



Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>


ARTICLE ORIGINAL

Évaluation de l'efficacité des biothérapies chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Evaluation of the efficacy of biotherapy in patients with rheumatoid arthritis

Hadjer ALIOUI^{a,b}, Nassima AMMI^{b,*}, Bilal BENGANA^{a,c},
Salima LEFKIR^{a,c}, Reda DJIKDJIK^{d,b}

^a Service de Rhumatologie, CHU Issad Hassani.

^b Faculté de Pharmacie d'Alger.

^c Faculté de Médecine d'Alger.

^d Service d'immunologie médicale, CHU Issad Hassani.

MOTS CLÉS

Polyarthrite
rhumatoïde ;
Biothérapie ;
Efficacité ;
Réponse EULAR.

Résumé

Introduction : Les biothérapies sont des traitements récents qui ont amélioré la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Malgré la disponibilité d'informations substantielles de ces médicaments dans les essais cliniques, il y a un manque de données de vie réelle en Algérie. Le but de ce travail est d'évaluer dans la " vraie vie " l'efficacité des biothérapies dans le traitement de la PR et d'identifier les facteurs qui y sont associés.

Patients et Méthodes : Etude rétrospective observationnelle réalisée au service de rhumatologie du CHU Issad Hassani sur des patients recevant une biothérapie pour la PR. La réponse thérapeutique a été évaluée à 12 et à 24 semaines par l'amélioration du DAS28-VS et par la réponse EULAR. Une recherche des facteurs prédictifs d'une bonne réponse EULAR à 24 semaines a été faite par analyse univariée puis multivariée.

Résultats : Nous avons inclus 42 patients, 18 (43%) étaient sous tocilizumab, 13 (31%) sous rituximab et 11 (26%) sous anti-TNF alpha. Avant mise sous biothérapie, la moyenne de durée d'évolution de la PR était de 12,3±9,3 ans et le DAS28-VS moyen était de 5,33±1,12. À 12 et à 24 semaines de traitement, une amélioration statistiquement significative du DAS28-VS moyen a été obtenue ($p < 0,001$). Une réponse EULAR a été notée chez 90,3% et chez 83% des patients à S12 et à S24 respectivement ; elle était bonne chez 61% des cas recrutés à S12 et chez 53,7% à S24. Le traitement par le tocilizumab était la seule variable indépendante prédictive d'une bonne réponse EULAR.

Conclusion : Notre étude suggère l'efficacité des biothérapies et appelle à une vigilance continue.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Abstract

Introduction : Biotherapies are recent treatments that have improved the management of rheumatoid arthritis. Despite the availability of substantial information of these drugs in clinical trials, there is a lack of real-life data in

Rheumatoid arthritis ;

Biological therapy ;

Efficacy ;

EULAR response.

Algeria. The aim of this work is to evaluate in "real life" the efficacy of biologic drugs in the treatment of RA and to identify factors associated with efficacy.

Patients and Methods: Retrospective observational study conducted at the rheumatology department of Issad Hassani University Hospital on patients receiving biotherapy for RA. Therapeutic response was assessed at 12 and 24 weeks by DAS28-ESR improvement and EULAR response. A search for factors predicting a good EULAR response at 24 weeks was performed by univariate and multivariate analysis.

Results: We included 42 patients (women 88.1%), 18 (43%) were on tocilizumab, 13 (31%) on rituximab and 11 (26%) on TNF alpha inhibitors. Before initiation of biotherapy, the mean duration of RA progression was 12.3 ± 9.3 years and the mean DAS28-ESR was 5.33 ± 1.12 . At 12 and 24 weeks of treatment, a statistically significant improvement in mean DAS28-ESR was achieved ($p < 0.001$). An EULAR response was noted in 90.3% and 83% of patients at S12 and S24, respectively; it was good in 61% of enrolled cases at S12 and 53.7% at S24. Tocilizumab was the only independent predictor of a good EULAR response.

Conclusion: Our study suggests the efficacy of biotherapies and calls for continued vigilance.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : n.ammi@univ-alger.dz (N. AMMI)

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) représente l'une des maladies inflammatoires chroniques les plus répandues qui infligent des déformations et des destructions articulaires considérables avec des répercussions tant pour l'individu que pour la société; Il s'agit d'une maladie auto-immune systémique entraînant des manifestations intra-articulaires et extra-articulaires qui dans la majorité des cas sont associées à la présence d'anticorps spécifiques : les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (anti-CCP ou ACCP) et le facteur rhumatoïde (FR) (1).

Les molécules conventionnelles (conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs)) disponibles pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) présentent une efficacité limitée et une toxicité importante (2). La recherche sur la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde et la définition des cibles impliquées ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques par l'avènement des médicaments issus de la biotechnologie (3). Développé il y a plus de 20 ans, l'anti-TNF alpha fut la 1ère classe des biothérapies utilisées dans le traitement de la PR. D'autres molécules (anticorps monoclonaux anti CD20, antagonistes des récepteurs de l'interleukine 1, inhibiteurs des récepteurs de l'interleukine 6, immunomodulateurs de costimulation) ont été par la suite employées à cet effet (2).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité des médicaments biologiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités au niveau du centre hospitalier universitaire Issad Hassani de Beni Messous.

L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs potentiellement associés à l'efficacité des biothérapies afin de guider le prescripteur vers un choix rationnel et optimal de ces médicaments.

Patients et méthodes

Patients

La population étudiée consiste en des patients adultes ayant reçu une biothérapie entre Mai 2015 et Janvier 2022 pour une polyarthrite rhumatoïde retenue selon les critères ACR/EULAR 2010 (4).

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique menée entre Février et Septembre 2022 au niveau du service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Issad Hassani de Beni Messous.

Nous avons exclu de l'étude les patients atteints de plusieurs rhumatismes inflammatoires ainsi que les patients perdus de vues.

Pour les patients ayant bénéficié de plusieurs biothérapies, c'est la dernière qui a été étudiée.

Les données de chaque patient ont été recueillies à partir de ses dossiers médicaux (dossier d'hospitalisation, dossier de consultation et le dossier de biothérapie) et saisies sur un formulaire crée sur Google forms.

Pour chaque patient, nous avons analysé les caractéristiques générales (âge, sexe, profession, antécédents et comorbidités) ainsi que les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de sa PR (durée de la maladie, signes extra-articulaires, positivité ou non du FR et des ACCP, présence ou non d'érosions et de déformations, facteurs de mauvais pronostic).

Nous avons évalué la maladie avant initiation de la biothérapie biologiquement par le syndrome inflammatoire représenté par la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP), cliniquement par le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflés (NAG) et la durée de dérouillage matinal et nous avons mesuré l'activité par le disease activity score (DAS 28-VS) catégorisée comme suit :

- activité élevée: $\text{DAS28-VS} > 5,1$;
- activité modérée: $3,2 < \text{DAS28-VS} \leq 5,1$;
- activité faible: $2,6 \leq \text{DAS28-VS} < 3,2$;
- rémission $\text{DAS28-VS} < 2,6$ (5).

L'efficacité de la biothérapie a été évaluée par l'amélioration du DAS28-VS par rapport à la valeur de base et par la réponse thérapeutique EULAR sur l'activité de la maladie (Tableau 01)(6) à 12 semaines (S12) puis à 24 semaines (S24).

Tableau 1. Critères de la réponse EULAR

	DAS 28 final $\leq$ 3,2	3,2 < DAS 28 final $\leq$ 5,1	DAS 28 final > 5,1
Bonne réponse	$\Delta \text{DAS28-}$ vs > 1,2	/	/
Réponse modérée	0,6 $< \Delta \text{DAS28-}$ vs $\leq$ 1,2	$\Delta \text{DAS28-vs}$ > 0,6	$\Delta \text{DAS28-}$ vs > 1,2
Non réponse	$\Delta \text{DAS28-}$ vs $\leq$ 0,6	$\Delta \text{DAS28-vs}$ $\leq$ 0,6	$\Delta \text{DAS28-}$ vs $\leq$ 1,2

Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics 20.

• Les différentes variables ont été examinées par la distribution de fréquences décrite sous forme de pourcentages quand il s'agissait de caractéristiques qualitatives et par des paramètres

de position et/ou de dispersion quand il s'agissait de caractéristiques quantitatives.

• Les variations du DAS28-VS par rapport à leurs valeurs initiales ont été examinées pour rejeter ou non l'hypothèse d'efficacité des biologiques à 12 et à 24 semaines. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative et une valeur inférieure à 0,01 a été considérée comme très significative.

Les facteurs prédictifs de la réponse EULAR aux biothérapies à 24 semaines ont été recherchés par le biais d'une analyse univariée. Pour les variables quantitatives, on a utilisé le test de student pour les distributions normales et un test non paramétrique pour les covariables anormalement distribuées. Les pourcentages ont été comparés par un test de Khideux. Les variables significativement corrélées à la réponse EULAR ($p < 0.05$) ont été incluses en régression logistique.

Résultats

Population de l'étude

42 patients ont été inclus dans notre étude, 18 parmi eux (43%) étaient sous tocilizumab, 13 (31%) sous rituximab et 11 (26%) sous anti TNF alpha (dont 09 sous etanercept et 02 sous adalimumab). L'âge moyen des patients lors de l'initiation de la biothérapie était $47,8 \pm 14,3$ ans [25 - 72]. La répartition des sexes était en faveur des femmes qui représentaient 88,1% des patients et le sexe ratio était de 7,4. Dix-neuf pour cent des malades menaient une activité professionnelle et 76,2 % avaient des antécédents médicaux (Tableau 2).

Tableau 2 . Antécédents pathologiques et comorbidités chez la population d'étude.

Comorbidités / Antécédents	Nombre (%)	Comorbidités/ Antécédents	Nombre (%)
Ostéoporose	15 (35,7%)	Hypertension artérielle	11 (26,2%)
Atteintes thyroïdiennes	08 (19%)	Tuberculose	07 (16,7%)
Arthrose	07 (16,7%)	Dyslipidémie	05 (11,9%)
Cardiopathies	05 (11,9%)	Hépatopathies	04 (9,5%)
Diabète	03 (7,1%)	Pathologies auto-immunes	03 (7,1%)
Néphropathies	02 (4,8%)	Atteintes surrénaliennes	02 (4,8%)
Tabagisme	02 (4,8%)	Asthme	01 (2,4%)
Atteintes ophtalmiques	01 (2,4%)	Maladies génétiques	01 (2,4%)

Caractéristiques de la PR avant traitement par biothérapies

La PR évoluait depuis une moyenne de 12,3±9,3 ans avant initiation des biothérapies étudiées et depuis plus de 05 ans dans 78,5% des cas. Elle était déformante chez 71,4 % des patients.

Les atteintes extra-articulaires étaient présentes chez 69% des cas (Tableau 03). 97,6 % des patients avaient au moins un facteur de mauvais pronostic : l'analyse des radiographies a objectivé la présence des érosions dans 73,80 % des cas ; le facteur rhumatoïde et les ACPA étaient positifs dans respectivement 81% et 88,1% des cas ; 35,7% des patients avaient 4 articulations gonflées ou plus lors d'une poussée de la maladie ; une atteinte cervicale C1C2 était documentée dans 9,5% des cas ; un début jeune de la pathologie avant 40 ans a été constaté chez 66,7% des patients.

A l'initiation de la biothérapie, un syndrome inflammatoire biologique a été retrouvé chez 83,3 % des patients. Par ailleurs, la VS moyenne était de 42,74±24,5 mm et la CRP moyenne était de 28,07±27,76 mg/l.

Quatre-vingt-huit pour cent des patients avaient un dérouillage matinal supérieur à 30 minutes et 76,2 % avaient des réveils nocturnes. Le NAD moyen était de 8,02± 6,14 tandis que le NAG moyen était de 3,69±3,82. L'EVA douleur moyenne était de 65±18,1mm et 57,1% des cas avaient une douleur jugée très intense (>70mm) .

Le DAS28-VS moyen était de 5,33±1,12, Cinquante pour cent des patients avaient une forte activité de la maladie, 47,6% avaient une activité modérée et seulement 01 patient (2,4%) était en rémission (Cependant intolérant aux csDMARDs).

Tableau 3 . Atteintes extra-articulaires notées chez la population d'étude

Atteintes extra articulaires	Nombre (%)
Syndrome sec oculaire	19 (45,2%)
Syndrome de Gougerot Sjögren	09 (21,4%)
Poumon rhumatoïde	12 (28,6%)
Nodules rhumatoïdes	04 (9,5%)
Amylose	01 (2,4%)
Syndrome sec buccal	19 (45,2%)
Anémie inflammatoire ou mixte	06 (14,3%)
Atteinte cardio vasculaire	05 (11,9%)
Syndrome de Raynaud	03 (7,1%)

Vascularite rhumatoïde	00 (00%)
Syndrome canalaire	00 (00%)

Analyse de médication ciblée

L'échec (88,1%) et l'intolérance (57,1%) au traitement de fond classique étaient les premières causes du recours aux médicaments biologiques.

Le bilan pré-thérapeutique a été fait conformément aux recommandations internationales (7) chez tous les patients. Quatre cas (9,5%) ont été mis sous une prophylaxie anti-bacillaire au moins 21 jours avant l'instauration des biologiques pour une tuberculose latente révélée par un test quantiféran positif. Aucun patient n'avait d'antécédents de néoplasie, d'insuffisance cardiaque ou d'infection récurrente.

La biothérapie a été prescrite à la posologie recommandée dans tous les cas et en association avec un traitement de fond conventionnel chez 78,6% des patients dont 60,6 % sous méthotrexate à une posologie moyenne de 18,25 ±2,93 mg/semaine, 15,15% sous léflunomide et 15,15% sous hydroxychloroquine. Un seul patient était sous l'association hydroxychloroquine - méthotrexate.

L'azathioprine a été prescrit comme un traitement de fond chez deux patients qui souffraient de fibrose pulmonaire.

Pour le traitement symptomatique, 90,5% des cas étaient sous corticoïdes à l'initiation de la biothérapie à une dose moyenne de 8,95±4,89 mg/j d'équivalent de prednisone.

Tableau 04. Cinétique d'évolution des paramètres clinico-biologiques et du DAS28-VS sous biothérapie (Moyenne).

	S0	S12	S24	Test de Friedman
	Moyenne $\pm$ ET	Moyenne $\pm$ ET	Moyenne $\pm$ ET	
VS (mm)	42,7 $\pm$ 24,5 (n=42)	19,9 $\pm$ 21,5 (n=41)	23,9 $\pm$ 24,8 (n=41)	P=0,000
CRP (mg/l)	28 $\pm$ 27,8 (n=41)	7,9 $\pm$ 10,9 (n=40)	7,7 $\pm$ 10,2 (n=39)	P=0,000
NAD	8 $\pm$ 6,1 (n=42)	2,6 $\pm$ 2,9 (n=41)	2,2 $\pm$ 2,8 (n=41)	P=0,000
NAG	3,7 $\pm$ 3,8 (n=42)	0,75 $\pm$ 1,5 (n=41)	0,92 $\pm$ 1,47 (n=41)	P=0,000
DAS28-VS	5,33 $\pm$ 1,12 (n=42)	3,02 $\pm$ 1,31 (n=41)	3,11 $\pm$ 1,52 (n=41)	P=0,000

Efficacité de la biothérapie

La valeur moyenne de la vitesse de sédimentation ainsi que la CRP moyenne ont diminué après uniquement 12 semaines de traitement biologique. A la fin de la 24^{ème} semaine, la CRP moyenne était aussi basse que celle enregistrée à 12 semaines, tandis qu'une légère hausse de la VS moyenne a été notée (Tableau 04).

Une diminution du nombre moyen d'articulations douloureuses et du nombre moyen d'articulations gonflées a été constatée à 12 et à 24 semaines de biothérapie.

L'activité de la maladie s'est nettement améliorée ; le score DAS28-VS moyen a diminué significativement à 12 semaines ($p < 0,001$) et cette réponse a été maintenue à 24 semaines ($p < 0,001$) (Tableau 04).

Le pourcentage de patients en rémission (DAS28-VS $< 2,6$) ou à faible activité de la maladie ($2,6 \leq \text{DAS28-VS} \leq 3,2$) est de 61% et 56,1% à S12 et à S24 respectivement (Figure 01).

Une bonne réponse EULAR a été notée dans 61% des cas à S12 et dans 53,7% des cas à S24. Le taux de patients avec une réponse modérée était de 29,3% à S12 et à S24. Tandis que les non répondeurs EULAR représentaient 9,7% à S12 et 17% à S24 (Figure 02).

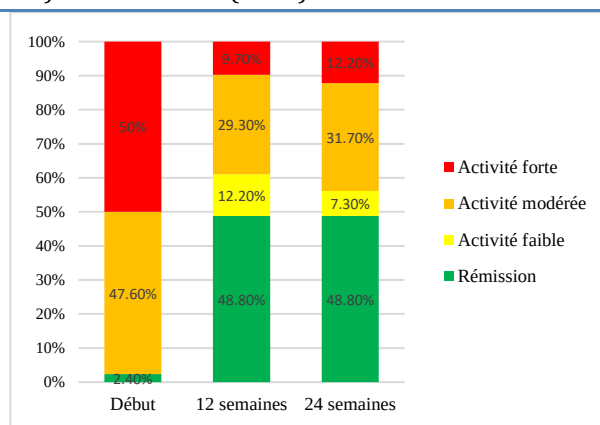


Figure 01. Evolution de l'activité de la PR après 12 et 24 semaines de traitement par une biothérapie

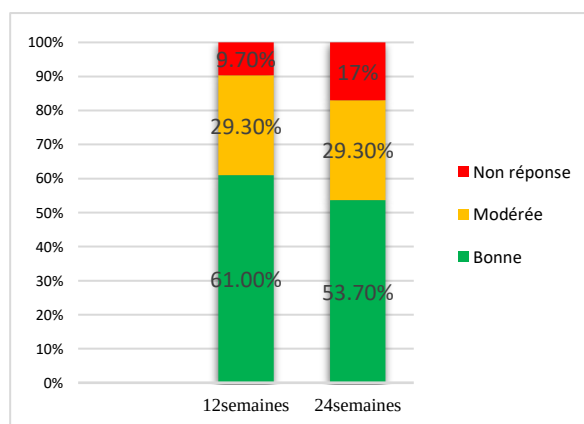


Figure 02. Réponse EULAR à 12 et 24 semaines de traitement par une biothérapie

Relativement au traitement par le rituximab, une réponse EULAR a été constatée chez 92,3% des patients à S12 (bonne 53,8%, modérée 38,5%) et chez 77% à S24 (bonne 38,5%, modérée 38,5%). En ce qui concerne les anti TNF alpha, 80% des patients avaient une réponse à S12 (bonne 50%, modérée 30%) et seulement 60 % à S24 (bonne 40%, modérée 20%). quand à la réponse au tocilizumab cette dernière était relativement supérieure à celle des autres molécules ; 94,4% répondaient au traitement à S12 et aucun non répondeur n'a été enregistré à la fin de la 24ème semaine. 72,2% des patients avaient une bonne réponse EULAR à S12 et à S24 (Figure 03)

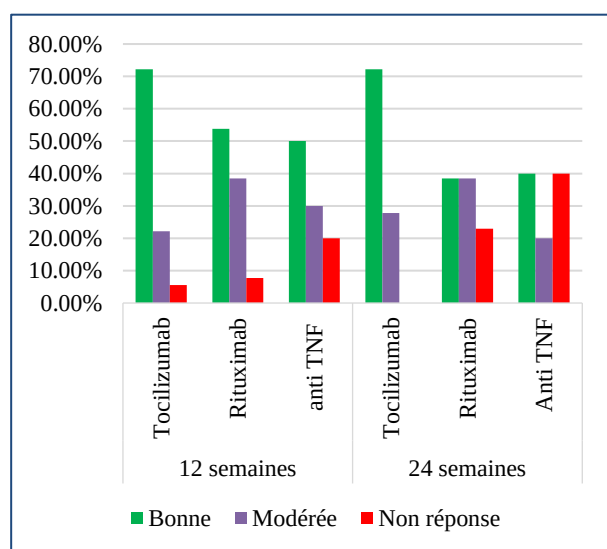


Figure 03. Réponse EULAR aux différentes biothérapies.

Facteurs prédictifs d'une bonne réponse EULAR

Selon les résultats de l'analyse univariée (Tableau 05), les bons répondeurs EULAR à 24 semaines étaient moins âgés que les autres patients à l'instauration des biologiques (44±14,2 ans versus 53,3±12,4 ans) avec une différence statistiquement significative [p=0,032]; leurs vitesses de sédimentation étaient plus basses (35,4±20,9 mm versus 51,3±26,8 mm) [p=0,039] et leurs nombres d'articulations gonflées étaient moins importants (2,5±2,3 vs 5,2±4,7) [p=0,024].

Une activité initiale modérée de la maladie a été fortement associée à une bonne réponse comparativement à une activité initiale forte [p=0,007].

L'absence de déformations articulaires augmente la chance d'avoir une bonne réponse EULAR [p=0,029]. Nous avons également noté que l'absence d'antécédents médicaux et de

comorbidités constitue un facteur prédictif d'une bonne réponse [p=0,016].

Le tocilizumab s'avère plus intéressant en termes d'efficacité par rapport aux autres molécules (rituximab et anti TNF alpha) [p=0,035]; en effet en analyse multivariée, seule l'utilisation du tocilizumab est retenue comme facteur prédictif d'une bonne réponse EULAR avec un degré de signification faible [p=0,10].

Tableau 05. Analyse univariée à 24 semaines.

	Patients bons répondeurs EULAR	Patients non répondeurs ou avec réponse modérée	P
Age moyen du début de la biothérapie	44±14,2 ans	53,3±12,4 ans	0,032
Durée d'évolution (PR) avant biothérapie	11,5±8,4 ans	13,74±10,4 ans	0,44
Sexe	F = 52,8% H= 60%	F=47,2% H= 40%	0,762
Absence de comorbidités	36,4%	5,3%	0,016
Association avec un csDMARDs	77,2%	78,9%	0,897
Echec à l'association de 2 csDMARDs	22,7%	10,5%	0,301
Echec à une biothérapie antérieure	18,2%	21%	0,817
Utilisation du tocilizumab	59,1%	26,3%	0,035
PR Erosive	63,6%	84,2%	0,138
PR déformante	59,1%	89,5%	0,029
FR +	77,2%	84,2%	0,576
ACPA +	86,3%	94,7%	0,368
VS négatif	50%	21%	0,055
VS moyenne	35,4±20,9 mm	51,3±26,8 mm	0,039
CRP négatif	30%	15,8%	0,292
CRP moyenne	21,8±21,3 mg/l	36,1±32,7 mg/l	0,107

NAD	7±5,4	9,6±6,7	0,173
NAG	2,5±2,3	5,2±4,7	0,024
DAS 28 moyen	5,08±0,8	5,7±1,3	0,071
Activité	Modérée 75%	Modérée 25%	0,007
initiale de la	Forte 33,3%	Forte 66,7%	
maladie			

Discussion

Les DMARDs constituent la pierre angulaire de la prise en charge de la PR; la classification thérapeutique de ces DMARDs est basée sur le mode de fabrication et leurs mécanismes d'action : les traitements synthétiques conventionnels (csDMARDs), les synthétiques ciblés (tsDMARDs) et les biologiques (bDMARDs). Un bDMARD ou un tsDMARD (Anti JAK) peut être associé à un csDMARD en cas d'inefficacité de ce dernier et en présence de facteurs de mauvais pronostic selon les recommandations de la Ligue Européenne contre le rhumatisme (EULAR) 2019 (8).

L'utilisation des biothérapies dans la prise en charge de la PR se fait en direction de cinq cibles (TNF alpha, IL1 β , IL6, lymphocyte T et lymphocyte B) avec une petite dizaine de molécules: l'antagoniste du récepteur de l'IL1 β (Anakinra) est doté d'une efficacité modeste dans la PR et sa place semble réduite dans cette indication; en revanche, l'efficacité des autres biologiques a été prouvée dans plusieurs études et essais (9,10).

Quant à la sécurité de la biothérapie, les résultats des 43 registres de PR identifiés dans le monde sont rassurants, et suggèrent l'absence de surrisque de cancer solide, de mélanome et de lymphome sous anti TNF alpha par rapport à un traitement conventionnel; néanmoins, un surrisque d'infections sévères est approuvé. Très peu de données sont disponibles sur la tolérance des biothérapies non anti TNF(11).

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité de ces médicaments biologiques, en situation de vie réelle chez des algériens souffrants de PR: Cinq molécules sont actuellement utilisées en Algérie dans cette indication : Trois anti TNF alpha (Adalimumab, Etanercept, Infliximab), un anti IL6 (Tocilizumab) et un anti-CD20 (Rituximab).

Tous les bDMARDs disponibles y compris le rituximab, ont été prescrits comme biologique de première ligne, même en l'absence d'infections sévères et de néoplasies. Ceci est compatible avec les directives américaines qui n'ont indiqué aucune préférence entre les différentes molécules et que le choix se fait en fonction des comorbidités et des antécédents du patient (12,13); que les directives

européennes de leur part n'ont pas inscrit le rituximab comme une thérapie ciblée de première intention et elles l'indiquent uniquement en cas de contre-indications ou échec des autres biothérapies (14). Plusieurs raisons sont à l'origine à cette orientation au niveau du service de Rhumatologie du CHU Issad Hassani ; d'une part, le syndrome de Gougerot Sjögren qui est fréquemment associé à la polyarthrite rhumatoïde répond favorablement au rituximab (15) ; d'autre part, le coût annuel du rituximab est plus faible par rapport aux anti TNF alpha et finalement, les pénuries récurrentes qui, parfois, orientent les choix thérapeutiques.

Dans notre étude, l'âge moyen des patients lors de l'initiation des biologiques a été de 47,8 ans, sensiblement proche de l'âge rapporté dans les séries magrébines : 49 ans dans la série de N. Akasbi et al. et 52,5 ans dans la série de S. Elrharras et al. (16,17).

Le délai moyen d'initiation des différentes biothérapies après le diagnostic de la PR était de 12,3±9,3 ans; Cela peut être interprété de différentes façons. D'un côté, les sociétés savantes ne soulignaient pas clairement la place des biothérapies dans les stratégies thérapeutiques de la PR avant 2010 ; et les données de tolérance avant l'instauration des différents registres internationaux étaient limitées et non concluantes. De l'autre côté, les thérapies biologiques ne sont pas un traitement de première ligne, et un traitement conventionnel bien conduit peut contrôler la maladie durant une longue période (18).

Le DAS28-VS moyen de nos patients à l'initiation des biologiques [5,33±1,12] était proche de celui constaté dans la cohorte française ESPOIR [5,4±1,3] (19) et inférieur à ceux constatés dans deux études marocaines [5,74±1,21], [6,43±1,1] (16,17). Ceci peut être expliqué par notre système de soins qui permet l'accessibilité des médicaments - y compris innovants - aux patients algériens. La biothérapie a été prescrite en deuxième ligne après une intolérance et/ou une réponse inadéquate aux médicaments antirhumatismaux conventionnels (csDMARDs) conformément aux recommandations internationales de l'EULAR et de l'ACR.

La réponse aux biothérapies dans les essais cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde est évaluée par les critères ACR de réponse (ACR20, ACR50, ACR70) ou par les critères de réponse EULAR. Fait important, la réponse EULAR, fondée sur le DAS, a l'avantage de prendre en compte à la fois le différentiel d'activité et le niveau d'activité atteint après intervention thérapeutique (6). En

pratique courante, le concept de « treat to target » est un élément clé pour l'évaluation de la réponse aux bDMARDs et la décision de maintenir ou non un traitement en faisant appel à plusieurs outils (DAS, SDAI, CDAI) dont le plus important est le DAS28-VS. L'objectif thérapeutique doit être la rémission clinique ou, à défaut, un faible niveau d'activité de la maladie (20).

La biothérapie s'avère efficace dans notre étude. Une baisse significative du DAS28-VS à 12 semaines et à 24 semaines avec une amélioration des différents paramètres clinico-biologiques a été constatée et les résultats concordent avec ceux trouvés dans l'étude randomisée ORBIT et l'étude britannique de Kihara et al. (21,22) ; une réponse EULAR bonne ou modérée a été notée chez 83% des patients à la 24^{ème} semaine, toutes biothérapies confondues. La quasi-totalité des patients atteignant la rémission ou la faible activité de la maladie dans cette étude étaient de bons répondeurs EULAR (61% vs 61% à S12), (56,1% vs 53,7% à S24).

Bien que le nombre de patients sous chaque biothérapie soit faible, cela n'empêche pas d'évaluer l'efficacité des molécules séparément. La réponse EULAR au rituximab à 24 semaines était légèrement différente de celles rapportées dans l'étude de K. Chatzidionysiou et al. portant sur des données provenant de 10 registres européens [77% vs 64,7%] (23) et dans l'étude marocaine de S. Elharras et al. [77% vs 86,3%] (17). De même, pour la réponse au tocilizumab ; 100% de répondeurs ont été notés dans notre étude versus 85,3%, 91,3% et 94,1% dans la série du C. Chopin et al. et dans deux séries magrébines à faible nombre [n=23, n=17] respectivement (24,25,16). Cependant, le taux de réponse aux anti TNF alpha à 24 semaines est plus faible que celui rapporté dans une série autrichienne [60% vs 73,8%] (26).

Cette différence, bien que faible, entre nos résultats et ceux rapportés dans les études citées ci-dessus peut s'expliquer par plusieurs facteurs : d'abord, les différents effets secondaires de la biothérapie qui nécessitent parfois l'arrêt temporaire du médicament et donc affectent négativement l'efficacité ; secondairement, la réponse ne dépend pas uniquement du biologique mais également de sa synergie avec les médicaments de fond conventionnels et les corticoïdes associés ; et finalement, les différents niveaux d'observance des biothérapies à utilisation ambulatoire.

Dans la littérature, la plupart des études actuelles s'intéressent à l'efficacité comparative de face à face des biothérapies indiquées dans la PR. Pour notre population, le tocilizumab a atteint le

taux de réponse EULAR le plus élevé à 12 semaines et à 24 semaines suivi par le rituximab et les anti TNF alpha. Un profil similaire a été constaté pour le pourcentage des patients en rémission ou en faible activité bons répondeurs EULAR. Nos résultats concordent avec ceux d'une étude marocaine multicentrique dans 08 CHU qui incluait 224 patients sous différents biologiques: le taux de rémission sous tocilizumab était plus important que les autres biologiques à 24 semaines, l'évaluation a été poursuivie à 48 semaines et les valeurs étaient de 61% versus 30% (27). Une méta-analyse de réseau récente de 43 essais cliniques soutient aussi nos résultats ; dans toutes les analyses, le tocilizumab avait la plus forte probabilité d'être classé comme le meilleur traitement pour la rémission DAS28 à S12 et à S24 par rapport aux autres biothérapies (28).

Dans une approche de médecine personnalisée, les scientifiques font converger les efforts pour trouver des marqueurs qui peuvent prédire une bonne réponse aux différents médicaments biologiques afin d'éviter de mettre un patient sous un traitement inutile. Le rituximab est la seule molécule pour laquelle nous disposons aujourd'hui de biomarqueurs associés à la réponse thérapeutique : les FR et les ACPA (29). Pour les autres biothérapies, les résultats sont divergents, non concluants et plusieurs études s'opposent. Eva Salgado et al. n'ont pas réussi dans leur méta-analyse à démontrer l'influence du FR de base sur la réponse clinique aux anti-TNF alpha car les résultats sont entravés par la grande hétérogénéité des études (30). Atzani F et al. ont démontré qu'une bonne réponse EULAR sous anti TNF alpha est associée à une activité modérée de la maladie, au sexe masculin, à l'absence de comorbidités ainsi qu'un âge plus faible lors de l'initiation de l'anti TNF alpha (31). Quant au tocilizumab, Nakashima Y et al. ont montré un meilleur taux de bonne réponse EULAR dans le groupe de patients naïfs de biomédicament (32). L'âge jeune des patients a été cité étant associé à une bonne réponse EULAR sous tocilizumab dans l'étude japonaise REACTION (33).

Dans notre étude, l'analyse univariée a identifié 7 facteurs liés à une bonne réponse EULAR. La seule variable indépendante significativement prédictive d'une bonne réponse EULAR était l'utilisation du tocilizumab. Ce résultat rejoint ceux précédemment signalés dans les différentes études qui concluent que le tocilizumab est la meilleure biothérapie pour obtenir une bonne réponse (27,28).

Les limites de notre étude sont la taille faible de l'échantillon, ainsi que le caractère rétrospectif de l'étude qui pose des restrictions dans la collecte de données notamment l'indice d'évaluation fonctionnelle HAQ, l'évolution structurelle, l'évolution des atteintes extra-articulaires et la dégression cortisonique.

Conclusion

Notre étude confirme l'efficacité des biothérapies sur le contrôle de l'activité de la PR chez notre population d'étude et nos résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature.

Un registre national incluant un grand nombre de patients est nécessaire pour s'assurer du maintien thérapeutique et de la sécurité à plus long terme de ces traitements; L'évaluation des enjeux du switch du princeps vers le biosimilaire chez notre population algérienne doit faire l'objet d'études approfondies

Déclaration d'intérêts

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

Références bibliographiques

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. oct 2016;388(10055):2023-38.
- Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther*. Déc 2017;4(2):247-61.
- Boissier MC. Biothérapies en rhumatologie. Paris Berlin Heidelberg: Springer Verlag France; 2010.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. sept 2010;62(9):2569-81
- Van Riel PLCM. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol*. oct 2014;32(5 Suppl 85):S-65-74.
- Le Loët X, Kozyreff Meurice M, Lequerré T, Vittecoq O. Polyarthrite rhumatoïde : définitions de la réponse, des différents niveaux d'activité et de la rémission. *Revue du Rhumatisme Monographies*. févr 2010;77(1):22-7.
- Morel J. Le risque infectieux au cours de la polyarthrite rhumatoïde et sa prévention. *Revue du Rhumatisme Monographies*. févr 2018;85(1):32-6.
- Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. janv 2019;86(1):8-24.
- Chauffier K, London J, Beaudouin C, Fautrel B. Indications de l'anakinra. *La Presse Médicale*. mai 2009;38(5):799-807.
- Testas K, Slimani S., Djeghader L. Biothérapie et polyarthrite rhumatoïde. *Batna J Med Sci*. 2014;1(1):34-37
- de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Revue systématique des registres de polyarthrites rhumatoïdes sous biothérapie dans le monde et méta-analyse sur les données de tolérance. *Revue du Rhumatisme*. mai 2017;84(3):199-207.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: ACR RA TREATMENT RECOMMENDATIONS. *Arthritis & Rheumatology*. janv 2016;68(1):1-26.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. juill 2021;73(7):924-39.
- Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. mars 2019;86(2):135-50.
- Nocturne G, Gosset M, Rousseau A. Traitements présents et futurs du syndrome sec au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2021;88(4):279-86.
- Akasbi N, Mounir A, Omboumahou Bakale FE, El Fakir S, Harzy T. Tocilizumab: Efficacy and Tolerance in Rheumatoid Arthritis in Current Practice. *Integr J Med Sci [Internet]*. 26 avr 2019 [cité 14 sept 2022];6. Disponible sur: <https://mbmj.org/index.php/ijms/article/view/96>.
- S. ELRHARRAS, R. NIAMANE. Efficacité et tolérance des biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. [Service de rhumatologie. Hôpital Militaire Avicenne. CHU Mohammed VI. Marrakech]: Faculté de Médecine et de Pharmacie – Marrakech; 2014.
- Kedra J, Granger B, Emilie S, Gaujoux-Viala C, Rat AC, Combe B, et al. Délai d'initiation d'une biothérapie dans la cohorte française ESPOIR. *Revue du Rhumatisme*. juill 2021;88(4):291-7.

19. Kedra J, Granger B, Emilie S, Gaujoux-Viala C, Rat AC, Combe B, et al. Délai d'initiation d'une biothérapie dans la cohorte française ESPOIR. *Revue du Rhumatisme*. juill 2021;88(4):291-7
20. Gaujoux-Viala C. Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2017;84(4):343-6.
21. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *The Lancet*. juill 2016;388(10041):239-47.
22. on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register, Kihara M, Davies R, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Lunt M, et al. Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. févr 2017;36(2):241-50.
23. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. sept 2011;70(9):1575-80.
24. Chopin C, Pauvele L, Jaulerry S, Brochot P, Eschard JP, Salmon JH. Efficacité, maintien thérapeutique et motifs d'arrêt du tocilizumab (TCZ) : étude monocentrique et rétrospective chez 88 patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) au CHU de Reims. *Thérapies*. mai 2018;73(3):231-6.
25. Khalifa D, El Amri N, Baccouche K, Zeglaoui H, Bouajina E. Efficacité du tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde naïve aux traitements biologiques. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2020;41:A200.
26. Dejaco C, Duftner C, Klotz W, Schirmer M, Herold M. Antibodies against mutated citrullinated vimentin fail to predict anti-TNFα treatment response in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. janv 2009;38(1):66-7.
27. Bouayad S, Rostom S, Hmamouchi I, Bensabah R, Elbinoune I, Boujenane Y, et al. Efficacité et tolérance du tocilizumab chez les patients atteints de PR : données du registre marocain des biothérapies (RBSMR). *Revue du Rhumatisme*. déc 2020;87:A279.
28. Best JH, Kuang Y, Jiang Y, Singh R, Karabis A, Uyei J, et al. Comparative Efficacy (DAS28 Remission) of Targeted Immune Modulators for Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Rheumatol Ther*. juin 2021;8(2):693-710
29. Lequerré T, Rottenberg P, Derambure C, Cosette P, Vittecoq O. Facteurs prédictifs de réponses dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*. janv 2019;86(1):25-32.
30. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gómez-Reino J. Facteur rhumatoïde et réponse aux anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde : revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles. *Revue du Rhumatisme*. Janv 2014;81(1):58-68.
31. Atzeni F, Bongiovanni S, Marchesoni A, Filippini M, Caporali R, Gorla R, et al. Prédicteurs de la réponse aux traitements anti-TNF chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde avec des scores DAS28 modérés ou élevés. *Revue du Rhumatisme*. janv 2014;81(1):54-7.
32. Nakashima Y, Kondo M, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, et al. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Modern Rheumatology*. août 2010;20(4):343-52.
33. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, et al. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study

(REACTION study). *Modern Rheumatology*. avr 2011;21(2):122-33.