (77). De plus l'activation de complément pourrait aussi expliquer certains effets indésirables. (78)

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

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

La sensibilité à la CDC semble également liée à d'autres phénomènes notamment à la mobilité de la molécule CD20 dans les radeaux lipidiques (« lipid raft ») et à certaines protéines kinases (PKC, PKA) (68).

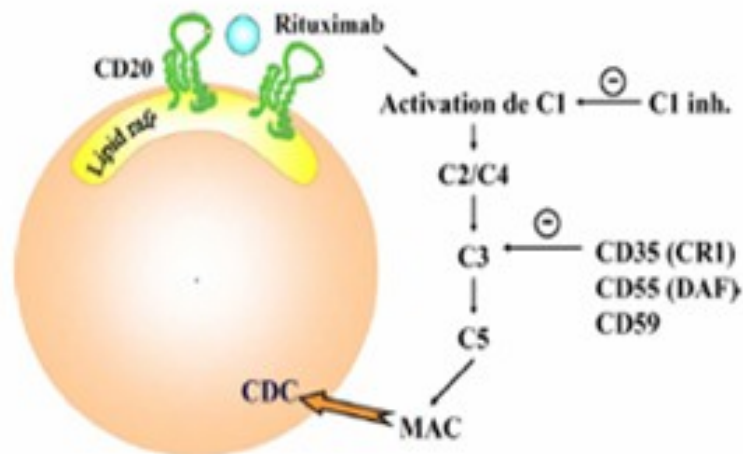


Figure 15 : Cytotoxicité dépendante du complément (CDC ou complement dependant cytotoxicity) induite par le rituximab (anti-CD20). (61)

c) La cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac ou ADCC (figure 16) :

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

ont un rôle majeur comme l'illustre le fait que les souris déficientes en Fc gamma-RIIB sont hypersensibles au mécanisme d'ADCC. (79)

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

Dans les maladies auto-immunes, un travail publié récemment a démontré que le polymorphisme de Fc gamma-RIIA (158 V/158V) pourrait moduler la déplétion en LB. En revanche il n'a pas été observé de corrélation avec le polymorphisme de Fc gamma-RIIA. Cette ADCC semble aussi dépendante du complément. (61)

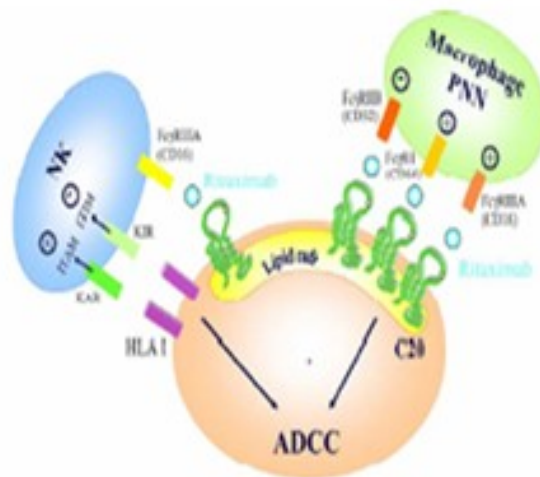


Figure 16 : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC ou antibody dépendant cellular cytotoxicity) induite par le rituximab. (61)

5) Potentiel du rituximab dans la PR :

Edwards et Cambridge ont décrit les 5 premiers patients, atteints de PR réfractaire au traitement conventionnel, traités par rituximab (64). Le traitement associait un peu comme la chimiothérapie d'un lymphome, 4 perfusions hebdomadaires du rituximab (initialement 300 mg, puis 60 mg) associées à 2 perfusions de cyclophosphamide (CTX) (750 mg) et une corticothérapie per os (30 à 60 mg/jour). Les 5 patients ont eu une excellente réponse clinique, de type ACR 70 chez trois d'entre eux. Cette efficacité est maintenue au moins 6 mois et 2 patients ont été retraités après 34 et 49 semaines, permettant à nouveau une excellente réponse (ACR 70).

Ces résultats ont été confirmés par deux autres études ouvertes comprenant chacune 22 patients (dont les 5 patients de la première étude ouverte) et l'autre 5 patients atteints de polyarthrite réfractaire au traitement conventionnel (dont le méthotrexate (MTX)). Ces deux études, menées selon un schéma comprenant aussi du cyclophosphamide et des corticoïdes ont permis d'observer une efficacité comparable à la première étude pilote (80). Des données de suivi de l'étude de Leandro et al (81), ont été présentées récemment permettant d'observer que le taux d'auto-anticorps, en particulier les FR et les anti-CCP baissent significativement (notamment les IgA et IgG), alors que le taux d'Ac anti-microbien (anti-tétanos, anti-pneumocoque) n'est pas modifié.

Parallèlement, les taux d'Ig (IgG, IgA, IgM) diminuent légèrement mais cette réduction n'est pas significative sauf chez quelques patients (de l'ordre de 10%). Les LB réapparaissent progressivement après avoir été indétectables dans le sang périphérique en moyenne pendant 8,4 mois. Cette reconstitution précède

la réapparition des auto-Ac avec, dans près de 80% des cas, une rechute clinique survenant 0 à 17 mois après la réapparition des LB (82).

Dans une autre étude ouverte, 7 patients atteints de la polyarthrite réfractaire aux traitements conventionnels et à l'infliximab ont été traités par le rituximab (sans CTX et corticoïdes). Tous les patients ont répondu au traitement, mais l'efficacité semble moindre avec seulement 3 patients qui ont eu une réponse ACR 20.

Autres études effectuées sur le rituximab :

a) ETUDE PHASE IIa :

Récemment, ont été publiés les résultats de l'étude randomisée la plus intéressante (étude phase IIa), comparant l'effet du rituximab à un placebo chez les patients ayant une PR résistante au MTX (83). Au total, 161 patients ont été inclus répartis en 4 groupe : le groupe A : poursuite du MTX seul, le groupe B : rituximab seul (2 ×1g à j1 et j15), le groupe C : rituximab (2 ×1g à j1 et j15) et CTX (2 ×750mg) et le groupe D : rituximab associé à une poursuite du MTX. Ce traitement était associé à une corticothérapie les deux premières semaines (une semaine à 1 mg/kg et la deuxième à 0,5 mg/kg).(figure17).

Le protocole d'étude (figure18) montre que l'association rituximab + MTX offre une bonne tolérance et s'avère plus efficace que l'association rituximab + CTX ou rituximab seul ou MTX seul.

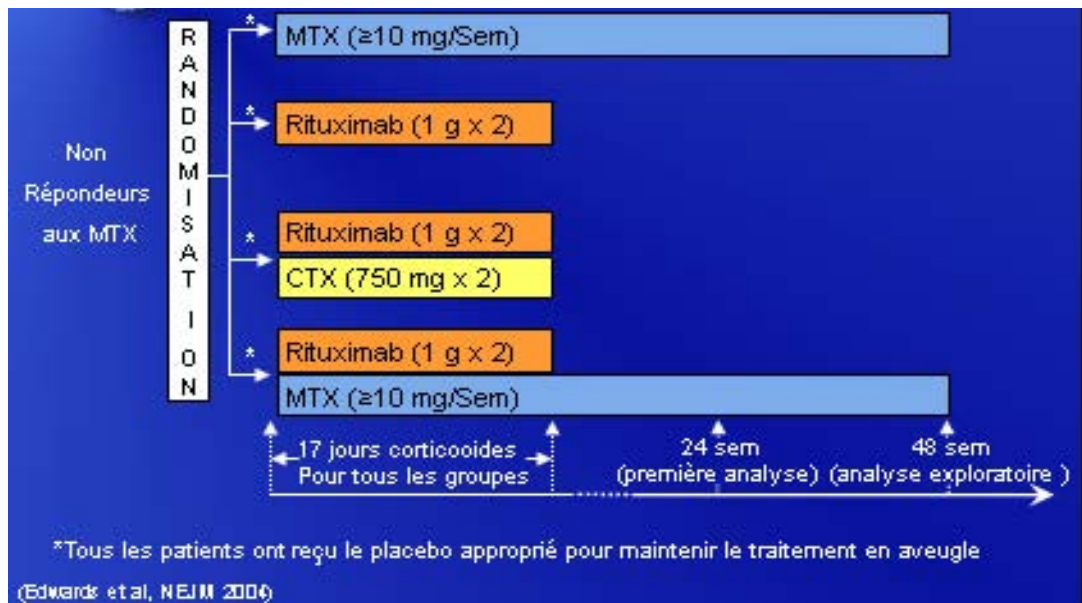


Figure 17 : Schéma des 4 régimes de traitement au cours de la phase IIa.

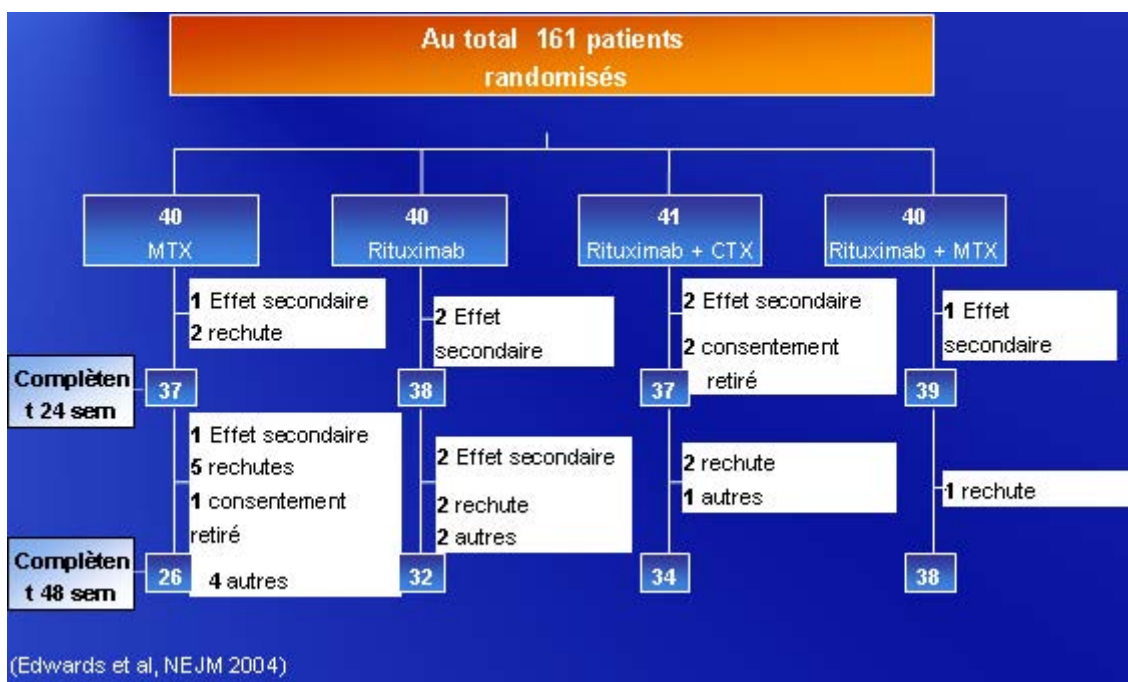


Figure 18 : Le protocole d'étude : disposition de tous les patients traités à 24 et 48 semaine. (83)

A six mois, l'analyse d'une cohorte intermédiaire de 122 patients a aussi démontré une efficacité spectaculaire de l'association rituximab + MTX avec près de 50% de réponse ACR 50 (figure 19). Le suivi à 1 an de cette étude randomisée a confirmé le maintien de l'efficacité clinique, mais il manque pour l'instant les résultats concernant l'efficacité structurale.

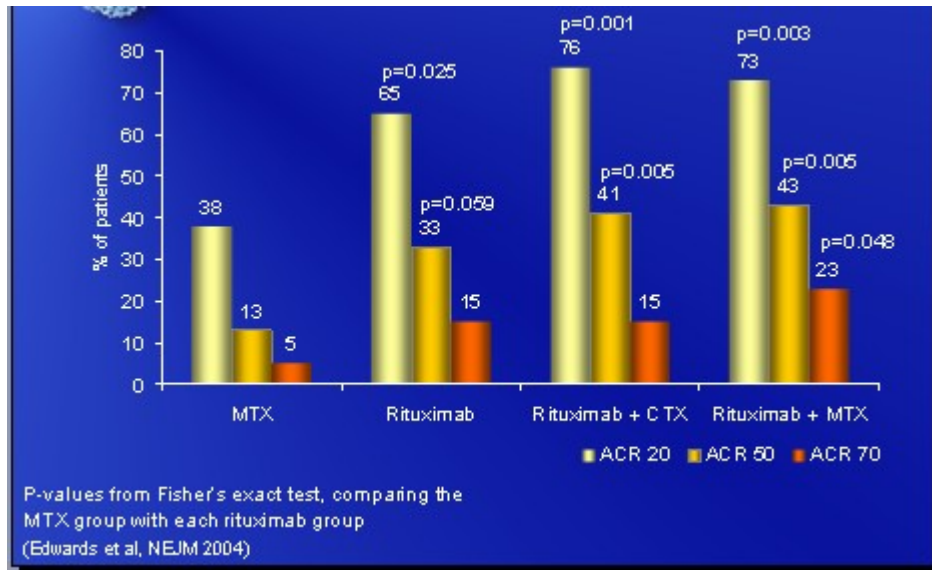


Figure 19 : Réponse ACR à 6 mois dans une cohorte intermédiaire de PR réfractaires aux traitements de fond, traités par rituximab seul ou associé au MTX ou CTX comparé au MTX seul (étude contrôlée randomisée).

A six mois, il y a eu 11 événements indésirables sérieux, répartis dans les différents groupes dont 4 infections sévères : 1 dans le groupe MTX seul et 2 (bronchopneumonie) dans le groupe rituximab.

Ces résultats sont extrêmement séduisants suggérant l'efficacité du rituximab et la bonne tolérance d'un Ac monoclonal anti-CD20 dans la PR.

En effet, l'efficacité thérapeutique d'une seule cure de rituximab (particulièrement en association avec le MTX) permet une amélioration significative chez les patients ayant une PR sévère, séropositive et active, cette amélioration pourrait se maintenir pendant deux à trois ans.(84) (figure 20)

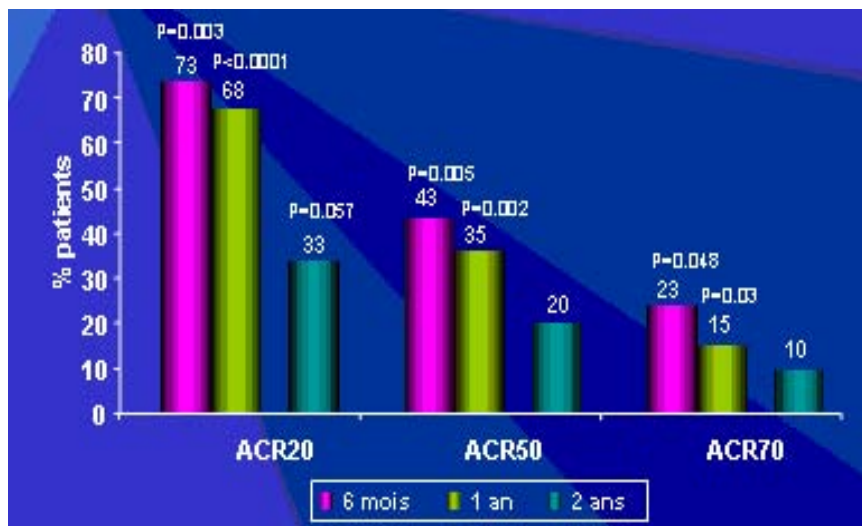


Figure 20 :Réponses ACR d'une seule cure du Rituximab associé au MTX maintenues à 6 mois, 1 an et 2 ans. (84)

b) ETUDE DANCER :

DANCER (Dose- Ranging Assesment International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) est une étude phase IIb du rituximab dont les résultats viennent d'être présentés dans le Congrès Européen de Rhumatologie à Vienne (EULAR, 8-11 juin 2005). C'est une étude randomisée en double aveugle qui évalue l'efficacité et l'innocuité de diverses doses du rituximab et de glucocorticoïdes en combinaison avec le MTX chez des patients qui n'avaient pas répondu à un traitement précédent avec un ou plusieurs

antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARD), et répondaient de manière inadéquate au (MTX) (85). Dans cet essai multifactoriel (selon un schéma 3×3), 465 patients (tableau 1) sous MTX et ayant déjà reçu plusieurs médicaments différents et/ou des biothérapies (anti-TNF α) ont été répartis en neuf groupes de traitement. Ils ont reçu, à j1 et j15, soit 500 ou 1000 mg de rituximab, soit un placebo associé ou non à des corticoïdes selon trois options possibles (placebo, prémédication par 200 mg de méthylprednisolone IV seule ou prémédication IV + 60mg/j de prednisone per os de j2 à j7 puis 30 mg de prednisone de j8 à j14). (figure 21)

En moyenne, les patients inclus avaient 21/33 articulations atteintes, un DAS= 6,8, en moyenne 15,5 mg de MTX par semaine et une PR évoluant depuis environ 10 ans. Le critère principal de l'étude a été le critère ACR 20 à 24 semaines. Il est à noter que les arrêts prématurés de traitement ont été de 35% dans le groupe rituximab 2× 500 mg et 14% dans le groupe 2× 1000 mg. Les premiers résultats de DANCER montrent un effet très significatif du rituximab ($p<0.0001$) sur l'ensemble des paramètres d'évaluation de la PR tant clinique que biologique.

Les résultats n'illustrent pas à première vue la possibilité d'une réponse avec effet-dose, on peut toutefois nuancer en ce qui concerne le nombre de répondeurs ACR 70 avec des chiffres de 5%, 13% et 20% (placebo versus rituximab à 500 mg versus rituximab à 1000 mg). Ils montrent qu'une cure unique de 2 perfusions de rituximab à 15j d'intervalle permet d'obtenir une amélioration significativement supérieure à celle apportée par le placebo sur les différents critères étudiés, qu'il s'agisse des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 (figure 22), que sur le score d'activité de la maladie (DAS28) (figure 23) ou

les critères de bonne réponse de L'EULAR. La plus forte dose de rituximab est apparue plus efficace sur les critères les plus exigeants comme notamment la réponse ACR 70, avec 20% de l'incidence des infections a été faible et aucun élément n'a permis de conclure à une augmentation des risques d'infections graves (figure 24). Les bénéfices se sont révélés indépendants de la corticothérapie mais les auteurs ont noté que la prémédication pourrait réduire les effets indésirables liés à la perfusion (86) (figure 25).

Le traitement a été bien toléré et la plupart des événements indésirables observés ont disparu spontanément dans les 24 heures qui ont suivi la perfusion.

Ces résultats confirment l'efficacité potentielle du Rituximab chez des sujets partiellement répondeurs au MTX. Les résultats apparaissent indépendants de la co-prescription ou non de corticoïdes. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne les deux doses de rituximab utilisées à l'exception peut-être du nombre de répondeurs ACR 70 et de bons répondeurs EULAR.(85)

		Placebo (n=122)	Rituximab 2 x 500 mg (n=123)	Rituximab 2 x 1000 mg (n=122)
Sexe	F	80%	84%	76%
	M	20%	16%	24%
Age (M, ans)		51	51	52
Dose Methotrexate (mg/s)		15	15	15
Nbre ttt de fond (m)		2.2	2.6	2.6
ATCD ttt anti-TNF		27%	32%	27%
Corticoïdes		63%	53%	64%
AINS		81%	82%	78%

Tableau 1 : les caractéristiques des patients inclus dans l'étude DANCER.

(85)

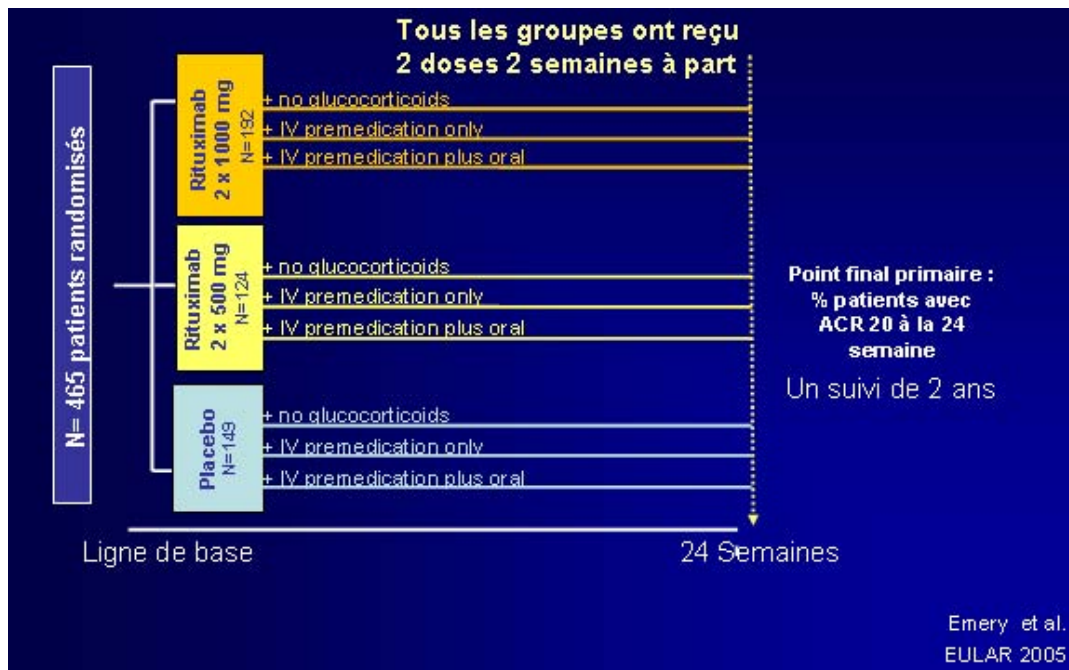


Figure 21 : Protocole d'étude utilisé dans la phase IIb selon un schéma 3×3.

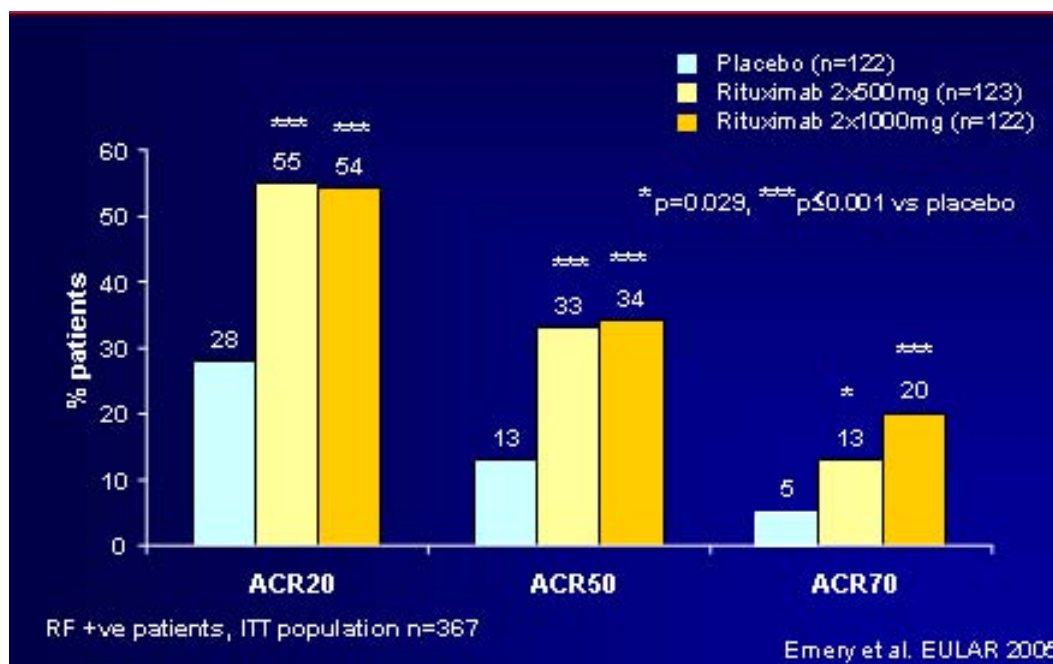


Figure 22 : Amélioration significativement supérieure à celle apportée par le placebo des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70.

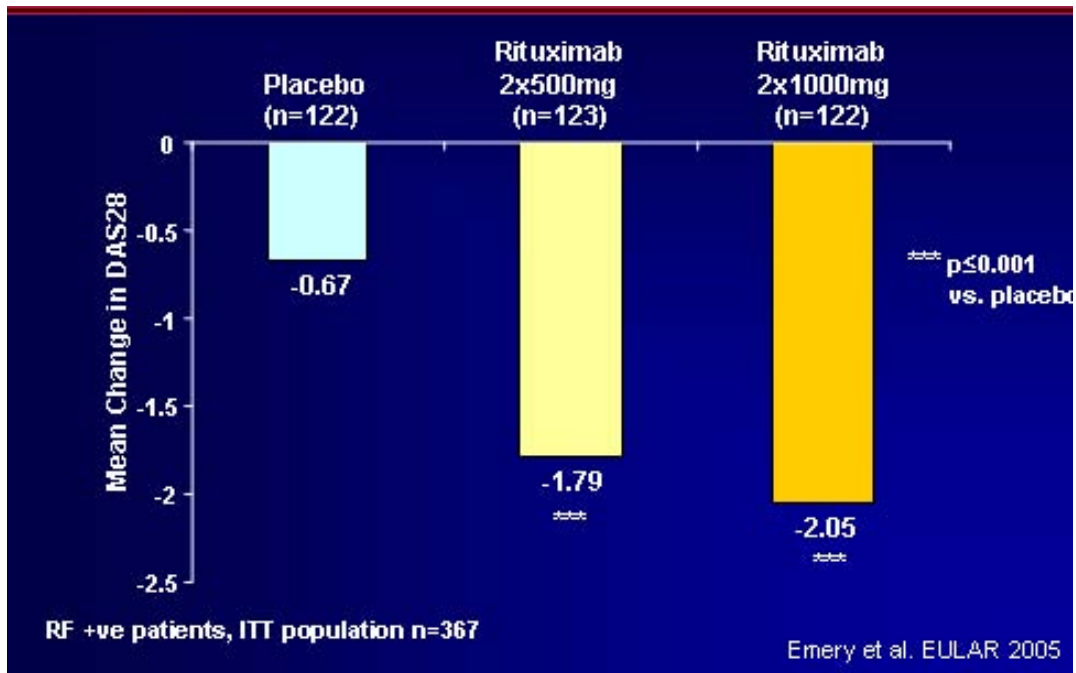


Figure 23 : Amélioration du score d'activité de la maladie DAS 28.

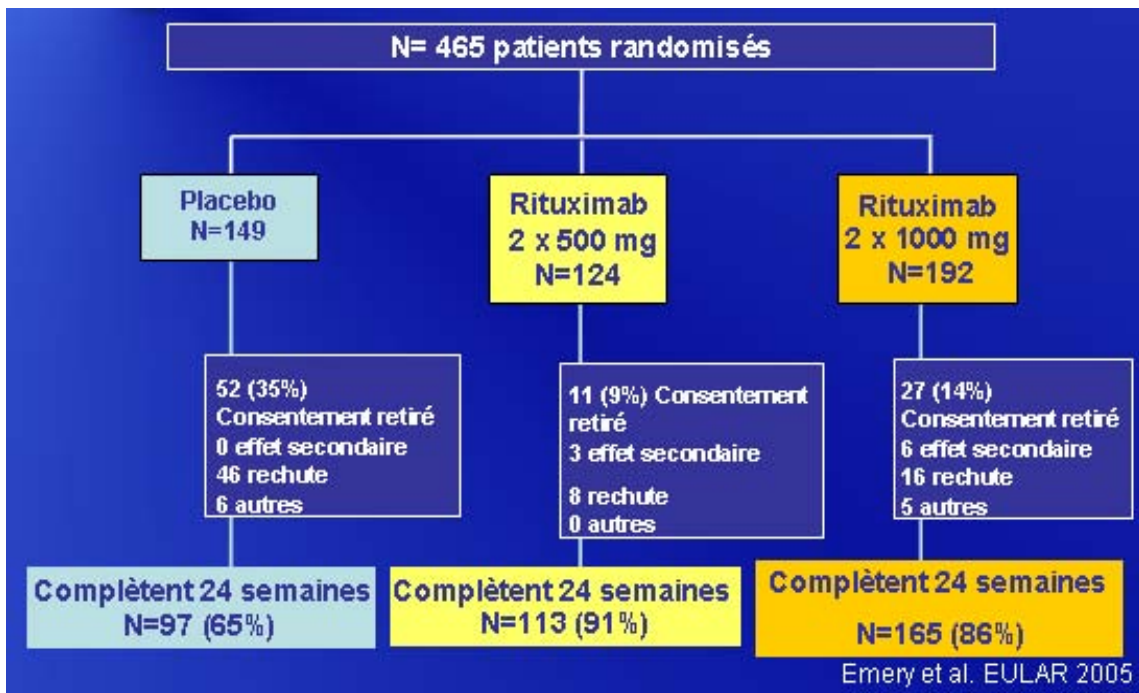


Figure 24 : Disposition des 465 patients traités durant 6 mois.

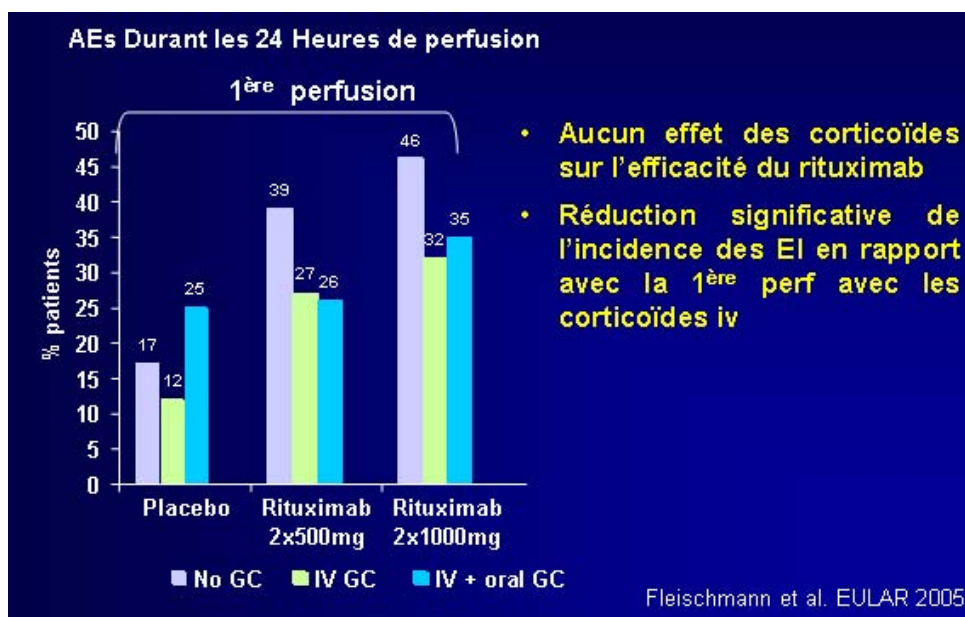


Figure 25 : Effets des corticoïdes sur l'incidence des effets indésirables en rapport avec la 1^{ère} perfusion.

Le rituximab a aussi été étudié avec succès dans un essai continu :

c) ETUDE REFLEX (87) :

REFLEX (Randomised Evaluation of Long-term Efficacy Rituximab in Rheumatoid Arthritis). Une étude phase III qui a atteint son critère d'évaluation primaire chez les patients atteints de la PR la plus difficile à traiter. Ces patients présentaient une réponse inadéquate ou étaient intolérants à un traitement précédent avec un ou plusieurs traitements anti-TNF α (84). L'étude REFLEX a été conduite au Canada, en Europe et aux Etats-Unis. Au total, 520 patients atteints de PR active ont été contrôlés dans cette étude multicentrique randomisée, menée en double insu et contrôlée contre placebo. Ces patients ont

reçu deux perfusions de rituximab à deux semaines d'intervalle (1000 mg IV les jours 1 et 15) ou deux perfusions de placebo, en association avec l'administration continue de MTX et l'administration de glucocorticoïdes pendant deux semaines. L'étude était conduite dans le cadre du programme de développement global de lutte contre la PR. Ces données, qui ont été présentées récemment lors du dernier Congrès de l'American College of Rheumatology 2005 à San Diego, Californie, montrent que le rituximab a enchaîné une amélioration significative de tous les paramètres d'efficacité mesurés chez les patients polyarthritiques six mois après l'administration de seulement deux perfusions du médicament. Il a soulagé presque trois fois plus de patients qu'un placebo. A l'heure actuelle, ces patients difficiles à traiter, qui représentent près de 30% de ceux bénéficiant des biothérapies existantes, n'ont plus accès qu'à un petit nombre d'options thérapeutiques.

Les résultats de l'analyse à six mois indiquent que le rituximab associé au MTX, traitement standard de la PR, s'est révélé hautement efficace, entraînant des taux de réponse statistiquement plus élevés que ceux enregistrés avec le MTX associé à un placebo : 51% des patients ont en effet témoigné d'une amélioration de 20% au niveau des signes et symptômes (ACR 20), contre 18% sous MTX seul. La différence entre les deux groupes était manifeste au bout de huit semaines d'intervalle l'une de l'autre. Sur une période de six mois, les patients chez qui était enregistrée une amélioration de 50% au niveau des signes et symptômes étaient plus de cinq fois plus nombreux dans le groupe sous rituximab que dans le groupe sous MTX seul (ACR 50 : 27% vs 5%), et ceux chez qui l'amélioration atteignait 70% étaient douze fois plus nombreux (ACR 70 : 12% vs 1%).

6) Tolérance (88):

Le profil caractéristique de tolérance du rituximab a été établi à partir des essais cliniques cités dans le chapitre précédent. En effet selon l'étude DANCER, les différentes doses du rituximab administrées ont été globalement bien tolérées. La majorité des effets indésirables constatés, nausées et raideur ont été modérés. Ils sont principalement liés aux perfusions, surtout à la première. Des effets secondaires graves ont été observés chez 2.7%, 7.3% et 6.8% respectivement des groupes placebo, 500 mg et 1000 mg de rituximab. Deux effets sévères (hypersensibilité et œdème généralisé) ont été constatés.

Le rituximab induit un épuisement rapide des cellules B normales dans le sang périphérique et leurs niveaux demeurent bas ou indétectables pendant 2-6 mois avant de retrouver leurs niveaux de pré-traitement, généralement dans les 12 mois. Les niveaux d'Ig dans le sérum demeurent en grande partie stables, bien qu'une réduction d'IgM soit décrite.

Les cellules T sont inchangées par le rituximab et par conséquent les infections opportunistes se produisent rarement en association avec la thérapie du rituximab. (tableau 2)

Une fois utilisé en combinaison avec une variété de régimes chimiothérapeutiques, le rituximab ne s'ajoute pas à la toxicité de la chimiothérapie, excepté un taux plus élevé de neutrophiles. Cependant, ceci ne traduit pas un taux d'infection plus élevé.

Plus de 540000 patients dans le monde entier ont maintenant reçu le rituximab et les réactions défavorables sérieuses ne se sont produites que chez une petite minorité de patients, mais pour la grande majorité le rituximab est sûr et bien toléré.

Le profil des événements défavorables dans le groupe des patients polyarthritiques recevant le rituximab était semblable à celui observé en Oncologie, mais l'incidence globale était notamment inférieure.

Les effets indésirables étaient également moins graves liés à la deuxième perfusion et n'ont pas différé entre le placebo et les groupes du rituximab.

Cette sévérité inférieure chez les patients polyarthritiques peut être accordée à l'absence du syndrome de déchargement des cytokines associé avec la lyse des cellules tumorales observée chez les patients qui ont les cellules B malignes.

N patients (%)	Placebo (n=149)	Rituximab 2 x 500 mg (n=124)	Rituximab 2 x 1000 mg (n=192)
Toutes les Infections graves	2 (3%)	-	4 (2%)
Pyélonéphrite	-	-	2 (1%)
Bronchite (aigue)	-	-	1 (<1%)
Epiglottite	-	-	1 (<1%)
Pneumonie	1 (<1%)	-	-
Autres	2 (2%)		

Tableau 2 : Des infections rares ont été notées surtout dans le groupe Rituximab (2×1000 mg).(88)

7) Etude Pharmacologique du RITUXIMAB

a) PRESENTATION DU MEDICAMENT:(83)

Boite de 1 flacon de 50 ml (500mg)

- Flacon en verre blanc, avec bouchon caoutchouc butyl, à usage unique, stérile, apyrogène.
- Solution à diluer pour perfusion.
- Sans conservateur, sans albumine humaine.

b) CONSERVATION

Durée de conservation : 30 mois

Conserver les flacons entre +2° et 8°C

Protéger les flacons de la lumière directe

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

- A température ambiante : 12 heures
- Au réfrigérateur entre +2° et 8°C, 24 heures au maximum

c) RECONSTITUTION

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

- Prélever de manière aseptique le volume nécessaire.
- Diluer dans une poche à perfusion de solution glucosée à 5% ou de sérum physiologique à 0,9% afin d'obtenir une concentration comprise entre 1mg et 4mg/ml.
- Mélanger en retournant doucement la poche pour éviter la formation de mousse.

- Avant toute administration, faire un examen visuel à la recherche de particules ou d'un changement de couleur.

d) IMCOMPATIBILITE

Aucune incompatibilité avec les poches et tubulures de perfusion en chlorure de polyvinyl ou polyéthylène.

e) PHARMACOCINETIQUE (89)

Bien que l'efficacité du rituximab soit démontrée par les études citées précédemment, sa pharmacocinétique chez des patients ayant une PR n'a été jamais rapportée dans la littérature.

Ce n'est qu'au cours de l'étude phase IIa conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité du rituximab chez les patients avec PR active que le premier modèle de population pharmacocinétique du rituximab a pu être développé. En effet 102 patients (tableau 3) recrutés des centres de rhumatologie de 11 pays ont été inclus dans cette étude qui a été approuvée par le conseil institutionnel ou le comité d'éthique à chaque étape de l'étude. L'objectif principal de l'étude était d'estimer les paramètres typiques et la variabilité interindividuelle du rituximab chez les patients ayant la PR et d'évaluer ses paramètres pharmacocinétiques.

Ces patients ont reçu un des régimes du traitement suivants (tableau 4) :

- Rituximab seul en IV (1000 mg les jours 1 et 15)
- Rituximab en IV + du CTX oral (750 mg les jours 3 et 17)
- Rituximab en IV + du MTX oral (≥ 10 mg chaque semaine)

Caractéristiques des patients	Médiane	Extrêmes
Age (années)	55	26-76
Surface corporelle (m ²)	1,72	1,41-2,35
Nombre de LB (nbre/ul)	163	42-614
Taille (cm)	163	146-186
Poids (kg)	66	48-111

Tableau 3: les caractéristique démographique des patients traités (89)

	Nombre de patients	%
Sexe :		
M	22	20,6
F	85	79,4
Groupes de traitement :		
Rituximab seul	34	31,8
Rituximab+CTX	37	34,6
Rituximab+MTX	36	33,6

Tableau 4: Disposition des patients soumis au trois régimes du traitement. (89)

Le premier modèle de population pharmacocinétique du Rituximab a été développé en se basant sur les données obtenues après administration IV de 2 doses de rituximab à 1000 mg. Un modèle bicompartimental linéaire a bien été décrit, la valeur typique de la clairance (Cl) est de 276 ml/d, la valeur typique du volume de distribution (Vd) est de 2980 ml ou approximativement 45 ml/kg, ce

qui est égal au volume plasmatique humain. Le $t_{1/2\alpha}$ et $t_{1/2\beta}$ du rituximab sont respectivement de 2,4j et 19,7j.

La pharmacocinétique des IgG naturelles après administration IV est bien connue, la baisse d'activité des Ac est généralement biphasique, la concentration plasmatique initiale IgG est compatible avec un Vd de 45 ml/kg, ce qui est égal au volume plasmatique.

Une chute rapide de la concentration plasmatique des IgG représente l'élimination des molécules et aussi la distribution des Ig du compartiment intra-vasculaire vers le compartiment extra-vasculaire. Durant la phase terminale, la concentration des Ac diminue doucement, avec une demi-vie de 18 à 23j ce qui représente en général leur élimination. En conséquence, à des doses cliniques, la pharmacocinétique du rituximab chez les patients atteints de PR est similaire à celle des IgG typiques, avec un Vd initial égal au volume plasmatique, une phase de distribution rapide et une phase terminale d'élimination plus lente.

f) ADMINISTRATION (83)

1. Prémédication systémique avant chaque perfusion :

- Un antalgique (ex: paracétamol)
- Un antihistaminique (ex: diphényldramine)

2. Perfusion IV lente de la solution diluée

1^{ère} perfusion:

- Deux flacons de 500 mg, dilués comme précédemment décrit, durée moyenne de 5,2 heures.

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

2^{ème} perfusion:

15 jours après la première.

- Deux flacons de 500 mg, dilués de la même façon.
- Vitesse de perfusion: 100 mg/h, augmentée par palier de 100 mg/h toutes les 30 min jusqu'à 400 mg/h.

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

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

g) POSOLOGIE (83):

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

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

En association:

- Méthotrexate per os à une dose ≥ 10 mg/sem
- Corticothérapie:
 - A j1 (juste avant la perfusion du rituximab, perfusion de 100mg de méthylprednisolone)

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

h) SURVEILLANCE DE LA PERFUSION (83): Précautions et mises en garde

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

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

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

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

Prudence chez les patients:

1. Avec antécédents d'insuffisance respiratoire chronique.
2. Ayant une neutropénie ou thrombopénie sévère.

Mises en garde particulières:

a-Réactions anaphylactoïdes ou autres réactions d'hypersensibilité dans les minutes qui suivent le début de la perfusion (mettre à disposition adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes).

b-L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion du rituximab doit faire l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

c-Pour les patients avec antécédents cardiaques (angor, troubles du rythme).

i) Effets indésirables:

Globalement la tolérance du rituximab est bonne, comme le confirme la très large expérience dans les lymphomes avec plus de 500.000 patients traités (88,90). Les effets indésirables les plus fréquents sont une intolérance (malaise, fièvre, frisson, céphalées, hypotension) (tableau 5) qui est observée dans plus de la moitié des cas lors de la 1^{ère} perfusion. Ces symptômes s'améliorent en ralentissant le débit de perfusion et ils tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures.

Les authentiques réactions allergiques sont théoriquement possibles, soit immédiates (anaphylactiques), soit retardées, mais elles sont très rares. La relation entre ces accidents et l'apparition d'Ac anti-chimérique est possible sans être formellement établie.(91) (tableau 6)

Malgré la déplétion majeure en LB périphériques, le taux d'Ig n'est pas significativement modifié dans les lymphomes (92), sauf cas particulier. Il faut signaler la baisse majeure des IgM dans les myélomes traités par rituximab après auto-greffe de cellules souches (93). Dans les maladies auto-immunes, différentes études montrent des résultats variables difficiles à interpréter. Dans certaines études consacrées à la PR il y a un petit contingent (de l'ordre de 10%) de sujets qui ont développé une hypogammaglobulinémie significative qui porte sur les IgM et les autres isotypes (94). Dans les neutropathies à IgM, situation où le rituximab est souvent utilisé seul (95,96), se sont surtout les IgM qui baissent. Leandro et al., chez 6 patients atteints de lupus traités par le rituximab (2 × 500mg), mais associé à du cyclophosphamide (2× 750mg) et des corticoïdes forte dose ont observé à 6 mois une baisse moyenne des IgG de 3,9 g/l. Comme

cela a été suggéré dans d'autres observations, cette hypogammaglobulinémie semble plus fréquente en cas de traitement immunosuppresseur associé. (91)

Le risque d'infection semble particulièrement faible, malgré la déplétion en LB et ses conséquences, en particulier diminution de la réponse vaccinale (97). Chez l'adulte, au cours des lymphomes, seules quelques infections le plus souvent virales ont été observées (virus zona varicelle, entérovirus...) (98). Des infections bactériennes plus sévères (pneumocoque...) (figure 26) peuvent être observées au cours du myélome dont le traitement par le rituximab a entraîné une baisse importante des IgM. (93)

Quelques observations « anecdotiques » de pneumocystose, d'infection par le parvovirus B19 ou par le virus de l'hépatite B ont été signalées.(99)

Dans ce contexte, il faut rappeler le risque d'aggravation d'une virémie VHC dans les cryoglobulinémies mixtes traitées par rituximab.

Ce risque infectieux n'a pas encore été clairement évalué dans les maladies auto-immunes traitées par rituximab.

Des neutropénies de causes diverses ont été observées sous rituximab dans les lymphomes. Ces neutropénies peuvent être transitoires, mais il s'agit le plus souvent de neutropénies retardées survenant 1 à 5 mois après la dernière perfusion de rituximab. Leur prévalence semble variable (0.02 à 13%) (100). L'hypothèse la plus simple est celle d'une lyse des polynucléaires par la fixation du rituximab sur leur Fc récepteur membranaire. Néanmoins, il existe probablement des mécanismes dysimmunitaires comme le suggère dans certains cas l'apparition d'Ac antineutrophiles et des perturbations immunitaires

(lymphopénie, anémie hémolytique, hypogammaglobulinémie) attribuée à des modifications du répertoire B. (101)

En conclusion, malgré ces effets indésirables, le rituximab semble être particulièrement bien toléré chez l'adulte, en particulier, il a l'avantage de ne pas entraîner sauf exception, d'immunosuppression profonde et prolongée, ce qui, au moins en théorie, réduit le risque d'infection et de néoplasie observé avec la plupart des immunosupresseurs classiques. Reste à démontrer quelle sera la tolérance dans les maladies auto-immunes, mais les premières indications semblent très favorables.

La comparaison entre l'incidence des effets indésirables survenues chez les patients traités par le MTX seul et chez ceux traités par le rituximab seul ou associé, a montré qu'au début du traitement les groupes recevant du rituximab représente le taux le plus élevé d'effets indésirables (première perfusion) par rapport à ceux recevant du MTX seul. Après la 4^{ème} semaine, leur incidence devient moindre comparée au début et leur taux est presque semblable dans les deux groupes. Au-delà de la 6^{ème} semaine on note une diminution des effets indésirables chez les patients recevant du rituximab ainsi que chez ceux recevant du MTX seul mais ils sont plus rares en cas de traitement par le rituximab seul ou associé au MTX ou CTX. (figure 27)

	MTX (n=40)	Rituximab (n=40)	Rituximab + CTX (n=41)	Rituximab + MTX (n=40)
Tous les E II*	85	88	85	85
Exacerbation PR	55	40	37	18
Hypotension**	18	30	29	18
Hypertension**	15	18	7	25
Rhinopharyngite	15	10	7	15
Arthralgie	8	8	5	13
Mal du dos	8	13	7	3
Hyperglycémie	10	5	7	8
Toux	—	15	5	8
Flushing	8	13	5	3
Céphalée	5	5	7	8

Tableau 5 : les effets indésirables notés à la 48^{ème} semaine au cours de l'étude phase IIa du Rituximab. (83)

	Placebo (n=143)	Rituximab 2 x 500 mg (n=123)	Rituximab 2 x 1000 mg (n=185)
Semaine 24 positive	1 (0.7%)	6 (4.9%)	5 (2.7%)

Tableau 6 : L'apparition de l'anticorps humain anti-chimérique surtout dans le groupe Rituximab. (91)

	MTX (n=40)	Rituximab (n=40)	Rituximab + CTX (n=41)	Rituximab + MTX (n=40)
Infection et infestation*	33	30	29	33
Herpes simplex	5	3	5	3
Herpes zoster	5	—	2	5
URTI viral NOS	3	—	2	5
UTI NOS	5	3	2	—
Bronchites (bacterial)	5	—	2	—
Pharyngites (viral)	3	3	—	3
UTI (bacterial)	5	3	—	—

*% of patients reporting an event
(Emery et al, 2003 ASCO)

Figure 26 : les différentes infections rapportées au cours des 4 régimes de traitement de la phase IIa.

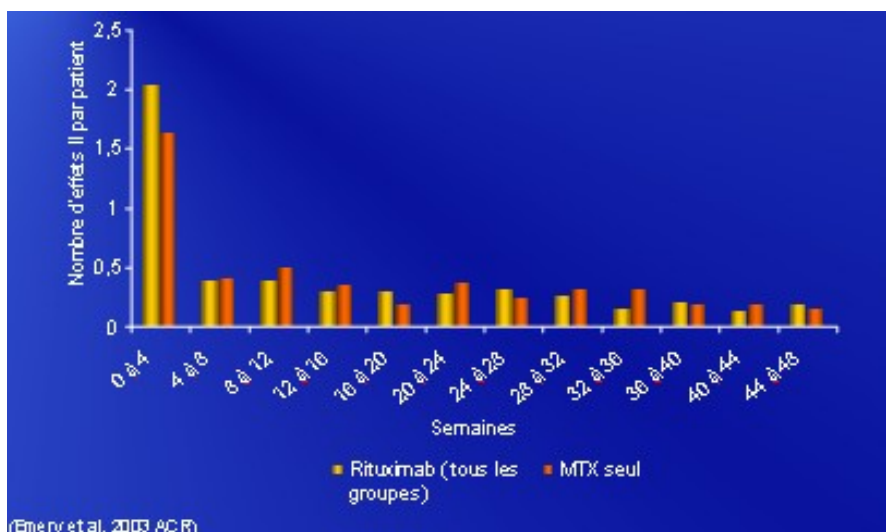


Figure 27 : incidence des effets secondaires dans les groupes MTX seul et les groupes Rituximab seul et en association

8) Coût du traitement par le Rituximab:

La PR cause une altération des capacités physiques, mais elle est aussi responsable de grande pertes économiques tant pour le malade que pour son entourage et la société. (102)

Le coût du traitement annuel par le rituximab:

La posologie du rituximab recommandée chez l'adulte est une cure de deux grammes par an. Au total une boîte de poudre lyophilisée de 500 mg pour usage parentérale coûte 15.444,00 DH. Le coût du traitement annuel est estimé donc de 61.776,00 DH.

Malgré le prix élevé du rituximab, le traitement annuel reste moins coûteux que celui des anti-TNF α , à savoir qu'un traitement par l'infliximab nécessite l'utilisation de 10 à 16 ampoules/an à 8573,60 DH l'ampoule, le coût annuel est alors de 85.736,00 à 137177,6 DH. Donc le rituximab est relativement moins coûteux mais reste très lourd pour le contexte marocain.

9) Le retraitement par le Rituximab (103):

Une étude ouverte prolongée a été effectuée pour évaluer l'efficacité du retraitement par le rituximab chez des patients à PR active.

Les patients qui ont présenté une amélioration de la PR au cours des deux premières études (IIa/ DANCER), ont été soumis au protocole de cette étude de retraitement. Ils ont reçu du rituximab (500 ou 1000 mg les jours 1 et 15) associé à du MTX, CTX ou sans DMARD (en plus d'une prémédication par les glucocorticoïdes en IV (100mg \times 2) ou des glucocorticoïdes en IV plus 510mg per os durant les deux premières semaines). Les patients qui ont reçu du placebo au cours des premières études ont reçu leur premier traitement par le rituximab

(c1) durant cette étude prolongée. Le traitement était comme suit : rituximab à 1000mg en IV les jours 1 et 15, MTX (10-25 mg/ sem) et une prémédication par les glucocorticoïdes en IV et per os pendant 2 semaines (figure 28).

Les réponses à la 24^{ème} semaine étaient analysées en comparant les non répondeurs de c1 et de l'étude d'extension c2. 192 patients ont été inclus dans l'étude et 141 qui ont reçu le second cours (retraitement, c2), l'efficacité de c2 a été évaluée chez 78 patients chez qui on a noté que la réponse ACR 20 était de 67%, la réponse de l'EULAR était bonne représentant 73%, les titres des PCR et des FR ont été significativement réduits, le taux de cellules B périphériques à CD19+ a aussi commencé à baisser au dessous de la limite inférieure.

Le retraitement par le rituximab est efficace chez les patients à PR active et qui ont déjà répondu à un traitement antérieur par le rituximab. Ce retraitement a permis à nouveau d'excellentes réponses ACR, EULAR et une amélioration du critère DAS. (figure 29).

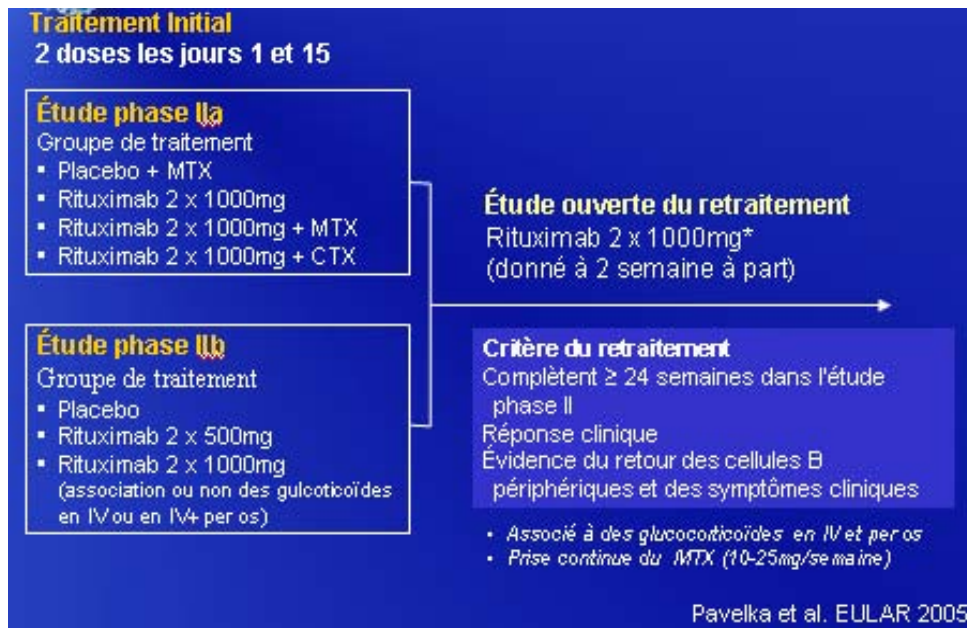


Figure 28 : Protocole suivi au cours de l'étude de retraitement.

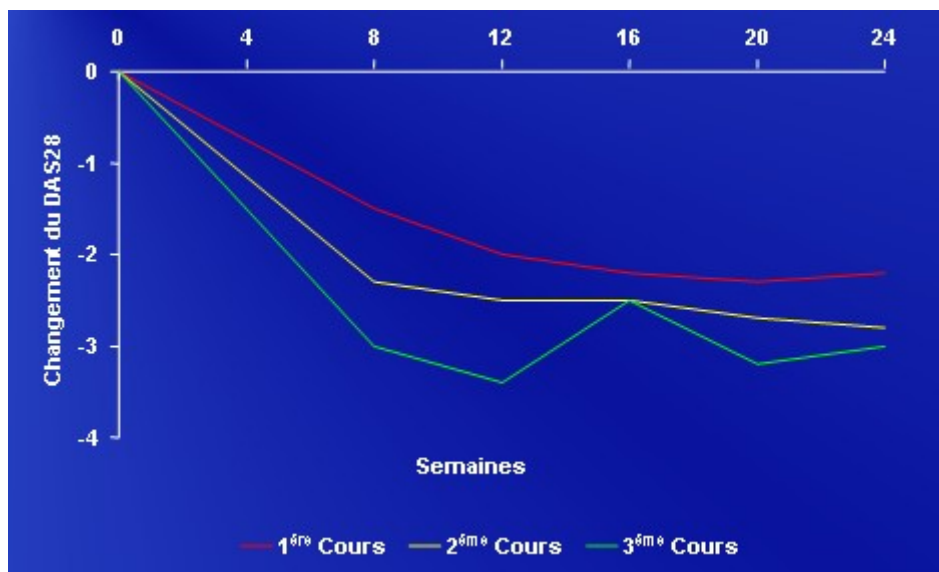


Figure 29 : Amélioration du critère DAS au cours de l'étude de retraitement. (103)

b-4-2) Autres anti-CD20:

Pour détruire les cellules tumorales cibles on peut utiliser:

Soit l'Ac seul: Ac nu qui en s'attachant à la cellule peut entraîner sa mort c'est le cas du rituximab.

Soit Ac associé à une autre molécule: toxine ou produit radioactif, l'Ac sert alors à amener vers la cellule tumorale l'élément qui va la détruire c'est le cas de l'ibritumomab et le tositumomab autres Ac monoclonaux anti-CD20 qui sont utilisés en pratique couplés à des produits radioactifs.

1-Le tositumomab:

Le tositumomab administré seul mène à seulement 8% de la rémission complète, en pratique, il est couplé à l'iode 131 et il est utilisé dans les LNH (transformés ou non) réfractaires aux traitements précédents, le taux de rémission complète devient supérieur à 30%. L'émission du rayonnement β et δ par l'iode131 et la toxicité hématologique du produit limitent son utilisation (104).

2-L'ibritumomab:

C'est un Ac anti-CD20 qui est utilisé couplé à l'yttrium90. Cet Ac va donc permettre l'irradiation spécifique des cellules des lymphomes qui portent l'Ag CD20, il est autorisé pour le traitement des rechutes de lymphomes folliculaires auparavant traités par le rituximab. Le traitement consiste en une injection unique du médicament qui est faite dans un service de médecine nucléaire.

Il a été comparé au rituximab et semble amener une meilleure réponse de la maladie, son bénéfice à long terme ne semble pas cependant établi (105).

Cette étude nous a permis de dégager les points suivants :

- La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Cette pathologie touche environ 0.5% de la population, quatre fois plus souvent la femme que l'homme.

-Elle peut survenir à n'importe quel âge mais surtout entre 35 et 55 ans. Sa gravité est la conséquence de l'inflammation chronique de la membrane synoviale articulaire.

-Cette inflammation entraîne progressivement une destruction de l'os et du cartilage responsable de l'atteinte fonctionnelle.

- La PR constitue un véritable problème de santé publique car :

- 50% des malades arrêtent leur activité professionnelle moins de 5 ans après son début.
- La durée de vie des patients est en moyenne réduite de 5 à 10 ans.
- Les dépenses dues à cette maladie sont élevées, plus à cause de l'exclusion du système économique actif que des dépenses médicales et pharmaceutiques.

- La PR est considérée de tout temps comme le chef de file des rhumatismes inflammatoires chroniques qui nécessite un diagnostic précoce pour démarrer un traitement efficace pouvant ralentir voire arrêter la progression de la maladie.

-L'arsenal thérapeutique dans la PR s'est récemment développé par l'arrivée d'une nouvelle immunothérapie : le Rituximab.

-Le Rituximab est un Ac monoclonal chimérique obtenu par génie génétique dirigé contre les CD20 des LB (anti-CD20), c'est une fantastique perspective thérapeutique qui pourrait être utilisée dans de nombreuses maladies auto-immunes et en particulier la PR. Il se fixe sur le CD20 entraînant la lyse du LB par apoptose, CDC et ADCC.

Malgré son coût élevé, la présence du composant murin dans sa structure et même si son effet structural est en cours d'évaluation, le Rituximab présente beaucoup d'avantages :

Il est efficace sur des PR réfractaires aux traitements classiques. Son utilisation est très pratique : 2 perfusions à 15j d'intervalle avec une efficacité prolongée au moins un an.

Il est très bien toléré, avec un profil très favorable de sécurité (effets secondaires rares notamment infectieux).

Son coût est relativement moins élevé que les anti-TNF α , mais reste élevé pour le contexte marocain.

L'objet de cette étude est de montrer la place potentielle du Rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique de l'adulte le plus fréquent et le plus grave. Elle retentit globalement sur la qualité de vie, la capacité de travail et à long terme sur l'espérance de vie.

Le traitement de la PR doit être institué aussitôt que possible. En plus des AINS qui constituent le traitement symptomatique et les glucocorticoïdes le traitement d'usage, on utilise des « traitements de fond » appelés également les inducteurs de rémission dont le méthotrexate représente la molécule « repère ». Les anti-TNF α constituent une avancée thérapeutique majeure dans le traitement de la maladie. Cependant les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits, constituent un sujet de discussion préoccupant les rhumatologues lors de la prescription qui doit peser les bénéfices et les risques. Ajouté à cela 30 à 40% des patients ne répondent pas à ces traitements.

L'arsenal thérapeutique de la PR vient d'être enrichi par l'arrivée d'une nouvelle biothérapie : le Rituximab. C'est un Ac monoclonal anti-CD20 agissant sélectivement sur les LB, lesquels jouent un rôle fondamental dans la physiopathogénie de la PR.

Le Rituximab est une fantastique perspective thérapeutique qui pourrait être utilisée dans de nombreuses maladies auto-immunes et en particulier la PR. Ses avantages sont multiples : efficacité démontrée sur des PR réfractaires aux traitements classiques, utilisation très pratique (2 perfusions à 15j d'intervalle avec une efficacité prolongée, au moins un an), et surtout une bonne tolérance avec des effets secondaires notamment infectieux très rares. Il est à signaler cependant que son coût est élevé (même si le coût annuel est relativement moins

élevé que celui des anti-TNF α) et que nous ne disposons d'aucune donnée sur son effet structural. C'est donc un médicament efficace à réserver pour les patients ayant une PR active et réfractaire aux traitements classiques dont le méthotrexate.

المخلص

الهدف من هذه الدراسة هو إبراز مكانة الغيتوكسيماب في علاج اعتلالات المفاصل المؤلمة والمبطلّة.

اعتلالات المفاصل المؤلمة هو روماتيزم مزمن، متكرر وخطير عند البالغ، يؤثر إجمالاً على وظائف الحياة اليومية، القدرة على العمل وعلى معدل الحياة على المدى البعيد.

يجب تدارك علاج هذا المرض باستعمال، إضافة إلى المضادات الالتهاب الغير الستيرويدية التي تشكل العلاج العرضي وهرمونات الكظر: العلاج المتداول، العلاج الأساسي المعروف باسم مولدات الخمود التي من أهمها الميتوتريكزات.

تعتبر مضادات المشار إليها بالحروف $TNF\alpha$ تقدم طبي ملموس في مداواة هذه الاعتلالات إلا أن لها تأثيرات جانبية خطيرة تشكل موضوع نقاش يشغل بال الأخصائيين عند وصف الدواء. إضافة إلى هذا 30 حتى 40% من المرضى لا يستجيبون لهذه الأدوية.

تعززت حديثاً ترسانة الأدوية المستعملة لمداواة اعتلالات المفاصل المؤلمة والمبطلّة بعلاج جديد: الغيتوكسيماب وهو مضاد الأجسام أحادي اللمة، مضاد CD20، يؤثر انتقائياً على اللمفاويات بآلية التي تلعب دوراً هاماً في تولد المرض.

الغيتو كسيماب هو علاج مستقبلي واعد في علاج مجموعة من أمراض
المناعة الذاتية وخاصة اعتلالات المفاصل.

مزايه متعددة تكمن في :

-ثبوت فعاليته على اعتلالات المفاصل المستعصية.

-سهولة استعماله (حقتان متواصلتان على فرق مجال 15 يوما) فضلا على

فعاليته التي تستمر مدة سنة على الأقل.

-قدرة احتمال جيدة مع تأثيرات جانبية قليلة.

. رغم تكلفته الباهضة يبقى الغيتو كسيماب علاج فعال خاص بالمرضى



















الذين يعانون من اعتلالات المفاصل النشيطة والتي لا تستجيب للعلاج
التقليدي.

- 📁①Rat AC, Bissier MC. La polyarthrite rhumatoïde: coût directs et indirects. Rev Rhum 2004;71:1122-1129.
- 📄①Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2167-2179.
- 📄①Kavanaugh A. Combination cytokine therapy: the next generation of therapy. Arthritis Care and Research 2002;47:87-92.
- 📄①Singh R, Robinson DB, El Gabalawy HS. Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis, cell targets and cytokines. Curr opin rheumatol 2005;17:274-279.
- 📄①Kramm H, Hansen KE, Gowing E et al. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab: Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J clin rheumatol 2004;10:28-32.
- 🕒①Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best Prac Res Clin Rheumatol 2005;19(1):55-72.

- ☞①Contagrel A, Mazières B. Polyarthrite rhumatoïde: données épidémiologiques; devenir à long terme et coût de la prise en charge. Rev Rhum 1998;65 (5bis):158s-160s.
- ☞①Mazières B, Contagrel A, Constantin A. la polyarthrite rhumatoïde. Guide pratique de rhumatologue 1999;307-327.
- ☞①Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie dans la polyarthrite rhumatoïde. EMC Rhumatologie Orthopédie 2004;1:218-230.
- ☞☞①Heliovarra M, Knekt P. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004;43(11):1424-1482.
- ☞☞①Choi HK, Pattison DI. Diet and rheumatoid arthritis : red meat and beyond. Arthritis Rheum 2004;(50):3745-3747.
- ☞☞①Combe B, Dougados M. La polyarthrite rhumatoïde est morte, vive la polyarthrite chronique évolutive. La lettre du rhumatologue 2001;277:3-4.
- ☞☞①Raissouni N, Gossec L, Ayrat X, Dougados M. Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une PR récente. Rev Rhum 2005;72:195-200.

- 📁📄🕒🕒 Kardes H. Etude rétrospective sur l'évolution clinique d'une cohorte de patients avec polyarthrite rhumatoïde traités par des inhibiteurs du TNF α . Thèse n°10391 Genève 2004.
- 📁📄🕒🕒 Golbach R, Lipsky PE. New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2003;54:197-216.
- 📁🕒🕒 Bouissar W. Les anti-TNF alpha en rhumatologie. Thèse Médecine n° 28, Casablanca 2004.
- 📁📄🕒🕒 Boissier MC, Denys A, Falgarone G, Bessis N. La recherche des traitements ciblés dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2005;72:346-351.
- 📁🕒🕒 Sany J, Combe B, Jorgensen C. Immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC, App Locomoteur* 1997 ;14-220-A-15.
- 📁🕒🕒 Zangger P, Keystone EC, Bogoch ER. Les atteintes asymétriques des petites articulations dans la polyarthrite rhumatoïde, analyse de la prévalence et de l'évolution vers la symétrie dans le temps. *Rev Rhum* 2005;72:411-419.
- 📄📁🕒 Chammas M. Le poignet rhumatoïde. *Chirurgie de la main* 2004;24: 275-298.

📄📁🔍 Thomas T, Noël E, Goupille P. The rheumatoid shoulder :
current consensus on diagnosis and traitement. Joint Bone Spine
2006;73(2):139-43.

- 


 Ben Hmda K, Betbout F, Maatouk F et al. Nodule rhumatoïde responsable d'un bloc auriculoventriculaire complet : diagnostic par l'échocardiographie transoesophagienne. *Ann Cardio Angeiologie* 2004;53:101-104.
- 


 Doffoel-Hantz V, Loustaud-Ratti V, Ramos-Cassals M, Alain S, Vidal E. Evolution des syndromes de Gougerot-Sjogren associés au virus de l'hépatite C sous interféron et l'association interféron-ribavirine. *Rev Med Interne* 2005; 26:88-94.
- 


 Bruneval P. Pathologie des vascularites des groncs troncs. *Rev Med Interne* 1999;20:875-87.
- 


 Dubous P, Gardet V, Hugard L. Intérêt des anticorps antipeptides cycliques citrullinés par rapport aux facteurs rhumatoïdes pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Pathologie Biologie* 2005;53:63-67.
- 


 Nicaise P, Delaunay C, Meyer O, Labarre C. Les Anticorps antipeptides cycliques citrullinés: intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde. *Immunoanalyse et biologie spécialisée* 2003;18:41-45.
- 


 Van Gaelen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and pronostic value of the first and second anti-cyclo citrullinated peptides autoantibody (CCP1 and CCP2) test for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1510-1512.

- ☰☪☉ Gas IK, Haas-whrle A, Mueller K, Lorenz HM. Determination of anti-CCP antibodies in patients with suspected rheumatoid arthritis: does it help to predict the diagnosis before referral to a rheumatologist. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1516-1517.
- ☰☪☉ Vittecoq O, Goeb V, Le Loët X, Tron F. La phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde et du Lupus. *Rev Rhum* 2005 ;72(12):1241-1245.
- ☰☪☉ Vossenaar ER, Zendman AJ, Van Venroun WJ. Citrullination a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:1-5.
- ☰☪☉ Combe B. Les facteurs de pronostic des rhumatismes inflammatoires au début de la maladie. *Rev Med Interne* 1996; 17:224-230.
- ☰☪☉ Alaoui FZ, Moudatir M, Al Haloui H, Aidylich M, Bettal S, Benamour S. Aspects évolutifs de la PR au MAROC (étude de 664 cas). *Rev Med Interne* 2002;23 (supp2):651.
- ☰☪☉ Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumtoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63 (9):1085-9.

- ☰☰① Visser H, Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A predict model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
- ☰☰① Maravic M, Daurès JP, Boissier MC. Qu'en est-il de l'évaluation pragmatique dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2002;69:492-7.
- ☰☰① Prevoo ML. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts, development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-48.
- ☰☰① Van Riel PL. Provisional guidelines for measuring disease activity in clinical trials on rheumatoid arthritis. *Br j rheumatol* 1992;31(12):793-794.
- ☰☰① Van der Heijde DM. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):177-81.
- ☰☰① Van Leeuwen MA. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a action of secession support syst. *J Rheumatol* 1997;24(1): 20-7.

- 📄📁🕒 Van Gestel AMJ, Van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1845-50.
- 📄📁🕒 Soubrier M, Dougados M. Quels critères le rhumatologue doit-il connaître et utiliser pour suivre une polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum* 2005;72: 207-12.
- 📄📄🕒 Morel J, combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005;19:137-46.
- 📄📄🕒 Soubrier M, Dougados M. How to assess early rheumatoid arthritis in daily clinical Practice. *Best practice & Research Clinical Rheumatology* 2005;19:73-89.
- 📄📄🕒 Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: states and review. *Arthritis Care Res* 1992;5(3):119-29.
- 📄📄🕒 Bruhlmann P, Steichi G, Michel BA. Evaluation of a german version of the physical dimensions of the health, Assesment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21(7):1245-9.

- 📄🗂️🕒🕒 Jacobs JW. Opinions of patients with reumatoid arthritis about their own functional capacity. How valid is it? *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):765-8.
- 📄🗂️🕒🕒 Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med* 1993;153(11):1337-42.
- 📄🗂️🕒🕒 Perdriger A, Courtilon A. Actualités sur la polyarthrite rhumatoïde. *EMC-podologie kinésithérapie* 2004;1:38-42.
- 📄🗂️🕒🕒 Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment patients with reumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;6:699-704.
- 📄🗂️🕒🕒 Mottonen T, Hannonen P, Korpela M et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination disease modifying antirheumatic drug therapy in early reumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:894-8.
- 📄🗂️🕒🕒 Jaarveld C, Jahangier Z, Jacobs J et al. Toxicity of anti-rheumatic drugs in a randomized clinical trial of early reumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:1374-82.
- 📄🗂️🕒🕒 O'Dell JR. Anticytokine therapy: a new era in the treatment of reumatoid arthritis? *N Engl J Med* 1999;340:310-2.

- ① Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNF α) blocking agents and Il-1 receptor antagonist (Il-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 2): ii 2-ii 12.
- ① Le Loët X, Lequerré T, Vittecoq O. Factors predicting responsiveness to anti TNF alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis : using biotherapies rationally. *Joint Bone Spine* 2005;72(4):346-7.
- ① Brousse C. Les inhibiteurs du TNF α . *Rev Med Interne* 2003;24:123-126.
- ① Combe B. Traitements anti-« tumor necrosis factor » dans la polyarthrite rhumatoïde. *EMC, Appareil locomoteur* 2002; Fa 14-220-A-20.
- ① Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. Adalimumab a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
- ① Bang LM, Keating GM. Adalimumab : a review of its use in rheumatoid arthritis. *Bio Drugs* 2004;18(2):121-39.

- ⌚📄🕒 Kremer JR, Dougados M, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve month result of a phase Iib, double blind, randomized placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52 (8):2263-2271.
- ⌚📁🕒 Wendling D, Jorgensen C. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1. *Rev Med Interne* 2002;23:1006-1011.
- ⌚📁🕒 Sibia J, Sordet C. Le Rituximab: une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* 2005;26:485-500.
- ⌚📄🕒 Gonzalez-Stawinski GV, Yu PB, Love Sdparker W, Davis RD. Hapten-induced primary and memory humoral responses are inhibited by the infusion of anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Immunol* 2001;98:175-9.
- ⌚📄🕒 Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis : the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003;62: ii55-9.
- ⌚📄🕒 Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205-11.

- ⌚📄🕒 Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. Cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependant. *J Immunol* 2001;167:4710-8.
- ⌚🕒 Saville MW, Benyunes MC, Mutani PS. No clinical evidence for CD4+ cell depletion caused by rituximab. *Blood* 2003;102(1):408.
- ⌚📄🕒 Rivera A, Chen CC, Ron N, Dougherty JP, Ron Y. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revised antigen-specific B cells are essential for cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentration. *Int Immunol* 2001;13:1583-93.
- ⌚📄🕒 Gonzalez M, Mackay F, Browning JL, Kosco-Vilbois MH, Noelle RJ. The sequential role of lymphotoxin and B cells in the development of splenic follicles. *J Exp Med* 1998;187:997-1007.
- ⌚📄🕒 Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of Il-10. *Nat Immunol* 2002;3:944-50.
- 📄📁🕒 Cragg MS, Morgan SM, Chan HT et al. Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAB correlates with segregation into lipid rafts. *Blood* 2003;101:1045-52.

- 📁📄🕒 Treon SP, Mitsiades C, Mitsiades N et al. Tumor cell expression of CD59 is associated with resistance to CD20 Serotherapy in patients with B cell Malignancies. *J Immunother* 2001;24:263-271.
- 📁📄🕒 Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol* 2003;30:424-33.
- 📁📄🕒 Bohen SP, Troyanskaya OG, Alter O et al. Variation in gene expression patterns in follicular lymphoma and the response to rituximab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1926-30.
- 📁📄🕒 Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998;91:1644-52.
- 📁📄🕒 Bannerji R, Kitada S, Flinn IW et al. Apoptic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia: relationship to in vivo rituximab resistance. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1466-71.
- 📁🕒🕒 Cardarelli PM, Quinn M, Buckman D et al. Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab') is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:15-24.

- ☞ ☞ ☞ Bellosillo B, Villamor N, Lopez-Guillermo A et al. Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood* 2001;98: 2771-7.
- ☞ ☞ ☞ Van Der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Hack CE, Van Oers MH. Complement activation plays in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol* 2001;115:807-11.
- ☞ ☞ ☞ Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.
- ☞ ☞ ☞ Kneitz C, Wilhelm M, Tony HP. Improvement of refractory rheumatoid after depletion of B cells. *Scand J Rheumatol* 2004;33:82-6.
- ☞ ☞ ☞ Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002;61:863-6.
- ☞ ☞ ☞ Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC et al. Serological changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2146-54.

- Edwards J C W, Szczepanski L, Szechinski J. et al. Efficacy of B cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350: 2572-81.

- Emery P, Sheeran T, Lehane PB et al. Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:S659.

- Mease P, szechinski J, Breenwald et al. Improvements in patients reported outcomes over 24 week for rituximab with methotrexate in rheumatoid patients in phase IIb trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2005;52(9):S138-S139.

- Fleischmann PM, racewicz AJ, Schectman J et al. Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis is independent of coadministration of glucocorticoids: results from the Dose Ranging Assessment International Clinical evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) study. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):S130-S131.

- El Maghraoui A, Achemal L, Nouijai A, Mourach A, Ghazi M, Bezza A. Le rituximab une nouvelle biothérapie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde. *Cahiers du médecin* 2006;VIII:22-23.

- Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (Mabthera®). *Cancer treatment reviews* 2005;31(6): 456-473.

- ☞☞☞☞☞ Chee M, Rene B, Dan C, Brian D. Population pharmacokinetics of Rituximab (antiCD20 monoclonal antibody) in Rheumatoid Arthritis, patients during a phase II clinical Trial. *Jr Clin pharmacology* 2005;45:792-801.
- ☞☞☞☞☞ Achemal L, Mikdame M, Nouijai A, Bezza A, El Maghraoui A. Dramatical improvement of chemoresistant bone lymphoma with rituximab. *Clin Rheumatol* 2005;25:1-2.
- ☞☞☞☞☞ Van der kolk LE, Baars JW, Prins MH, Van Oers MH. Rituximab treatment results impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002;100:2257-9.
- ☞☞☞☞☞ Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:S12-6.
- ☞☞☞☞☞ Lim SH, Zhang Y, Wang Z, Varadarajan R, Periman P, Ester WV. Rituximab administration following autologous stem cell transplantation for multiple myelome is associated with severe IgM deficiency. *Blood* 2004;103:1971-2.
- ☞☞☞☞☞ Pestronk A, Florence J, Miller J, Choksi R, Al-Lozim, Levine T. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:485-9.

- ⌚📄👤 Renaud S, Gregor M, Fuhr P et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27:6611-5.
- ⌚📄👤 Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-7.
- ⌚📄👤 Gottardo NG, Baker DL, Willis FR. Successful induction and maintenance of long-term remission in a child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia using rituximab. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20:557-61.
- ⌚📄👤 Zecca M, Nobili B, Ramemghi U et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2003;101:3857-61.
- ⌚📄👤 Sharma VR, Fleming DR, Slone SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood* 2000;96:1184-6.
- 📁📄👤 Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, Filshie R, Firkin F. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol* 2003;121:913-8.

📁📁📁🔍 Jourdan E, Topart D, Ricard B, Jourdan J, Sotto A. Severe autoimmune hemolytic anemia following rituximab therapy in a patient with a lymphoproliferative disorder. *Leuk lymphoma* 2003;44:889-90.




📁📁📄🔍 Rkain H, Allali F, Jroundi I, Hajjaj-Hassouni N. Retentissement socioéconomique de la polyarthrite rhumatoïde au Maroc, *Rev Rhum* 2005 (Article in Press).

📁📁📄🔍 Fleischmann RM, Pavelka K, Baldassare AR et al. Preliminary efficacy results of rituximab retreatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum* 2005;52(9):S131.

📁📁📄🔍 Malliti M, Junot H, Fievet MH, et al. Treatment of malignant non-hodgkin's lymphoma. Economic impact of rituximab (Mabthera®) versus conventional chemotherapy. *Ann Med Interne* 2003;154:139-47.

📁📁📄🔍 Witzig TE. Efficacy and safety of 90y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) radioimmunotherapy for non-hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2003;30 (6supp17):11-6.

Sites Internet

   medinfo.ufl.edu/.../cancer/lyunch/slide22.html

   www.ventanamed.com/galleries/sgallery.html

   www.journalmed.de/newsview.php

   www.oncologia.merck.es/.../content.html

   www.cyberounds.com/conf/rheumatology