

Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde : état des lieux au Maroc.

Treatment of rheumatoid arthritis: current situation in Morocco.

Ibtissam Bentaleb, Samira Rostom, Meryem Eddaoudi, Sara Bouayad, Lamiae Oulkadi, Rachid Bahiri

Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé - Maroc.

DOI: 10.24398/A.386.2020;

Rev Mar Rhum 2020; 54:4-13

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Le diagnostic précoce de la maladie permet de mettre en route dès les premiers mois d'évolution un traitement de fond et de saisir la « fenêtre d'opportunité » évitant ainsi la destruction articulaire. La prise en charge des patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde (PR) constitue un véritable défi. Il s'agit de concilier entre les objectifs de la stratégie « Treat to Target » visant la rémission ou au moins le faible niveau d'activité et les difficultés d'accès de la majorité des patients aux biologiques. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire et comprend différents traitements pharmacologiques et non pharmacologiques. L'émergence des biothérapies a révolutionné le traitement de la PR. Le Rituximab est de loin le biologique le plus prescrit au Maroc compte tenu de l'endémie tuberculeuse et sa disponibilité au sein des hôpitaux marocains. Après la mise en route du traitement de fond, une évaluation régulière de l'activité de la maladie est nécessaire menant à des adaptations thérapeutiques rapides si besoin « Tight control ».

L'objectif de ce travail est de présenter, à travers des études réalisées à l'échelle nationale, un état des lieux des différents traitements adoptés au Maroc pour la prise en charge de la PR et de les comparer aux données de la littérature.

Mots clés: Polyarthrite Rhumatoïde; Traitement biothérapie; Evaluation; Efficacité; Tolérance.

Abstract

Rheumatoid arthritis is the most common chronic inflammatory disease. Early diagnosis of the disease gives the possibility to initiate an early treatment during the first months of development and seize the "window of opportunity", hence avoiding joint destruction. Managing patients followed for rheumatoid arthritis (RA) is a real challenge. It is a matter of finding the right balance between fulfilling the objectives of the "Treat to Target" strategy aiming at the remission or at least a lower level of activity and the difficult access to biologicals for the majority of patients. The follow up must be multidisciplinary and include different pharmacological and non-pharmacological treatments. The emergence of biotherapies brought a revolution in the treatment of RA. Rituximab is by far the most prescribed biological in Morocco given its availability in hospitals and the endemic tuberculosis in the country. After initiating the treatment, a regular assessment of the disease activity is needed leading to therapeutic adjustments if required ie a "tight control".

The objective of this work is to present, through studies carried out at the national level, an inventory of the various treatments adopted in Morocco for the management of RA and compare them with the data of the literature.

Key words : Rheumatoid arthritis; Treatment biotherapy; evaluation; efficacy; Tolerance.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a pour but de contrôler l'activité de la maladie, d'obtenir la rémission, de freiner la destruction articulaire et de protéger ou restaurer la fonction articulaire, offrant ainsi aux patients une meilleure qualité de vie.

L'objectif de ce travail est de présenter un état des lieux des différents traitements pharmacologiques et non pharmacologiques adoptés au Maroc pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en se basant sur les données de la littérature.

MÉTHOTREXATE

Le méthotrexate (MTX) est prescrit première intention dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde « gold standard ». Son efficacité est démontrée et son profil de toxicité est relativement satisfaisant.

Une étude menée à partir des données du registre marocain des biothérapies a inclus 224 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Sur les 199 patients ayant reçu le MTX, le traitement a été interrompu chez 88 patients (39,30%). Le taux de maintenance thérapeutique du MTX était de 91,1% à 1 an, de 87,1% à 2 ans et de 68,3% à 5 ans. La durée médiane du traitement était de 2,02 [0,46-27,76] ans (1). Deux autres études marocaines ont montré des résultats similaires : Une étude menée à l'hôpital El Ayachi incluant 100 patients atteints de PR sur une période de 20 ans a rapporté un taux de maintenance thérapeutique de MTX de 76% à 1 an, 63% à 2 ans et 45% à 5 ans (2), et une deuxième étude menée au CHU de Marrakech (3) auprès de 85 patients atteints de PR sur une période de 8 ans a rapporté des taux de maintenance du MTX de 73% à 1 an, 59% à 2 ans et 39% à 5 ans. Une étude tunisienne a

inclus 100 patients atteints de PR et recevant le méthotrexate comme traitement de fond de première intention en monothérapie. Le maintien thérapeutique du méthotrexate en monothérapie a été de 86% et de 80% des cas à 1 et à 2 ans respectivement (4). Une étude française faite par Sany et al. a trouvé des taux de maintenance thérapeutique du MTX à 73% à 1 an, 65% à 2 ans et 46% à 5 ans (5).

Les causes d'arrêt du traitement dans l'étude du RBSMR étaient dominées par : les effets secondaires (75%), principalement la toxicité gastro-intestinale et hépatique dans 66,6% et 27,3% des cas respectivement. Ces pourcentages sont relativement élevés par rapport aux données de la littérature, où la fréquence d'apparition des effets secondaires varie de 29,3 à 95,3% (6)(7)(8). En revanche, le MTX a été arrêté pour inefficacité chez seulement 13,36% des patients, ce qui corrobore avec les données de la littérature (2 à 17,2%) (8,9,10,11). L'arrêt du MTX indépendamment de l'efficacité ou des effets secondaires a été noté chez 10,36%. Ces résultats peuvent s'expliquer par le faible niveau socio-économique, le problème d'adhérence au système de sécurité sociale et l'analphabétisme.

Dans l'étude du RBSMR, les facteurs prédictifs d'arrêt du MTX étaient la présence du facteur rhumatoïde (HR 2,24; IC à 95% 1,14-5,15; p = 0,02) alors que l'accès aux études primaires (HR 0,37; IC à 95% 0,16-0,88; p = 0,02) était considéré comme facteur protecteur. Le sexe féminin et le caractère érosif de la PR étaient identifiés comme des facteurs prédictifs d'arrêt du MTX pour Bencharif et al. (12). Fürst et coll (2) ont constaté que la valeur moyenne de la créatinine sérique au début du traitement par MTX était significativement plus élevée chez les patients qui ont développé au moins un

Tableau 1 : Taux de maintenance thérapeutique du méthotrexate

Etude	Nombre de patients	Taux de maintenance thérapeutique MTX		
		1 an	2 ans	5 ans
Oulkadi et al (1)	139	91,1%	87,1%	68,3%
Tahiri et al (2)	100	76,0%	63,0%	45,0%
Bendriss et al (3)	85	73,0%	59,0%	39,0%
Baccouch et al (4)	100	86,0%	80,0%	-
Sany et al (5)	100	73,0%	65,0%	46,0%

effet secondaire. Une valeur initiale de globules blancs < 5000 éléments / mm³ était également un facteur prédictif d'arrêt du MTX. Ainsi, la maintenance du MTX semble relativement bonne au Maroc, elle est largement influencée par le facteur socio-économique dans notre contexte.

RITUXIMAB

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface de la plupart des cellules B. Le Rituximab n'a pas l'AMM en première ligne dans le traitement de la PR mais peut être utilisé dans des cas particuliers:

- Les antécédents personnels de cancer de moins de 5 ans
- La tuberculose latente (le Maroc étant un pays d'endémie) avec impossibilité d'antibioprophylaxie
- Les antécédents personnels de lymphome et de pathologies démyélinisantes
- L'éloignement géographique (13)(14).

Les recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) préconisent d'instaurer le rituximab en 1ère ligne dans sa stratégie de prise en charge de la PR dans le contexte marocain pour plusieurs raisons (recommandations de la SMR détaillées en annexe) :

- Efficacité prouvée dans les essais cliniques aussi bien chez les patients naïfs de CsDMARDs que les patients ayant eu une réponse inadéquate aux CsDMARD
- Deux fois moins cher que les autres biologiques
- Beaucoup moins de problèmes de réactivation tuberculeuse par rapport aux anti-TNF (15).

Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée au service de rhumatologie du CHU Hassan II de Fès et avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab dans le traitement de la PR et d'identifier les facteurs prédictifs de la bonne réponse. La réponse EULAR a été de 77,4% à 3 mois et de 83% à 6 mois. La réponse au traitement s'est révélée associée au facteur rhumatoïde ($P = 0,001$), à la positivité anti-CCP ($P = 0,001$) et à une activité élevée de la maladie ($P = 0,013$). Une bonne tolérance a été objectivée chez 82% des patients (16).

Une autre étude rétrospective visant le même objectif a

été réalisée sur une période de 6 ans dans deux centres universitaires de Marrakech. La réponse thérapeutique a été évaluée trimestriellement par le score DAS28 chez 62 PR sous rituximab. Le DAS 28 moyen initial (6.43 ± 1.1) évalué à 3, 6, 9 et 12 mois était à 3.2, 3.15, 3.4 et 4 respectivement. Quatre patients étaient en échec primaire au Rituximab nécessitant le switch vers un autre biomédicament et 28 patients ont été retraités. Le délai de retraitement variait de 15 à 19 mois. L'incidence des infections sévères était de 5.2/100 patients années. Quatre malades ayant une primo infection tuberculeuse latente ont reçu une chimio prophylaxie. Aucune tuberculose active n'a été constatée (17). En conclusion, ces deux études suggèrent une bonne efficacité et une bonne tolérance du RTX chez la population marocaine atteinte de PR.

En 2005, l'étude DANCER (Efficacy and Safety From Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in RA), étude randomisée en double aveugle, a évalué de façon concomitante deux doses de rituximab et deux modalités d'administration des corticostéroïdes : 465 patients ont été randomisés en 9 bras selon une configuration 3x3 : 3 bras rituximab (placebo, 500 mg ou 1000 mg) en perfusion au 1er et 15ème jour croisés avec 3 bras de glucocorticoïdes (placebo, 200 mg de méthylprednisolone IV ou 200 mg IV + 60 mg puis 30 mg/jour de prednisone per os). Les résultats de DANCER ont mis en évidence un effet très significatif du rituximab évalué par la réponse ACR 20 à la 24ème semaine. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions à la perfusion (malaise, fièvre, frissons, céphalées, hypotension) observées le plus souvent lors de la 1ère perfusion. Ces symptômes se sont améliorés en ralentissant le débit de perfusion. Le risque d'infection a été particulièrement faible. Après deux perfusions de rituximab, les patients ont eu une réponse thérapeutique durable, en moyenne de 8 mois, justifiant chez les bons répondeurs au traitement la réadministration d'une cure de 2 perfusions de rituximab (18).

Y A-T-IL UNE DIFFÉRENCE D'EFFICACITÉ ENTRE LE RITUXIMAB 1000 MG x 2 ET UNE DOSE PLUS FAIBLE 500 MG x 2 ?

La posologie recommandée du rituximab pour le traitement des PR est de 1000 mg x 2. Deux essais cliniques ont comparé la posologie 500 mg x 2 et 1000 mg x 2 de Rituximab associée au Méthotrexate chez des patients atteints de PR récente et naïfs de Méthotrexate dans l'étude IMAGE et chez des patients atteints de PR

active en échec du Méthotrexate dans l'étude SERENE.

Dans l'étude IMAGE (19), les posologies de rituximab 2 x 1000 mg et 2 x 500 mg en association au méthotrexate ont montré une efficacité clinique comparable (et supérieure au méthotrexate + placebo). L'association du Rituximab avec le méthotrexate a montré son efficacité sur le ralentissement de la progression structurale. Cette étude a également prouvé que les deux posologies étaient efficaces comparées au méthotrexate en monothérapie avec une supériorité pour la dose 1000 mg x 2 qui a pu stopper la progression radiographique après 2 ans de suivi comparativement à la dose 500 mg x 2 qui a permis de ralentir la progression radiographique de 61% seulement.

Une étude multicentrique contrôlée de phase III SERENE (20), a évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab associé au méthotrexate (MTX) chez les patients suivis pour PR active avec réponse inadéquate au MTX et naïfs aux traitements biologiques. Les patients atteints de PR active ont été randomisés en 3 bras: rituximab 2 x 500 mg (n = 168), rituximab 2 x 1000 mg (n = 172), placebo (n = 172). À la 24^{ème} semaine, les deux doses de rituximab ont montré une efficacité statistiquement supérieure ($p < 0,0001$) par rapport au placebo (ACR20 à 54%, 51% et 23% respectivement pour les combinaisons rituximab (2 x 500 mg) + MTX, rituximab (2 x 1000 mg) + MTX et placebo + MTX). Par ailleurs, le Rituximab + MTX a été aussi bien toléré que le placebo + MTX à la 24^{ème} semaine.

L'ensemble de ces résultats justifierait une posologie de 2 x 1000 mg pour le 1^{er} traitement puis de la possibilité de prescrire une posologie réduite (500 mg J1 et J14, ou 1000 mg J1) pour les retraitements ultérieurs.

Au Maroc, le RAMED assure la dotation des hôpitaux universitaires en Rituximab pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère et adhérents à ce régime de couverture sanitaire. Afin de permettre aux patients démunis n'ayant aucune couverture sanitaire d'avoir accès à la biothérapie, le recours au Rituximab à la posologie de 500 mg x 2 pourrait constituer une alternative (15).

Le retraitement avec une dose «ultra faible» du Rituximab chez des patients ayant bien répondu au traitement d'induction est d'un d'intérêt particulier de nos jours, car l'utilisation à long terme de doses plus faibles du RTX peut favoriser une durée de perfusion plus courte,

un risque plus faible d'effets indésirables et des coûts de traitement réduits (21). Des études à grandes échelles sont nécessaires pour montrer l'efficacité de la dose ultra faible sur l'activité de la maladie et la progression structurale.

TOCILIZUMAB

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal, premier représentant de la classe des inhibiteurs de l'interleukine-6 (IL-6) reconnu pour ses effets sur la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'efficacité et la tolérance du tocilizumab ont été évaluées chez les PR incluses dans le registre marocain de biothérapie (RBSMR). Sur les 224 patients suivis pour PR sous biologiques, 53 (23%) étaient sous tocilizumab. Il a été prescrit en première intention chez 51% des patients, en deuxième intention après une biothérapie antérieure chez 30 % des patients et en monothérapie chez 19% des patients. Les valeurs du bilan inflammatoire à 6 et à 12 mois ; VS ($p=0.001$ à M6 et M12), CRP ($p=0.000$ à M6 et M12) ainsi que le score d'activité DAS28VS ($p=0.41$ à M6 et $p=0.000$ à M12) étaient plus bas chez les patients sous tocilizumab par rapport aux autres biologiques. A 6 mois de traitement, 70% des patients sous tocilizumab étaient en rémission DAS 28VS et 80% l'étaient à 12 mois (26).

Une autre étude prospective marocaine (hôpital militaire de Rabat) a montré qu'à 6 mois du traitement par le tocilizumab :

- 79,2% des patients étaient bons répondeurs EULAR, 12,5% répondeurs modérés et 8,3% étaient non répondeurs
- Diminution statistiquement significative des scores DAS28, HAQ et de la CRP ($p=0,042$; $p=0,001$ et $p=0,041$ respectivement), et une dégression significative de la dose journalière moyenne de la corticothérapie ($p=0,039$) (27)

Une autre étude transversale observationnelle réalisée au service de Rhumatologie au CHU Hassan II de Fès a montré une amélioration statistiquement significative et continue des différents paramètres : l'EVA douleur ($p=0,000$), la CRP (mg/L) ($p=0,000$), la VS (mmH1) ($p=0,000$), le DAS 28 CRP ($p=0,000$) et le DAS 28 VS ($p=0,000$) avec un taux de rémission EULAR à 94% à six mois du traitement par le Tocilizumab (28). Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature :

Tableau 2 : Comparaison de la rémission EULAR à M6.

Etude	Nombre de patients	Rémission EULAR M6
Bouayad et al.(31)	53	78%
Majjad et al.(32)	25	62%
Akasbi et al.(33)	17	94%
Chopin et al.(34)	88	72%
Lannone et al.(35)	202	51%
Burmester et al.(36)	265	53%

Chopin et al, Lannone et al ainsi que Burmester et al ont retrouvé une rémission DAS28VS respectivement chez 72 % et 51% et 53% des patients à 6 mois du traitement (29-31).

Par ailleurs, dans l'étude du RBSMR, une assez bonne tolérance clinicobiologique a été rapportée : infections (15%), perturbation du bilan lipidique (26%), réactions à la perfusion (1.8%), neutropénie (7.5%). Aucun effet secondaire grave n'a été noté. Un seul cas de fasciite nécrosante d'évolution fatale et une élévation modérée du taux de LDL a été rapporté par l'équipe de l'hôpital militaire de Rabat. Par ailleurs, Lannone et al et Dick et al (35)(36) ont noté un taux plus élevé d'infections (42.6% et 44.7% respectivement) par rapport aux séries marocaines. Ces auteurs ont même rapporté des cas de cytolysse hépatique (chez 11.4 % et 29% des patients respectivement) non retrouvés dans les études marocaines en raison potentiellement de la faible taille de nos échantillons.

En ce qui concerne l'effet du tocilizumab sur la progression structurale, une étude longitudinale (Hopital El Ayachi) a évalué l'effet du Tocilizumab sur l'œdème osseux chez 22 patients atteints de PR avec réponse inadéquate ou intolérance aux csDMARDs et traités par Tocilizumab (TCZ). L'activité de la maladie a été évaluée à l'aide du score d'activité dans 28 articulations (DAS28), de l'indice simplifié de l'activité de la maladie (SDAI) et de l'indice d'activité clinique de la maladie (CDAI) au début du traitement M0 et à 6 mois (M6). L'IRM de la main dominante a été réalisée à M0 et à M6 du traitement. Les caractéristiques de l'IRM ont été évaluées selon le score OMERACT RAMSIS synovite et œdème osseux. Au départ, un œdème osseux était

présent chez 41% des patients (n=9), avec un RAMSIS 0 (0 à 7,2). À M6, l'œdème osseux a diminué ou a disparu chez 32% des patients (n=7) avec une amélioration significative du score d'œdème osseux RAMSIS ($p = 0,04$). De plus, il y a eu une amélioration significative des scores d'activité: DAS28VS ($p < 0,0001$), CRP ($p < 0,0001$) et SDAI ($p < 0,0001$). 80% des patients étaient en rémission DAS28VS à 6 mois. Cette étude suggère que le Tocilizumab est associé à une amélioration significative de l'œdème osseux déterminé par l'IRM à court terme. Cette amélioration de l'œdème osseux est corrélée à une amélioration des paramètres d'activité de la maladie et l'effet structural précoce pourrait être discuté (32).

Selon les études ACT SURE et TAMARA, le taux de rémission était meilleur chez les patients naïfs d'anti-TNF. L'étude U-ACT-EARLY (Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, Méthotrexate) ainsi que l'étude ACT-RAY (33) ont montré que le taux de rémission avec le TCZ était similaire qu'il soit en monothérapie ou en association avec le MTX (34). Ainsi, en termes d'efficacité, le TCZ apparaît comme un biologique de choix lorsqu'un traitement en monothérapie par biologique est discuté.

CHOIX DU PREMIER BIOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS SUIVIS POUR PR AU MAROC

Le recours aux bDMARDs a révolutionné le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cependant, il n'y a pas de stratégie bien définie pour le choix des premiers bDMARDs.

Une étude récente a été menée à l'hôpital El Ayachi à partir des données du registre marocain de biothérapie (RBSMR) dont l'objectif était de déterminer les facteurs influençant le choix du premier traitement biologique prescrit. Il s'agit d'une étude multicentrique transversale incluant 225 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde chez qui le premier biologique était soit: Rituximab, un anti-TNF, ou Tocilizumab. La moyenne d'âge était de 52 ± 11 ans, avec une prédominance féminine de 88% (n = 197). Le premier biologique prescrit était le Rituximab 74% (n = 166), suivi par le Tocilizumab avec 13,6% (n = 31) puis vient l'anti-TNF en 3ème position avec 12,4% (n = 28). Dans cette étude, le Rituximab était le premier bDMARD prescrit et les facteurs qui ont influencé ce choix, étaient le facteur médico-économique et le risque de tuberculose compte tenu du contexte endémique de cette pathologie dans notre pays. La comparaison entre le groupe Rituximab vs Non-Rituximab a montré que

les patients sous Rituximab avaient majoritairement un FR positif, une prise concomitante de csDMARDs et l'assurance de type RAMED. En outre, le tocilizumab était le biologique le plus prescrit en monothérapie par rapport aux autres biologiques (22) (23).

Dans le registre Italien LORHEN incluant 1910 patients dont 1264 traités par bDMARDs : l'anti-TNF a été prescrit en première intention chez 1019 patients versus 130 pour le TCZ et 115 pour Abatacept (24). Dans une étude brésilienne, 94 patients ont été inclus dont 90,4% avaient reçu un anti-TNF en premier lieu, puis vient l'Abatacept 5.6% et enfin le TCZ chez 4% des patients (25). Dans le registre Suédois, Frisell T et al. ont inclus 6481 patients dont 82% patients ont commencé par l'anti-TNF. Dans le groupe non-TNF, le rituximab était le plus prescrit 10% suivi de l'abatacept 4.2% puis le TCZ 3.7% (26).

Tableau 3 : Comparaison des différentes études portant sur le choix du premier biologique dans le traitement de la PR.

	Etude marocaine	Etude italienne	Etude brésilienne	Etude suédoise
1ère intention	Rituximab 74%	Anti TNF 80.6%	Anti TNF 90.4%	Anti TNF 82%
2e intention	TCZ 13.6%	TCZ 10.2%	ABA 5.6%	Rituximab 10%
3e intention	Anti TNF 12.4%	ABA 9%	TCZ 4%	ABA 4.2%

EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS (ETP)

Un nouvel intérêt se développe actuellement autour de l'éducation thérapeutique chez les patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde, et qui correspond à l'ensemble des activités permettant d'améliorer les connaissances du patient sur sa maladie, d'augmenter son adhésion au traitement et de l'aider à gérer de façon autonome sa maladie.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'éducation thérapeutique (ETP) peut être proposée dès le diagnostic de la PR. Une ETP de renforcement peut aussi être proposée lorsque les compétences n'ont pas été acquises ou en cas de modifications de l'état de santé du patient (35).

Des études anciennes, en particulier la revue Cochrane, avaient conclu à un effet à court terme significatif mais modéré des interventions éducatives sur les connaissances des patients, avec des effets à long terme décevants (36). Cependant, depuis une quinzaine d'années et en particulier suite aux recommandations de l'EULAR (37), les données de la littérature ont permis d'y voir plus clair. De nouveaux objectifs de l'ETP ont été récemment intégrés comme l'autoévaluation du patient, la gestion des comorbidités ou de la fatigue. Ces objectifs peuvent être atteints par l'acquisition de compétences d'auto-soins appelées également « compétences psychosociales ».

Afin d'initier les programmes d'éducation thérapeutique (ETP) au Maroc, des outils adaptés s'avèrent nécessaires, dont le Biosecure, un questionnaire élaboré et validé

par la Société Française de Rhumatologie permettant d'évaluer les compétences des patients en matière de sécurité des biologiques. L'objectif de ce travail était d'évaluer la reproductibilité et la validité interne de la version marocaine du questionnaire « BioSecure » chez les patients atteints de PR (traduit en arabe dialectal). Vingt patients atteints de PR sous biothérapies ont été inclus. Le questionnaire est renseigné à J1 et J3 (test-re-test) et contient neuf questions à choix multiples et sept situations cliniques concernant la gestion de la sécurité d'emploi des biothérapies. La validité interne était excellente avec un indice de corrélation intraclass (ICC) estimé à 0.97. Le coefficient de Cronbach était à 0.986 témoignant d'une bonne reproductibilité et fiabilité interne de cette version marocaine du Biosecure. La validité de structure était bonne (38). Une étude visant à évaluer l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique chez des patients suivis pour PR sous biothérapies est en cours à l'hôpital El Ayachi.

Une étude transversale bicentrique menée entre 2015 et 2017 dans les services de rhumatologie de Strasbourg et du groupe hospitalier régional de Mulhouse-SudAlsace a évalué l'impact du programme d'éducation thérapeutique sur les connaissances des patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire chronique, appréciées par le questionnaire Biosecure. 15% des patients inclus jugeaient l'information qui leur avait été prodiguée insuffisante et 47% des patients avaient intégré le programme d'ETP « RHIN-RIC » qui est un programme d'ETP adapté aux rhumatismes inflammatoires chroniques. Leur score Biosecure était significativement plus élevé que celui des patients naïfs d'éducation thérapeutique (score médian 74,8/100 dans le groupe ETP versus 67,20/100 ; $p < 0,05$). Les facteurs associés à un score Biosecure significativement plus élevé étaient : un niveau d'études supérieur et l'activité professionnelle du patient ($p < 0,05$) (39).

EVALUATION DE LA MALADIE ET DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

Evaluation de la maladie

Une étude a été réalisée au service de rhumatologie de l'hôpital El Ayachi de Salé pour évaluer la validité et la fiabilité du CDAI et du SDAI par rapport au DAS-28 chez des patients marocains suivis pour PR. Cette étude transversale incluant 103 patients a montré une excellente corrélation entre le DAS-28 et le CDAI ($r = 0,95$, $p < 0,001$), entre CDAI et SDAI ($r = 0,90$, p

$< 0,001$) et entre DAS-28 et SDAI ($r = 0,92$, $p < 0,001$). Par conséquent, les valeurs seuils pour le CDAI et le SDAI utilisées dans la littérature internationale peuvent être utilisées (40).

L'étude faite à l'HEY visant à évaluer l'effet du Tocilizumab sur l'œdème osseux au niveau de l'IRM chez les patients atteints de PR a suggéré que l'évaluation de la rémission clinique ou LDA par les scores composites (DAS28,CDAI,SDAI) serait différente de la rémission évaluée par imagerie. Ainsi, l'IRM pourrait être utile dans l'évaluation de la réponse au traitement et de la rémission chez les patients atteints de PR (32).

Evaluation de la réponse thérapeutique

L'objectif d'un traitement bien conduit est d'obtenir une rémission. Cet objectif est plus facile à atteindre pour les PR débutantes que pour les PR anciennes. Il a été démontré qu'une rémission persistante empêche la progression structurale permettant ainsi d'éviter une détérioration fonctionnelle sur le long terme. L'objectif d'une étude menée sur une durée de 2 ans au service de rhumatologie de l'hôpital El Ayachi était d'évaluer la rémission chez 51 patients atteints de PR précoce (< 12 mois) traités par les CsDMARDs et d'identifier des facteurs prédictifs de la rémission. L'évaluation des patients au début de l'étude et à 24 mois comprenait des examens cliniques, biologiques, radiologiques et des examens de la capacité fonctionnelle. La rémission clinique après deux ans était définie par un DAS 28 $< 2,6$. À 24 mois, 77,2 % des patients recevaient une dose médiane de 5 mg/jour [0–8] de prednisone et 65,2 % prenaient du méthotrexate (MTX). Le DMARD a été arrêté chez 13,6 % des patients en raison de difficultés socioéconomiques. A 2 ans, une amélioration significative de la raideur matinale, du nombre de synovites, de la VS, de la CRP, des scores DAS 28 et du HAQ a été notée. La rémission a été observée chez presque le tiers des patients (34,8 %) mais aucun des facteurs prédictifs de rémission analysés n'a été retenu (âge, sexe, index synovial, DAS28, HAQ, anti CCP, VS et CRP) (41).

Un autre travail prospectif a été réalisé au service de rhumatologie du CHU HASSAN II de Fès pour évaluer l'intérêt du recours à l'échographie des mains pour confirmer la rémission clinique, ainsi que comparer les différents scores de rémission (DAS 28 VS, DAS 28 CRP et SDAI) aux données échographiques, afin de déterminer le score le plus précis pour confirmer cette

rémission. Cinquante et un patients atteints de PR ont été inclus et étaient en rémission clinique selon le DAS 28 VS et CRP pendant au moins 3 mois sans recours à la corticothérapie. Les échographies des mains en mode B / Doppler ultrasonore impliquant 22 articulations ont été réalisées: les poignets, les articulations métacarpophalangiennes (MCP) et les articulations interphalangiennes proximales (PPI) bilatérales. Les patients étaient en rémission selon les scores DAS28 VS et DAS28 CRP alors que la rémission selon SDAI n'a été notée que chez 66,7% des patients. A l'échographie, l'hypertrophie synoviale et un Doppler puissant étaient présents respectivement chez 65% et 25% des patients. Le SDAI a semblé être le score le plus approprié pour la définition de la rémission de la PR. Malgré l'utilisation de ce dernier, une synovite doppler positif peut toujours être retrouvée à l'échographie (42).

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique des patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde constitue un véritable défi entre les objectifs de la stratégie « Treat to Target » visant la rémission ou au moins la faible activité de la maladie et les difficultés d'accès de la majorité des patients aux biologiques. Le méthotrexate est le « gold standard » du traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Chez les patients intolérants ou réfractaires aux CsDMARDs, le Rituximab est de loin le biologique le plus prescrit au Maroc vu l'endémie tuberculeuse et sa disponibilité au sein des hopitaux marocains. Afin de permettre aux patients démunis n'ayant aucune couverture sanitaire d'avoir accès à la biothérapie, le recours au Rituximab à une posologie de 500 mg x 2 pourrait constituer une alternative thérapeutique.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- Oulkadi L, Rostom S ,Bahiri R et al. Therapeutic Maintenance Level of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: a RBSMR-Study.poster congrès marocain de rhumatologie 2019.
- Tahiri L, Allali F, Jroundi I et al..Therapeutic maintenance level of methotrexate in rheumatoid arthritis. Santé Jul-Sep. 2006;16(3):167-72.
- Bendriss N, Elmangad FZ, Aouial M et al.Taux de maintenance thérapeutique de méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Joint Bone Spine 2012.
- Baccouch et al .a retrospective study of the the long-term efficacy, toxicity and therapeutic maintenance of methotrexate as monotherapy in rheumatoid arthritis 2017 N° 15, Vol. 1: 1-10
- Sany J, Anaya JM, Lussiez V et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open longterm study of 191 cases. J Rheumatol. 1991; 18 (9):1323-27.
- Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P et al. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step up combination therapy (methotrexate, cyclosporine A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. Rheumatology. 2002; 41(8): 892-8.
- Barrera P, Van der Maas A, Van Ede AE et al. Drug survival, efficacy and toxicity of monotherapy with a fully human antitumor necrosis factor- antibody compared with Methotrexate in longstanding Rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2002; 41:430-39.
- El-Zorkany B K, Gamal S M , ElMofty S A. Frequency and causes of discontinuation of methotrexate in a cohort of Egyptian patients. The Egypt rheumatologist. 2013; 35 (2): 53-57.
- Alarcon GS, Tracy J.C, Blackburn W.D. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1989, 32 : 671-676.
- Slouma M, Saidane O, Mahmoud I et al. Motifs d'arrêt du méthotrexate au cours de la polyarthrite rhumatoïde : étude d'une série tunisienne.Joint Bone Spine. 2014 ; 81S : A152.
- McWilliams DF, Kiely PDW, Young A et al. Baseline factors predicting change from the initial DMARD treatment during the first 2 years of rheumatoid arthritis: experience in the ERAN inception cohort. BMC Musculoskelet Disord. 2013.
- Bencharif I, Slimani S. Méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde. Maintien thérapeutique et tolérance dans la vraie vie chez les algériens : étude bicentrique. Joint Bone Spine 2014 .A138-A139.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;358:676-88.
- Coleman M, Lammers PE, Cicero F, et al. Role of rituximab and rituximab biosimilars in diffuse large B-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016;16:175-81.
- Radouane Niamane, Rachid Bahiri, Imane El Bouchti, Taoufik Harzy, Ihsane Hmamouchi, Linda Ichchou, Saloua Larhrissi, Salaheddine Maaroufi, Laila Najdi, Abdellah El Maghraoui. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour du référentiel de 2011. Rev Mar Rhum 2014;30: 3-13
- Abourazzak FE, Soubai RB, Chellat H, El Mezouar I,Harzy T. The use of rituximab in rheumatoid arthritis: about 55 patients Rev Med brux 2015, 133-8.
- S. ELRHARRAS, R. NIAMANE Efficacité et tolérance des biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde 2014.
- 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.
- Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. Ann Rheum Dis 2012;71:351-7.
- Emery, P., Deodhar, A., Rigby, W. F. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: (Study Evaluating

- Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010 69(9), 1629–1635.
21. Den Broeder, A. A., Verhoef, L. M., Fransen, J. et al. Ultra-low dose of rituximab in rheumatoid arthritis: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2017.
 22. M.Eddaoudi et al. The first biological choice in patients with rheumatoid arthritis: data from the Moroccan register of biotherapies researchsquare septembre 2020
 23. Monti S, Klersy C, Gorla R et al (2017) Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. *Clin Rheumatol* 36(4): 753-761
 24. De Lucena Valim JM, Gonçalves Chaer FG, Guimarães da Silveira FD et al. Switching of biological therapies in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Future Sci OA* 2018.
 25. Frisell T, Baecklund E, Bengtsson K et al. Patient characteristics influence the choice of biological drug in RA, and will make non-TNFi biologics appear more harmful than TNFi biologics. *Ann Rheum Dis* 2018 .77(5): 650-657
 26. S. Bouayad, S. Rostom, I. Hmamouchi, R. Bensabah, I. Elbinoune, Y. Boujenane, A. Souissi, M. Eddaoudi, L. Oulkadi, B. Amine, R. Abouqal, L. Achemlal, F. Allali, I. El Bouchti, A. El Maghraoui, I. Ghoulani, T. Harzy, H. Hassikou, L. Ichchou, O. Mkinsi, R. Bahiri. Efficacité et tolérance du tocilizumab chez les patients atteints de PR : données du registre marocain des biothérapies (RBSMR). *Joint Bone Spine* Volume 87, Supplement 1, December 2020, Page A279
 27. Majjad A, Bensaoud M, Mounach A et al. Tocilizumab dans la Polyarthrite Rhumatoïde naïve aux traitements biologiques : efficacité et tolérance. *REV MAR RHUM* 2018; 44:41-5.
 28. Akasbi N, Mounir A et al. Tocilizumab: Efficacy and Tolerance in Rheumatoid Arthritis in Current Practice *Integrative Journal of Medical Sciences* 2019
 29. Lannone, F et al. Real-world experience of tocilizumab in rheumatoid arthritis: sub-analysis of data from the Italian biologics register GISEA. *Clinical Rheumatology*, 2017
 30. Dick, L et al. Tocilizumab au cours de la polyarthrite rhumatoïde : quels patients traiter pour quels effets indésirables ? *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014.
 31. Burmester G. R et al Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis (TAMARA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010
 32. (32) Bensaoud N, Rostom S, Bahiri R and NajiaHajjaj-Hassouni, The MRI Features in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab, in Clinical Remission or Low Disease Activity State, *J Clin Trials* 2015, 5:5
 33. Dougados, M., Kissel, K., Sheeran, T et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, 72(1), 43–50.
 34. Bijlsma, Welsing, P. M. J., Woodworth, T. G et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): *The Lancet*, 2016 :343–355.
 35. Guide Méthodologique Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques HAS-INPES juin 2007.
 36. Riemsma RP, Taal E, Kirwan JR, et al. Systematic review of rheumatoid arthritis patient education. *Arthritis Rheum* 2004;51:1045–59.
 37. Zangi HA, Ndosi M, Adams J et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):954-62.
 38. Bentaleb I, Rostom S, Bahiri R et al. Evaluation de la reproductibilité et validité interne de la version marocaine du questionnaire « BioSecure » chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Poster congrès marocain de rhumatologie 2020.
 39. Frantzen L, Ardizzone M, Oréface D et al. Impact de l'Éducation Thérapeutique du Patient sur les compétences de sécurité des patients sous biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire chronique. *Joint Bone Spine*. 2018
 40. Slama, I. B., Allali, F., Lakhdar, T. et al. Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskel*. 2015
 41. Benbouazza, K., Rkain, H., Benchekroun, B et al. Rémission dans la polyarthrite rhumatoïde précoce sous traitements des fonds conventionnels. Résultats à deux ans de suivi de la cohorte. *Joint Bone Spine*, 2011. 78(6), 525-529.
 42. Akasbi N, Driouach S, Baya M, El Fakir S, Harzy T should the ultrasound of hands be a component of rheumatoid arthritis remission criteria *Curr Rheumatol Rev* 2018.

Annexe : Recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la PR.

Principes généraux	Les patients doivent bénéficier du meilleur traitement optimal, la décision devant être débattue entre le rhumatologue et son patient averti des avantages et inconvénients. Les rhumatologues sont les spécialistes qui doivent prendre en charge les patients atteints de PR. La PR est une affection coûteuse. Les prix des traitements doivent être mis en balance avec les bénéfices sur le handicap fonctionnel.
Recommandation 1	Le traitement par les DMARDs doit être démarré dès que le diagnostic de PR est retenu.

Recommandation 2	L'objectif du traitement doit viser la rémission clinique ou au minimum la faible activité chez tous les patients.
Recommandation 3	Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.
Recommandation 4	Le MTX est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active
Recommandation 5	En cas de contre-indications ou d'intolérance précoce au MTX, la sulfasalazine ou le léflunomide devraient être considérés comme une alternative thérapeutique de première ligne.
Recommandation 6	Chez les patients naïfs de traitements de fond, indépendamment de la prise des corticoïdes, des csDMARDs en monothérapie ou en association doivent être utilisés.
Recommandation 7	Les corticoïdes à faibles doses peuvent être considérés comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale (en combinaison avec un ou plusieurs csDMARDs) pour une durée maximale de 6 mois, mais ils doivent être arrêtés le plus tôt possible
Recommandation 8	Si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint avec le premier traitement de fond, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, un changement de csDMARDs devrait être envisagé. Lorsque les facteurs de mauvais pronostic sont présents, un bDMARDs doit être envisagé.
Recommandation 9	Les patients qui n'ont pas répondu de manière suffisante au MTX ou à d'autres csDMARDs, avec ou sans corticoïdes, les bDMARDs (rituximab, anti-TNF, abatacept ou tocilizumab) doivent être entrepris avec le MTX. Le choix se fera sur les modalités de remboursement, les comorbidités et le choix des patients
Recommandation 10	En cas d'échec d'un premier bDMARDs, les patients peuvent être traités avec un autre bDMARDs. S'il s'agit d'un échec à un premier anti-TNF, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un autre bDMARDs ayant un autre mode d'action.
Recommandation 11	Le Tofacitinib peut être utilisé après échec par un bDMARDs.
Recommandation 12	En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes, on peut envisager de réduire progressivement puis d'arrêter les bDMARDs, en particulier s'ils sont combinés avec les csDMARDs.
Recommandation 13	En cas de rémission persistante prolongée, il est désormais précisé que la diminution prudente des csDMARDs peut être considérée. Cette décision doit être partagée avec le patient.
Recommandation 14	Lors des ajustements thérapeutiques, outre l'activité de la maladie, d'autres paramètres doivent être pris en considération comme la progression structurale, les comorbidités et la tolérance des traitements.