

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**LES FACTEURS PREDICTIFS D'INFECTION**  
**AU COURS DE LA POLYARTHRITE**  
**RHUMATOÏDE**  
**(A PROPOS DE 164 CAS)**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
**Docteur AKASBI NESSRINE**  
née le 08 Décembre 1982 à Meknès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : RHUMATOLOGIE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur HARZY TAOUFIK**

Juin 2012

# ABREVIATIONS

ACR	: American college of Rheumatology
APS	: Les anti paludéens de synthèse
Afssaps	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
DMARDS	: Disease modifying activity of rheumatic diseases
EULAR	: Européen league against rhumatism
HAQ	: Health assesement questionnaire
IA	: indice articulaire
IS	: indice synoviale
MTX	: Méthotrexate
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RTX	: Rituximab
SZP	: Salazopyrin
TCZ	: Tocilizumab
VS	: vitesse de sédimentation
VZV	: Virus varicelle-zona

# PLAN

Introduction .....	6
Partie théorique .....	8
I - Mécanismes de survenue de l'infection au cours de la PR .....	9
1-L'immunodépression liée à la polyarthrite rhumatoïde.....	9
2- Les comorbidités des patients porteurs de PR.....	9
3- Le traitement par la corticothérapie .....	9
4- Disease modifying activity of rheumatic diseases (DMARDS) .....	11
4-1 : Le méthotrexate .....	11
4-2 : Le léflunomide.....	12
4-3 : La salazopyrin .....	13
4-4 : Les antis paludéens de synthèse .....	13
5- Les biothérapies .....	14
5-1 : Le traitement par anti TNF $\alpha$ .....	14
a- L'anti TNF $\alpha$ et le risque d'infection tuberculeuse .....	14
b- Le traitement par anti TNF $\alpha$ et l'infection virale par le HIV.....	17
c- Le traitement par anti TNF $\alpha$ et infection virale B et C .....	17
c-1 : Infection virale C .....	17
c-2 : Infection virale B.....	18
5-2 : Le traitement par l'anticorps anti CD 20 : Rituximab .....	18
a- Le rôle du lymphocyte B dans les défenses anti-infectieuses .	18
b- Le risque infectieux au cours du traitement par rituximab ....	19
c- Bilan pré-thérapeutique du Rituximab: .....	20
d- Gestion de l'apparition de signes infectieux sous rituximab .	21
5-3 L'anticorps anti interleukine 6 : Le tocilizumab : .....	22

a- Le rôle de l'IL-6 dans les défenses anti-infectieuses .....	22
b- Le risque d'infections bactériennes et virales sous tocilizumab	22
c- Conduite à tenir devant une infection sous Ro actemera.....	23
5-4 : Abatacept (Orencia): .....	24
a- Le rôle de la voie de costimulation B7-CD28 dans les défenses anti-infectieuses .....	24
b- Le risque d'infections bactériennes et virales sous abatacept	25
II- La fréquence des infections au cours de la PR dans la littérature .....	26
III- Facteurs prédictifs d'infection au cours de la PR : données de la littérature ....	27
Etude pratique .....	28
Patients et Méthodes :.....	29
I-Patients .....	29
II-Méthodes .....	29
1. Données recueillies à l'inclusion .....	29
2. Données sociodémographiques .....	29
3. Données cliniques .....	30
4. Données paracliniques .....	30
5. Donnée Thérapeutiques.....	30
6. Confirmation de l'infection .....	30
7. Analyse statistique .....	31
III- Résultats .....	32
A- Etude descriptive de la population étudiée : .....	32
1 : Sociodémographiques .....	32
1-1- Age .....	32
a- Age moyen des patients atteint de PR .....	32
b- Age moyen des patients PR atteint d'infection .....	32

c- Age moyen des patients PR non atteint d'infection.....	32
1-2- Le sexe .....	33
1-3- Antécédents des patients .....	34
2- Cliniques .....	34
2-1- Durée d'évolution de la PR.....	34
2-2- Activité de la PR .....	35
2-3- Manifestations extra articulaires.....	35
3- Paracliniques .....	37
3-1- Bilan inflammatoire : .....	37
a- La vitesse de sédimentation (Vs) .....	37
b- La CRP .....	37
3-2- Bilan immunologique :.....	37
a- Le facteur rhumatoïde (FR) .....	37
b- Anti CCP (ACPA).....	38
4- Thérapeutiques .....	39
4-1 Corticothérapie .....	39
a- Dose de corticoïdes.....	39
b- Durée de prise de corticoïdes.....	40
4-2 Traitement de Fond.....	41
a- DMARDS .....	41
a-1 Traitement par le méthotrexate.....	42
b- Biothérapies.....	42
5- Les infections au cours de la PR .....	42
5-1- La fréquence des infections dans la PR .....	42
5-2- Les types d'infection au cours de la PR .....	42

B- Etude analytique : Etude des facteurs prédictifs d'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde .....	43
1- Analyse bi variée .....	43
1-1 Analyse des paramètres sociodémographiques .....	44
1-2 Analyse des paramètres cliniques.....	44
1-3 Analyse de paramètres biologiques .....	45
1-4 Analyse de paramètres thérapeutiques.....	47
1-5 Analyse de chaque type d'infection retrouvé.....	48
2- Analyse multi variée .....	48
Discussion .....	50
Conclusion .....	57
Résumés .....	58
Bibliographie.....	63

# INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. Elle touche 0,5 à 1 % des individus de la population générale. Elle prédomine chez la femme et se caractérise par une inflammation chronique et destructrice de la membrane synoviale. Ses lésions atteignent plusieurs articulations et s'accompagnent de manifestations systémiques. L'évolution peut être redoutable en condamnant le malade à l'impotence, voire en mettant en jeu son pronostic vital.

L'expression auto-immune de la maladie est supposée augmenter la sensibilité du patient aux infections opportunistes ou sévères. Quelques études ont déjà montré que le risque de mortalité lié aux infections était augmenté dans la PR par rapport aux patients non atteints de PR [1-3], cependant d'autres études n'ont pas retrouvé de différence [4,5].

L'augmentation du risque infectieux chez les patients atteints de PR pourrait être liée aux désordres immunologiques associés à la PR elle-même, ou aux mécanismes d'action des médicaments destinés à moduler ou à supprimer le système immunitaire.

Les complications infectieuses sont fréquentes et redoutables au cours de la polyarthrite rhumatoïde, elles sont responsables de 25 % de taux de mortalité, après les complications pulmonaires et cardiovasculaires.

Ainsi, Michele et collaborateurs [6] ont montré que les patients porteurs de PR avaient deux fois le risque de développer une infection confirmée comparés à une population saine appariée selon l'âge et le sexe.

La détermination des facteurs prédictifs d'infection chez les malades atteints de PR serait la première étape qui permettra de réduire le risque infectieux et d'améliorer la qualité de prise en charge thérapeutique de ces patients.

Ainsi on a réalisé cette étude incluant tous les patients atteints de PR établis et qui sont admis au service de Rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

L'objectif de notre travail était d'estimer la fréquence des infections au cours de la PR et d'étudier le profil clinique, paraclinique et thérapeutique de ces patients afin de déterminer les facteurs prédictifs d'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

# PARTIE THEORIQUE

## I- Mécanismes de survenue de l'infection au cours de la PR :

### 1- L'immunodépression liée à la polyarthrite rhumatoïde :

L'immunodépression au cours de la PR est liée à la perturbation et au dysfonctionnement du système immunitaire au cours de cette maladie, notamment la présence de lymphocytes B anormales et de lymphocytes T déficientes et altérées. Ce qui réduit la résistance du patient face aux agents infectieux et altère ses mécanismes de défense anti infectieuse.

### 2- Les comorbidités des patients porteurs de PR:

Les patients porteurs de PR peuvent avoir d'autres facteurs de risque qui fragilisent davantage leur système immunitaire tel que le diabète, l'insuffisance rénale chronique, la pneumopathie chronique, l'alcoolisme, le tabagisme chronique, et la neutropénie.

Ces facteurs prédisposent au risque infectieux indépendamment de la PR.

Les manifestations systémiques de la PR telles que le poumon rhumatoïde, les vascularites, l'insuffisance rénale secondaire à l'amylose, la leuconeutropénie dans le syndrome de Felty favorisent la survenue de l'infection au cours de la PR.

### 3- Le traitement par la corticothérapie :

Les corticoïdes sont de puissants agents anti inflammatoires et qui sont utilisés depuis les années 1950 dans le traitement symptomatique de la PR. Cependant, il est communément établi que les traitements par corticoïdes à hautes doses au long cours sont associés à une toxicité considérable à l'origine d'effets indésirables graves notamment infectieux.

Les mécanismes physiopathologiques qui concourent à la survenue d'une immunodépression chez les patients recevant une corticothérapie sont surtout la survenue de perturbations de l'immunité cellulaire avec réduction significative des taux de lymphocytes T et des cytokines synthétisées, notamment l'interféron gamma, la diminution de la fonction monocyttaire et la suppression non spécifique des cytokines pro-inflammatoires, et qui sont réversibles. Par conséquent, une exposition de courte durée ou l'utilisation d'une alternative thérapeutique peuvent diminuer le risque infectieux.

Le risque infectieux associé à de faible dose de corticoïdes n'a pas été clairement établi. Dans une méta-analyse de 71 essais impliquant plus de 2000 patients présentant des maladies associées diverses, une exposition aux corticoïdes a conduit à un risque relatif d'infection de 1,6 [7], mais ce risque n'était pas significativement augmenté avec des doses inférieures à 10mg par jour.

Dans la PR, le risque associé à un traitement par faible dose de corticoïdes n'est pas clair, cependant, ce risque d'infection soit susceptible d'augmenter avec des doses modérées à sévères.

Au total, la corticothérapie est associée à un risque infectieux accru, peu important à faible dose (< 10 mg/j), marqué à plus fortes doses (> 10 mg/j), quel que soit le traitement de fond associé.

#### 4- Disease modifying activity of rheumatic diseases (DMARDS):

Dans la PR, les disease modifying activity of rheumatic diseases (DMARD) sont considérés comme la principale option thérapeutique efficace.

##### 4-1 : Le méthotrexate (MTX)

Le méthotrexate à faible dose tel que utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (0.2 à 0.3 mg/kg/semaine) est considéré comme immunosuppresseur, puisque c'est un anti métabolite qui bloque la synthèse des purines nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN et donc inhibiteur de la prolifération cellulaire et notamment des lymphocytes.

Le méthotrexate a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse du FR et sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes responsables de l'inflammation synoviale et permet de réduire l'influx des polynucléaires neutrophiles aux sites de l'inflammation [8].

Les infections au cours du traitement par méthotrexate sont non seulement fréquentes mais sévères [9], mais cette association reste non clair.

Il a été démontré que le méthotrexate semble nuire à la réponse du corps vis-à-vis de certaines vaccinations comme l'anti pneumocoque.

Dans une étude prospective sur 12 mois incluant 77 patients souffrant de PR recevant du MTX et 151 patients porteurs de PR ne prenant pas le MTX, a conclu que la fréquence des infections était supérieure chez les patients traités par MTX (62 vs 47%), et que ces infections étaient dominées par l'atteinte cutanée et pulmonaire [10].

Les données de la littérature concernant les complications infectieuses post opératoires chez les patients souffrant de PR qui ont bénéficié d'une chirurgie orthopédique alors qu'ils sont sous MTX sont controversées.

Dans une étude rétrospective portant sur 38 patients porteurs de PR qui ont subi une chirurgie orthopédique, ceux qui ont continué à prendre le MTX avaient développé des infections locales (4 sur 19) par rapport aux patients qui ont arrêté leur MTX en période péri-opérative (0 sur 34) [11].

D'autres études n'ont pas réussi à prouver ce risque infectieux important chez les patients porteur de PR qui prenaient le MTX en période péri opératoire [12-14].

Et donc, les recommandations actuelles autorisent de suivre le traitement par MTX en période péri opératoire sauf si autre contre-indications telle que le dysfonctionnement hépatique ou rénale.

Le méthotrexate est aussi incriminé dans la réactivation de certains virus comme le virus varicelle-zona (VZV) [15].

Le risque infectieux fongique est faible : dans une étude prospective concernant 47 patients suivis sur 6 ans [16], aucune infection fongique n'a été signalée. Ce risque n'est pourtant pas nul et l'infection fongique la plus décrite est la pneumocystose. Sur une revue de 25 infections opportunistes sous méthotrexate (MTX) oral à faible dose [17], sont trouvées 16 cas d'infection fongique dont 10 pneumocystoses, 4 histoplasmoses disséminées et 2 cryptococcoses.

#### 4-2 : Le léflunomide

Le léflunomide est également un anti métabolite qui bloque la synthèse des bases pyrimidiques. Ce mécanisme d'action inhibe la prolifération des lymphocytes TCD4 dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui interfère potentiellement avec la réponse immunitaire anti infectieuse.

En pratique courante, il est utilisé à la dose de 20 mg/j (qui peut éventuellement être réduite à 10 mg).

Dans une étude randomisée réalisée en double aveugle [18], la fréquence des infections survenant chez le groupe des patients traités par léflunomide était similaire à celle retrouvée chez les patients traités par le placebo, cette fréquence était à peu près 1 %. Aucun cas d'infection opportuniste n'a été rapporté dans cette étude.

Le léflunomide n'est pas incriminé dans la survenue de complications infectieuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

#### 4-3 : La salazopyrin (SZP) [19]:

La sulfasalazine (Salazopyrin) a également démontré son efficacité dans la PR. La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500 mg par jour pendant une semaine, 2 comprimés par jour la 2<sup>ème</sup> semaine, 3 comprimés par jour la 3<sup>ème</sup> semaine, 4 comprimés (2 g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés par jour, mais elle doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

La salazopyrin n'est pas incriminé dans la survenue d'infection soit bénigne ou nécessitant une hospitalisation au cours de la PR.

#### 4-4 : Les anti paludéens de synthèse (APS):

Innocuité totale de ce traitement dans la survenue d'infection chez les patients qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde.

## 5- Les biothérapies :

### 5-1 : Le traitement par anti TNF $\alpha$ :

Les traitements anti-TNF $\alpha$  ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ces molécules se sont révélées efficaces sur les symptômes des patients mais aussi sur la prévention des déformations et des destructions. Le TNF $\alpha$  est un acteur clé de la réaction inflammatoire, de la réponse anti proliférative et de l'immunité anti-infectieuse [20].

L'utilisation thérapeutique des agents anti-TNF s'accompagne d'une augmentation du risque infectieux à germes pyogènes, opportunistes, et mycobactériens, mais également virales, avec possibilité de réactivation d'une infection virale « banale » (zona).

#### a- L'anti TNF $\alpha$ et le risque d'infection tuberculeuse :

Dans le cas de la tuberculose, le TNF $\alpha$  est un facteur essentiel de la formation du granulome visant à circonscrire l'infection [21].

Plusieurs études ont démontré qu'il existait un risque de tuberculose 2 à 10 fois supérieur chez les patients atteints de PR en l'absence de tout traitement anti-TNF $\alpha$  [22-23]. Ce risque est encore multiplié par 2 à 4 sous traitement anti-TNF $\alpha$  [24].

Les débuts de l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  ont été marqués par une recrudescence des cas de tuberculose chez les patients traités. Rapidement après la publication des premières études de cohortes rapportant un sur-risque de tuberculose chez les patients traités, des recommandations sur le dépistage et le traitement des tuberculoses latentes ainsi que sur la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$  ont été élaborées.

En France, les premières recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ont été publiées en 2002 [25].

Cette augmentation du risque tuberculeux sous anti-TNF $\alpha$  semble être plus importante avec les anticorps monoclonaux. En ne retenant que les résultats des études réalisées après l'émission de recommandations de prévention de la tuberculose latente, l'incidence de la tuberculose est comprise entre 9 et 39/100 000 patients sous étanercept et entre 95 et 215/100 000 patients pour l'infliximab et l'adalimumab [26-27].

Les cas de tuberculose sous traitement anti-TNF restent des événements rares mais avec un potentiel de sévérité important.

En effet, 60 % des cas sont des formes extra pulmonaires, 26 % sont des formes disséminées avec toutes les difficultés que cela peut comporter en termes de diagnostic et de traitement.

En complément, dans cette population, les principaux facteurs favorisant des infections sont liés au terrain : l'âge, le handicap reflété par le HAQ, la prise concomitante de prédnisone, les antécédents infectieux, le diabète.

Recommandations de l'AFSSAPS pour le dépistage de la tuberculose avant l'initiation d'un traitement par anti TNF  $\alpha$  [25] :

Le bilan préalable à l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  afin de dépister les patients à risque de tuberculose latente ou active doit comporter :

- Un interrogatoire détaillé :
  - Antécédents de vaccination par le BCG,
  - Résultat des IDR anciennes à la tuberculine,
  - Naissance dans un pays d'endémie tuberculeuse,
  - Antécédents personnels et familiaux de tuberculose,
  - Notion de contagio (contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose bacillifère) ou de primo-infection ancienne non traitée),
  - Traitements antituberculeux antérieurs en sachant que les traitements anti tuberculeux instaurés avant 1970 étaient insuffisants.
- Un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose maladie
- Une radiographie pulmonaire
- Une IDR à la tuberculine doit être réalisée avec 0,1 ml de tuberculine, soit 5 unités de tuberculine liquide, avec lecture de la zone d'induration en millimètres à la 72ème heure. Le seuil de positivité est de 5 millimètres, chez nos patients immunodéprimés.
  - Pour une induration de plus de 5 mm, les recommandations de l'AFSSAPS de juillet 2005 considèrent que le patient est à risque de tuberculose latente, et doit bénéficier d'un traitement anti-tuberculeux préventif avant mise sous anti-TNF $\alpha$  s'il n'a jamais reçu de traitement efficace et ceci après avoir éliminé une tuberculose active.

- cas d'IDR à la tuberculine phlycténulaire, une recherche systématique du bacille de Koch dans les crachats ou les tubages sera demandée 3 jours de suite.

- La HAS a proposé depuis 2006 de détecter la tuberculose latente avec des tests sanguins spécifiques (QuantiFERON-Gold® et T-SPOT-TB®) en remplacement de l'IDR.

- En cas de tuberculose latente, un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de bithérapie, le traitement préventif sera débuté 3 semaines avant la mise en route de l'anti-TNF $\alpha$ .

b- Le traitement par anti TNF $\alpha$  et l'infection virale par le HIV:

Une dizaine d'observations des patients infectés par le VIH et traités par anti-TNF (influximab ou étanercept) pour une indication rhumatologique est trouvée dans la littérature [28-30]. L'efficacité sur les manifestations articulaires est fréquente, avec une relative sécurité, chez des patients recevant, par ailleurs un traitement antiviral associé. Un décès est signalé, d'origine infectieuse chez un patient avec lymphopénie CD4 extrême.

Ces résultats peuvent paraître paradoxaux en première analyse, cependant le TNF- $\alpha$  est impliqué dans la propagation du VIH vraisemblablement en activant le facteur de transcription NF-kB qui stimule la réplication virale [31,32]. Expérimentalement, il a été montré qu'une molécule inhibitrice du TNF- $\alpha$  était capable de réduire la réplication du VIH-1 dans les cellules humaines [33].

c- Le traitement par anti TNF $\alpha$  et infection hépatique virale B et C :

c-1 : Infection virale C :

Des données concordantes sont disponibles pour le VHC. Peterson et al [34] ont étudié 24 PR (16 de façon rétrospective sous influximab et étanercept, et 8 en prospectif sous étanercept) infectées par le VHC, avec suivi des transaminases, de la

charge virale VHC durant 1 à 34 mois. Il n'a pas été observé de variations significatives des transaminases ou de la charge virale, et même parfois une diminution de celle-ci sous anti-TNF.

Dans l'infection par le VHC, le blocage du TNF- $\alpha$  pourrait stimuler certains éléments des mécanismes de défense anti infectieuse en augmentant la réactivité des cellules T périphériques vis-à-vis d'antigènes spécifiques.

### c-2 : Infection virale B

Dans l'infection par le VHB, les données sont plus nuancées. Dans la littérature, il y avait quelques cas de poussés d'hépatite B sous anti TNF $\alpha$ , et régressive à l'arrêt de celui-ci avec l'introduction de l'anti viral spécifique.

Biologiquement, les données actuelles indiquent que le TNF participe à la réponse immune spécifique de l'hôte contre l'infection VHB, le TNF induit l'apoptose hépatocytaire qui est augmentée en présence d'infection par le VHB [35]. Calabrese et al [36] proposent un traitement antiviral prophylactique chez les patients antigènes HBs positif avant de débiter un traitement immunosuppresseur.

### 5-2 : Le traitement par l'anticorps anti CD 20 : Rituximab :

#### a- Le rôle du lymphocyte B dans les défenses anti-infectieuses

Compte tenu du mode d'action du rituximab, il est utile de rappeler quelques notions fondamentales sur le rôle du lymphocyte B dans les défenses anti-infectieuses.

Alors que l'immunité cellulaire (macrophages, lymphocytes T) est essentiellement sollicitée dans les défenses contre les infections à germes intracellulaires, grâce à la destruction des cellules infectées, le rôle du lymphocyte B, via la synthèse d'immunoglobulines, est primordial dans les défenses vis-à-vis des

bactéries extracellulaires, notamment les bactéries encapsulées de la sphère ORL et pulmonaire (exemple : streptocoque, pneumocoque).

Ceci est parfaitement illustré par les déficits immunitaires : les déficits T sont associés à des infections à parasites intracellulaires (bactéries, parasites ou virus), alors que les déficits B sont caractérisés par une sensibilité aux infections à germes pyogènes.

b- Le risque infectieux au cours du traitement par rituximab (RTX):

Puisque le Rituximab induit une chute prolongée des lymphocytes B périphériques, il était logique de se demander si le risque d'infection était accru. Une discrète augmentation de la fréquence des infections graves a été constatée pendant la période en double insu de l'étude Dancer (4,7 sur 100 patients-années avec le Rituximab 2 fois 1g versus 3,2 avec le placebo) [37] et de l'étude Reflex (5,2 sur 100 patients-années versus 3,7) [38].

Toutefois, la fréquence d'ensemble des infections graves dans les groupes rituximab était comparable à celle observée dans la population générale des malades souffrant de PR et n'a pas augmenté en cas de traitement itératif [39]. Globalement, des infections sont apparues chez 702 sur 1053 (67 %) malades après une ou plusieurs cures de rituximab [39]. Il s'agissait principalement d'infections des voies respiratoires supérieures à type de rhinopharyngite (32 %) et d'infections urinaires (11%). Aucun cas d'infection opportuniste, de réactivation virale ou de tuberculose n'a été signalé pendant le programme de développement du rituximab dans la PR [40].

Dans l'observatoire AIR [41] qui est la plus importante cohorte de patients traités par Rituximab (RTX) : 2000 polyarthrites rhumatoïdes et plus de 500 autres maladies auto-immunes y sont incluses, 106 infections graves ont été répertoriées, dont 82 dans les 12 mois suivant une perfusion de RTX (période à risque), soit

5 infections pour 100 patients-années, chiffre comparable à ce qui a été observé durant les essais. La majorité des infections sont survenues lors de la première perfusion, principalement dans un délai de 3 à 6 mois.

Les infections identifiées étaient celles classiquement observées au cours de la PR, avec cependant une arthrite mycotique. Aucune infection opportuniste ni aucune tuberculose n'ont été rapportées. L'existence d'une hypo-gammaglobulinémie inférieure à 6 g/l avant l'instauration du RTX est un facteur de risque d'infection grave, avec un odds-ratio ajusté de 4,9 (IC95 : 1,6-15,2).

Ce constat renforce l'importance de vérifier le taux de gammaglobulines avant et pendant le traitement. Les précédentes études avaient montré que la baisse des gammaglobulines sous RTX est un prédicteur fort de la survenue ultérieure d'une infection sous RTX.

Il n'a pas été observé de cas de tuberculose chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde. Aucune donnée ne suggère à l'heure actuelle d'augmentation du risque de tuberculose ou d'infection opportuniste sous rituximab.

c- Bilan pré-thérapeutique du Rituximab:

Avant la mise en route du traitement, il convient de rechercher systématiquement à l'interrogatoire des antécédents infectieux, et les facteurs de risque d'infection. Un examen complet doit être effectué à la recherche de foyer infectieux.

Un ECBU doit systématiquement être réalisé avant mise en route du traitement en cas d'antécédent d'infections urinaires.

Les situations d'immunodépression sévère (hypogammaglobulinémie, lymphopénie avec taux très faibles de CD4 ou CD8) incitent à faire réévaluer le rapport bénéfice/risque avant la mise en route du traitement.

Une vaccination anti-pneumococcique, anti grippe, voire une vaccination anti-haemophilus seront systématiquement conseillées avant de débiter le traitement.

d- Gestion de l'apparition de signes infectieux sous rituximab :

En cas de signes infectieux sévères (fièvre élevée, frissons, état de choc), le patient doit être hospitalisé en urgence dans une unité spécialisée, en indiquant la nature du traitement reçu par le patient.

En l'absence de signes d'urgence, des prélèvements à visée bactériologiques doivent impérativement être effectués avant mise en route de toute antibiothérapie. Les autres examens seront guidés par la symptomatologie. Le choix de l'antibiothérapie sera ensuite guidé par le contexte de l'infection :

Devant une infection respiratoire communautaire, l'antibiothérapie de première intention reposera sur une l'association amoxicilline et acide clavulanique ou sur une céphalosporine de 3ème génération. En l'absence d'amélioration sous 48h, un macrolide sera substitué ou associé au premier antibiotique. En fonction du contexte, une quinolone à visée anti-pneumococcique pourra être préférée.

En présence de signes de pneumonie interstitielle, on évoquera de principe la possibilité d'une pneumonie atypique (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) ou d'une infection opportuniste (légionellose, pneumocystose). Des sérologies pour spécifiques seront demandées, et des prélèvements endoscopiques (lavage bronchioloalvéolaire) seront discutés. Les *Chlamydiae*, le *legionella* et mycoplasmes sont sensibles aux macrolides. L'identification d'une légionellose impose l'hospitalisation. En cas de suspicion de pneumocystose, un traitement par cotrimoxazole sera mis en route.

Dans tous les cas, la durée de l'antibiothérapie sera adaptée à la situation clinique, devant au moins être prolongée huit jours après correction des signes cliniques d'infection.

Toute infection sévère doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

### 5-3 : L'anticorps anti interleukine 6 : Le tocilizumab : Ro Actemera :

Le tocilizumab (TCZ), la dernière venue des biothérapies, a un profil de tolérance différent de celui des anti-TNF et du RTX [41].

#### a- Le rôle de l'IL-6 dans les défenses anti-infectieuses

L'IL-6 exerce un rôle activateur sur le macrophage et le polynucléaire, l'expression des molécules d'adhésion, le profil de chimiokines et la production d'anticorps, et de ce fait il est impliqué dans les défenses anti-infectieuses. L'IL-6 diminue la réplication du VHB [42] et, au contraire, les souris déficientes en IL-6 sont plus susceptibles à certaines infections (listériose, toxoplasmose, candidose) [43]. L'inhibition de l'IL-6 par le tocilizumab est donc susceptible d'interférer avec ces capacités de défense anti-bactérienne et de favoriser la survenue ou la réactivation de pathologies infectieuses. Le rôle de l'IL-6 dans les défenses anti-mycobactériennes est probablement secondaire mais cette cytokine participe à l'activation des macrophages.

#### b- Le risque d'infections bactériennes et virales sous tocilizumab

Le taux d'infections, principalement d'infections graves (définies par une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse), est stable, y compris dans les phases d'extension, et est proche des chiffres observés avec les autres biothérapies : 3 à 5 pour 100 patients-années. La typologie de ces infections est elle aussi comparable, avec toutefois 7 cas de tuberculose observés [41].

Lors des études contrôlées (LITHE, OPTION, TOWARD, RADIATE), le taux d'infections sévères avec tocilizumab 8 mg/kg + DMARD (n = 1582 patients) a été de 5,2 évènements pour 100 patients-années [IC95 = 3,7-7,1], comparé à 3,8/100

patients-années [IC95=2,3-5,9] dans le groupe placebo + DMARD (n = 1170 patients) [44]. En monothérapie (étude AMBITION), le taux d'infections graves a été de 2,9/100 patients-années dans le groupe tocilizumab [IC95 = 0,8-7,3] et 1,5/100 patients-années [IC95 = 0,2-5,4] dans le groupe méthotrexate [45].

Les infections graves rapportées ont consisté en : pneumonie, cellulite, zona, gastro entérite, diverticulite, septicémie et arthrite bactérienne. La tuberculose paraît rare.

Les précautions vis-à-vis des risques infectieux sont les mêmes que pour toute biothérapie.

Le tocilizumab est contre indiqué chez les patients présentant des infections sévères et non contrôlées (septicémies, infections opportunistes), en cas de situations à haut risque d'infection bactérienne (infection prothétique récente, cathéter à demeure).

Une vigilance particulière est à apporter au risque infectieux sous tocilizumab car l'inhibition de l'IL-6, comme celle du TNF, peut atténuer les signes et symptômes de l'inflammation aigüe associée à l'infection : la température, la leucocytose, les taux de CRP (et d'autres protéines de la phase aigüe de l'inflammation) peuvent ne pas augmenter du fait de l'inhibition de l'IL-6. Dans cette situation, d'autres marqueurs biologiques pourraient être utiles, comme par exemple le CD 64.

c- Conduite à tenir devant une infection sous ro actemera :

Comme pour toute biothérapie, la survenue d'une infection sous traitement par tocilizumab impose la suspension de ce dernier, l'évaluation de la sévérité de l'infection, les prélèvements microbiologiques chaque fois que possible et, sans en attendre les résultats, la mise en route rapide d'un traitement anti-infectieux, en surveillant et évaluant son efficacité.

Une vigilance particulière est à apporter au risque infectieux sous tocilizumab car l'inhibition de l'IL-6, peut atténuer les signes et symptômes de l'inflammation aiguë associée à l'infection : la température, la leucocytose, les taux de CRP.

Au moindre doute, l'administration de tocilizumab doit être interrompue jusqu'à l'élimination du diagnostic d'infection, ou à son contrôle et à sa guérison si celle-ci n'est pas sévère. En cas d'infection sévère, le tocilizumab est contre-indiqué.

A la suite d'un épisode infectieux sévère, le tocilizumab ne sera repris qu'après guérison complète, et vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux après au moins 8 jours d'arrêt du traitement anti-infectieux.

La reprise du traitement se fera sous étroite surveillance. La réapparition rapide de la symptomatologie infectieuse posant alors la question de l'arrêt définitif du traitement

#### 5-4 : Abatacept (Orencia):

##### a- Le rôle de la voie de costimulation B7-CD28 dans les défenses anti-infectieuses :

La réponse cellulaire T anti-infectieuse est un processus complexe au cours duquel les cytokines et les molécules de costimulation sont à l'origine de signaux qui régulent l'immunité adaptative. En prévenant l'activation des cellules T, via la voie de costimulation B7-CD28, l'abatacept est susceptible d'inhiber la réponse cellulaire T anti infectieuse.

Différents modèles d'infection ont démontré l'importance de cette voie de costimulation dans l'immunité antivirale, notamment vis-à-vis des infections à Herpès simplex virus et à Influenza virus [46].

La voie de costimulation B7-CD28 joue aussi un rôle important dans l'immunité antiparasitaire, notamment vis-à-vis des infections à *Toxoplasma gondii* et à *Leishmania major*, dans l'immunité antifongique, notamment vis-à-vis des infections à *Pneumocystis carinii* [47] ; ainsi que dans l'immunité antibactérienne, vis-à-vis de certains agents intracellulaires, tels que *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* et *Chlamydia trachomatis* [48].

Cependant, dans des modèles murins, un traitement par abatacept ou par CTLA-4 Ig murin n'a pas affecté la capacité des souris à survivre à une infection chronique par *Mycobacterium tuberculosis* [49], à une infection latente par *Mycobacterium tuberculosis*, ou à une infection aiguë par cytomégalovirus ou *Pneumocystis carinii*. Par contre, un tel traitement a diminué la capacité de survie des souris à une infection aiguë par Herpès simplex virus [50].

b- Le risque d'infections bactériennes et virales sous abatacept :

Les données de tolérance concernant 1955 sujets exposés à l'abatacept dans le cadre des 5 principales études contrôlées du programme de développement clinique de l'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde font état d'une plus grande fréquence des événements indésirables de nature infectieuse dans les groupes abatacept que dans les groupes placebo (54,1% vs 48,7%).

Les infections les plus fréquentes ont concerné les voies aériennes supérieures avec des nasopharyngites (11,6% vs 9,1%) et des rhinites (2,7% vs 1,7%) et les voies urinaires (5,9% vs 4,7%). La fréquence des infections à Herpès simplex virus (2% vs 1%) s'est avérée augmentée. Le risque infectieux s'est révélé plus élevé chez les sujets âgés [51].

Ces données rapportent une plus grande fréquence des événements graves de nature infectieuse dans les groupes abatacept que dans les groupes placebo (3% vs 1,9%). Les infections graves les plus fréquentes ont concerné l'appareil respiratoire :

pneumonies (0,5% dans les 2 groupes), bronchites (0,2% vs 0%), bronchopneumonies (0,1% vs 0%), sinusites (0,1% vs 0%) ; l'appareil uro-génital : infections des voies urinaires (0,2% vs 0,1%), pyélonéphrites aiguës (0,2% vs 0%) ; la peau : cellulites infectieuses (0,3% vs 0,2%), surinfections d'ulcères cutanés (0,1% vs 0%) et abcès sous cutanés (0,1% vs 0%) ; l'appareil digestif : diverticulites (0,2% vs 0,1%) [52].

## II- La fréquence des infections au cours de la PR dans la littérature :

Le risque de survenue d'infection chez les patients atteints de PR est important par rapport à la population générale. Dans une étude rétrospective cas-témoin portant sur 609 patients atteints de PR entre 1955 et 1994, le risque d'infection était significativement élevé chez les patients porteurs de PR par rapport aux témoins (19.64/100 infection par année comparé à 12.87/100 chez les témoins). L'incidence des infections sévères était de 9.57/100 patients/an chez les patients PR par rapport à 5.09/100 patients/an chez les patients non PR. Ce risque portait sur tous les types d'infection bénigne ou grave.

Ces patients ont deux fois le risque de développer une atteinte infectieuse au cours de l'évolution de leur maladie.

Le taux de mortalité est augmenté chez les patients qui souffrent de PR, il est dû en grande partie aux complications infectieuses.

Les infections qui surviennent au cours de la PR sont dominées par les infections broncho-pulmonaires, uro-génitales, cutanées et ostéoarticulaires en particulier les arthrites septiques [53].

### III- Facteurs prédictifs d'infection au cours de la PR : données de la littérature [53]

Dans la littérature, certains facteurs peuvent prédire la survenue de l'infection au cours de la PR, incluant :

- L'âge avancé,
- Le sexe masculin
- Les comorbidités des patients (pneumopathie chronique, leucopénie, diabète, tabagisme et éthylisme)
- Une polyarthrite rhumatoïde sévère (un facteur rhumatoïde élevé, des nodules rhumatoïdes)
- Des manifestations extra-articulaires : le syndrome de Felty avec neutropénie, le poumon rhumatoïde
- Une polyarthrite rhumatoïde active avec une Vs et une CRP élevée
- Le recours à la chirurgie articulaire
- L'immobilisation
- Un traitement par corticothérapie
- DMARDS : résultats controversés

# ETUDE PRATIQUE

# Patients et Méthodes :

## I- Patients :

Etude rétrospective étalée sur 5 ans, incluant tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, entre 2007 et 2011 au service de Rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

### Critères d'inclusion :

Tous les cas de polyarthrite rhumatoïde établis soit une PR ancienne donc diagnostiquée selon les critères de l'ACR 1987 ou récente et donc diagnostiquée selon les critères ACR EULAR 2009.

## II- Méthodes :

### 1. Données recueillies à l'inclusion :

Pour le recueil des données, nous avons rempli une fiche d'exploitation qui vise à préciser les aspects sociodémographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de chaque malade admis pour une polyarthrite rhumatoïde, en se basant sur des signes fonctionnels à l'interrogatoire et des signes physiques à l'examen clinique, ainsi qu'aux données biologiques et radiologiques.

### 2. Données sociodémographiques :

Ces données concernent l'âge, le sexe, les comorbidités (diabète, tabagisme, chirurgie, autre...)

### 3. Données cliniques :

La durée de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde

L'activité de la PR évaluée par le DAS28 (IA, IS, EVA, VS)

Les manifestations extra-articulaires : nodule rhumatoïde, atteinte pulmonaire, neurologique, rénale, cardiovasculaire, hématologique...

### 4. Données Paracliniques:

Le bilan inflammatoire : Vs et CRP

Le bilan immunologique : FR, ACPA

### 5. Donnée Thérapeutiques:

Corticothérapie : dose, durée

Traitement de fond : type, dose et durée

Traitement de fond classique : DMARDS : MTX, SZP, Leflunomide

Traitement biologique : Rituximab, anti TNF $\alpha$ , Ro actemera...

### 6. Confirmation de l'infection:

Une sérologie positive

Une culture positive

Une image radiologique évocatrice

## 7- Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur Excel. Après la validation, l'analyse statistique a été faite en utilisant le logiciel d'analyse statistique Epi Info 3.4 en deux étapes :

- La première étape consistant en une description globale de la population étudiée et des différentes données recueillies.
- La deuxième étape : une analyse bi variée.
- On a utilisé le test de Student pour les variables quantitatives et le Chi 2 pour les variables qualitatives.
- $p < 0,05$  a été considéré comme significatif.
- La troisième étape; une analyse multi variée afin de déterminer les facteurs prédictifs d'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.

### III- Résultats :

#### A- Etude descriptive de la population étudiée :

##### 1 : Sociodémographiques

Dans notre étude, on a inclus 164 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

##### 1-1- Age

##### a- Age moyen des patients atteints de PR

L'âge moyen de nos patients était de 47.9 ans avec un écart type de 11.9 ans et un étendu de [20, 80 ans]

##### b- Age moyen des patients PR atteints d'infection

L'âge moyen des patients PR atteints d'infection était de 50.8 ans avec un écart type de 11 ans et un étendu de [28, 71 ans].

##### c- Age moyen des patients PR non atteints d'infection :

L'âge moyen des patients PR non atteints d'infection était de 46.9 ans avec un écart type de 12 ans et un étendu de [20, 80 ans]

## 1-2- Le sexe :

Dans notre série 83.5 % des patients étaient de sexe féminin, alors que les hommes ne représentaient que 16.5 % des cas.

Le sexe Ratio était de avec 5 F/H, (137 femmes pour 27 hommes).

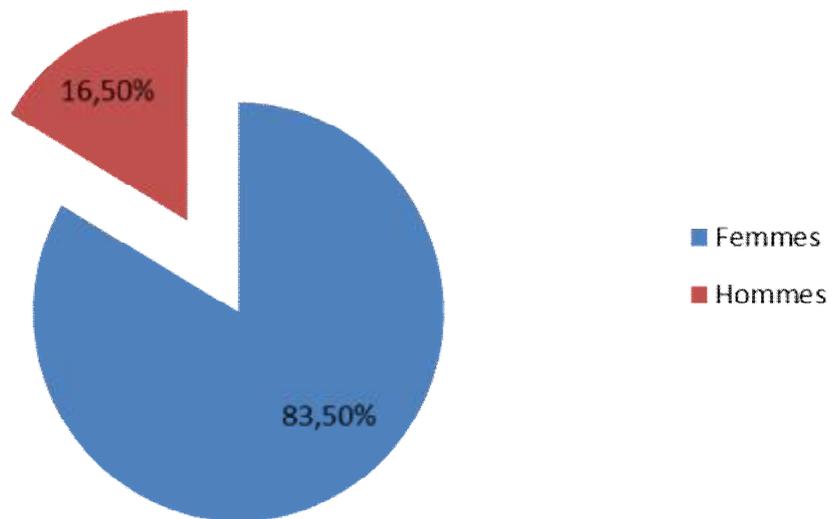


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

### 1-3- Antécédents des patients :

Dans notre population, 113 patients (68.9 %) n'avaient aucun antécédent pathologique notable, 20 patients (12,2 %) étaient diabétiques, 6 patients étaient tabagiques chroniques, 5 patients hypertendus, 5 avaient une cardiopathie ischémique, 3 patients (1.8 %) avaient une pathologie pulmonaire chronique type broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

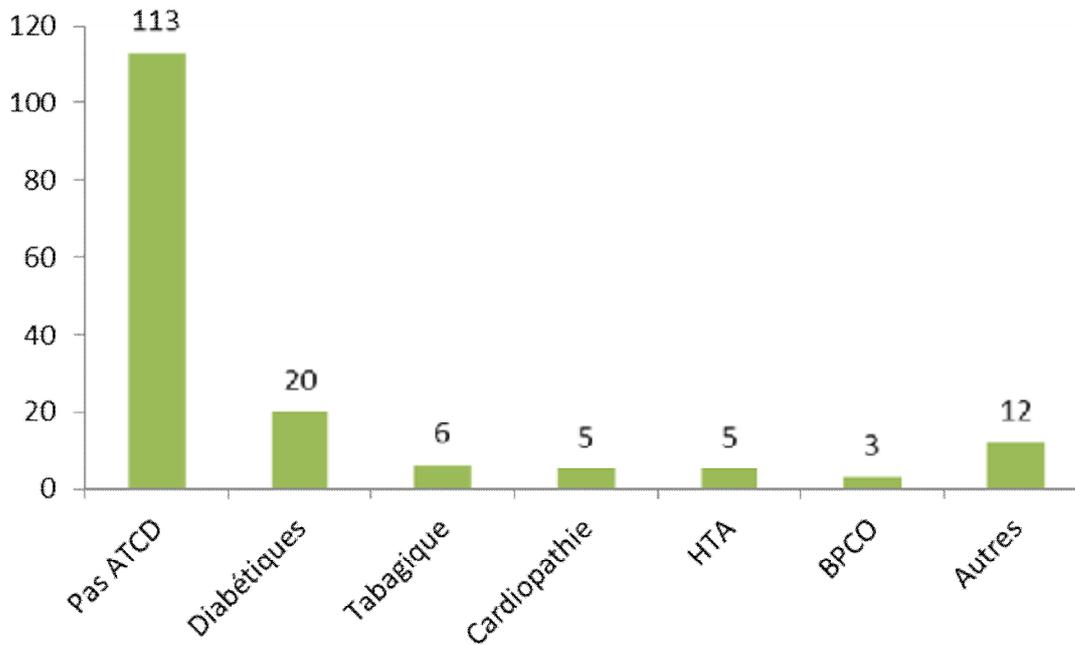


Figure 2 : Les principaux antécédents pathologiques chez nos patients

### 2- Cliniques :

#### 2-1 Durée d'évolution de la PR :

La durée moyenne d'évolution de la PR était de 8 ans avec un écart type de 7 ans et un étendu de [1, 30 ans].

Dans notre série, 47.6 % des patients avaient une durée d'évolution de PR entre 1 et 5 ans, 26.2 % des patients avaient une durée entre 6 et 10 ans et 26.2 % des patients avaient une durée d'évolution de leur polyarthrite rhumatoïde qui dépassait 10 ans.

Tableau 1 : Répartition des patients selon la durée de la PR

Durée de la PR	Nombre de patients	%
1-5	78	47.6
6-10	43	26.2
>10	43	26.2

2-2 Activité de la PR :

L'activité moyenne de la polyarthrite rhumatoïde (exprimée en DAS 28) chez nos patients était 5.4 avec un écart type de 1.5 et un étendu de [1- 9.1].

Dans notre étude, seulement 11 patients étaient en rémission avec un DAS 28 < 2.6, sept patients avaient une activité minime, 47 patients étaient en activité moyenne et 99 patients étaient en activité forte avec un DAS 28 > 5.2.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'activité de leur PR

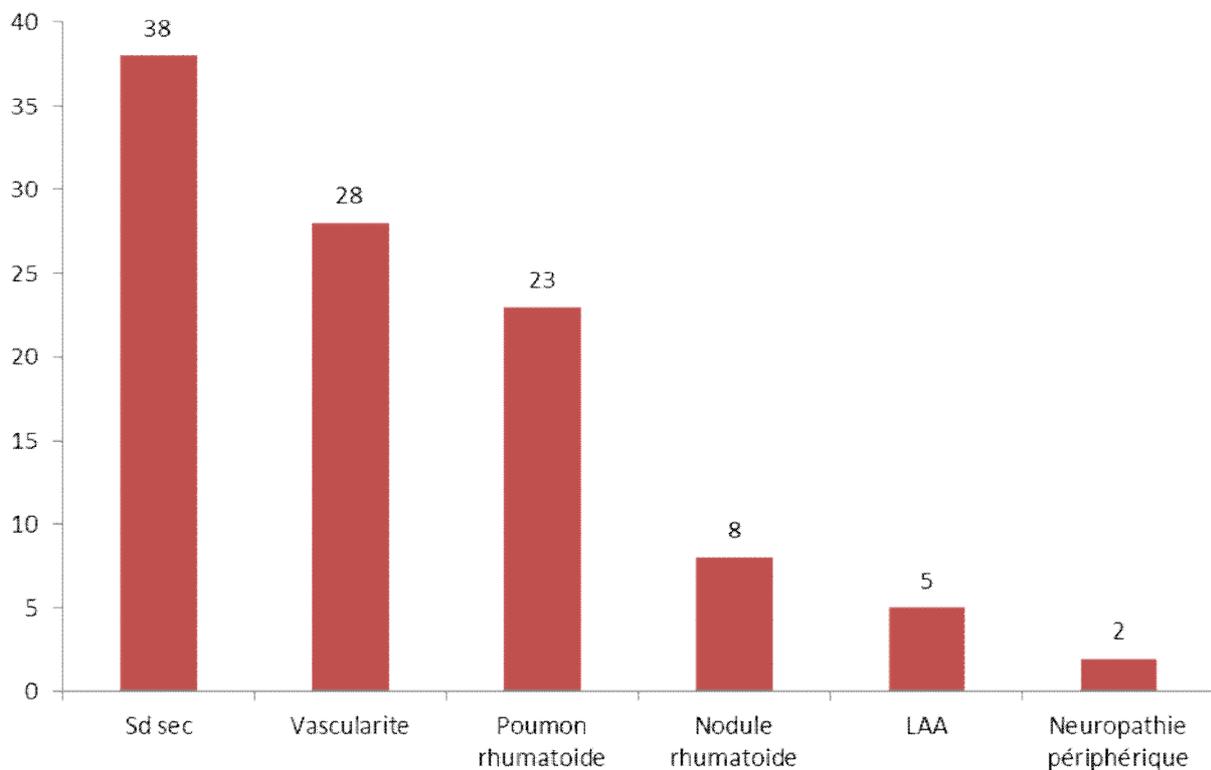
Activité de la PR	Nombre de patients	%
Rémission	11	6.7
Minime	7	4.3
Moyenne	47	28.7
Sévère	99	60.3

2-3 Manifestations extra articulaires :

Dans notre étude, 8 patients avaient des nodules rhumatoïdes cutanés situés sur la face d'extension des membres : doigts, avant-bras, et coudes. 28 patients avaient une atteinte cardiovasculaire au cours de de l'évolution de leur PR à type d'hypertension artérielle, de cardiopathie ischémique. On a noté un seul cas de

vascularite rhumatoïde cutanée avec un ulcère de jambe. 46 patients ont développé une anémie inflammatoire qui s'est corrigée après un traitement de fond bien conduit. 23 patients ont une atteinte pulmonaire secondaire à leur polyarthrite rhumatoïde, connu sous le nom du poumon rhumatoïde. 38 patients avaient un syndrome sec, dont 7 souffraient un goujerot sjogren confirmé. 7 patients avaient des manifestations neurologiques à type de luxation atloïdo axoïdienne chez 5 patients, un syndrome de canal carpien chez un patient et une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice au niveau des membres inférieurs dans un cas. Par ailleurs nous n'avons pas noté d'atteinte rénale ou d'amylose secondaire à une PR chez nos patients.

La mesure de la densité minérale osseuse n'a été effectuée que chez 48 patients, montrant une ostéoporose chez 37 cas.



**Figure 3 : La répartition des manifestations extra- articulaires de la PR chez nos patients**

### 3- Paracliniques :

#### 3-1 Bilan inflammatoire :

##### a- La vitesse de sédimentation (Vs) :

La moyenne de la vitesse de sédimentation (Vs) chez nos patients était de 51.6 mm la première heure, avec un écart type de 32.2 et un étendu de [2. 136].

##### b- La CRP :

La moyenne de la CRP chez nos patients était de 37.3 mg/l avec un écart type de 52.3 et un étendu de [1. 350].

#### 3-2 Bilan immunologique :

##### a- Le facteur rhumatoïde (FR) :

La moyenne du facteur rhumatoïde chez nos patients était de 124.6 avec un écart type de 133 et un étendu de [2.860].

Dans notre série 115 patients soit 70 % étaient séropositif pour le facteur rhumatoïde, alors que 49 patients soit 30 % étaient séronégatifs.

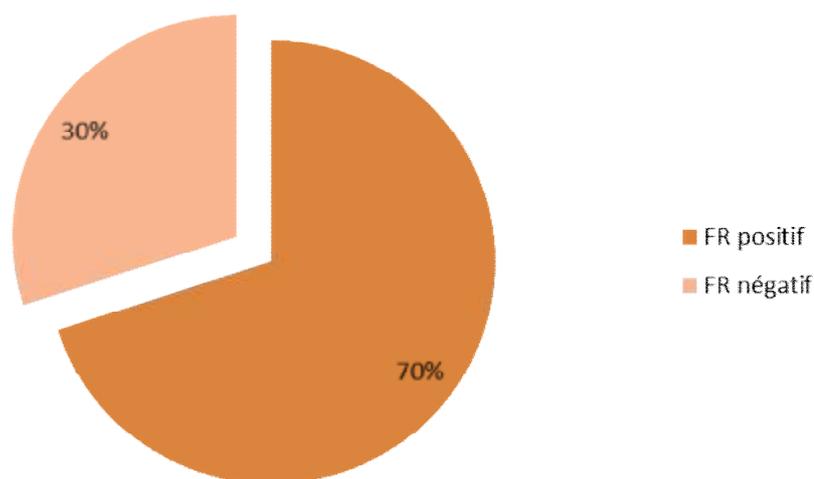


Figure 4 : Répartition des patients selon la positivité du facteur rhumatoïde

b- Anti CCP (ACPA) :

Dans notre série, seulement 127 de nos patients avaient bénéficié d'un dosage d'anticorps anti CCP (ACPA), 110 de nos patients avaient des ACPA positifs, alors que 17 des patients avaient des ACPA négatifs.

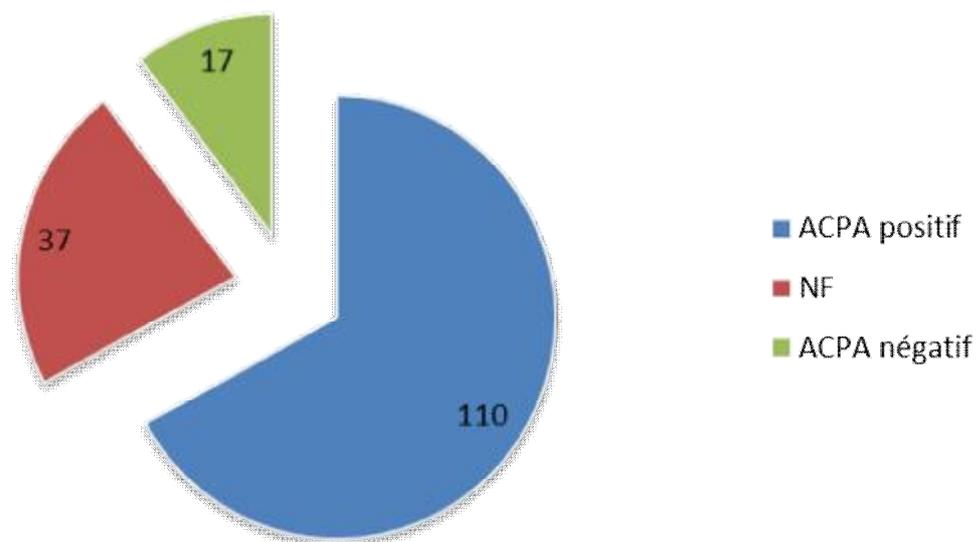


Figure 5 : Répartition des patients selon la positivité des ACPA

#### 4 Thérapeutiques :

##### 4-1 Corticothérapie :

Dans notre série, 127 patients (soit 77.4 %) avaient reçu une corticothérapie à long cours, alors que 37 (soit 22.6 %) n'ont jamais reçu de corticoïdes.



Figure 6 : Répartition des patients selon la prise de corticothérapie

##### a- Dose de corticoïdes :

La dose moyenne de corticothérapie prise chez nos patients était de 10.5 mg /jour, avec un écart type de 4.85 mg et un étendu de [5. 20].

Parmi les patients qui ont reçu la corticothérapie, 91 (soit 71.65 %) avaient une dose qui dépassait 7.5 mg/jour, alors que 36 (soit 28.35 %) avaient une dose inférieure à 7.5 mg/j.

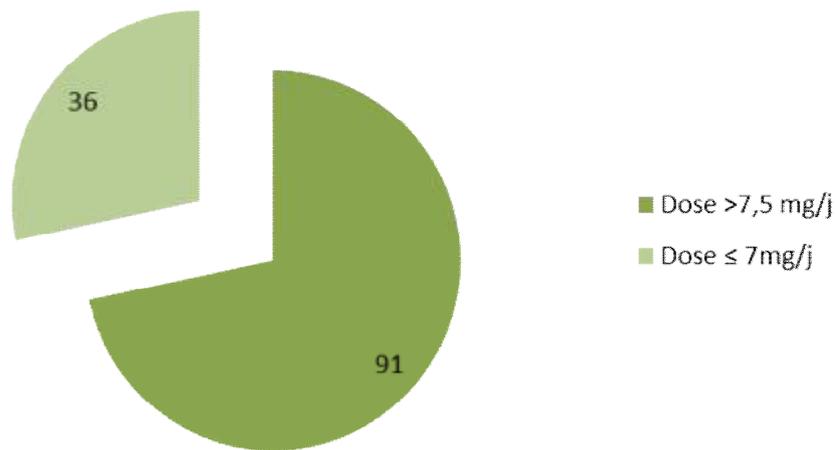


Figure 7 : Répartition des patients selon la dose de corticoïdes

b- Durée de prise de corticoïdes :

La durée moyenne de prise de corticoïdes était de 4 ans avec un étendu de [1. 25 ans].

Dans notre population, 86 patients (soit 67.7 %) avaient une durée d'exposition aux corticoïdes < 5 ans, alors que 41 patients (soit 32.3 %) ont eu une durée de corticothérapie ≥ 5 ans.

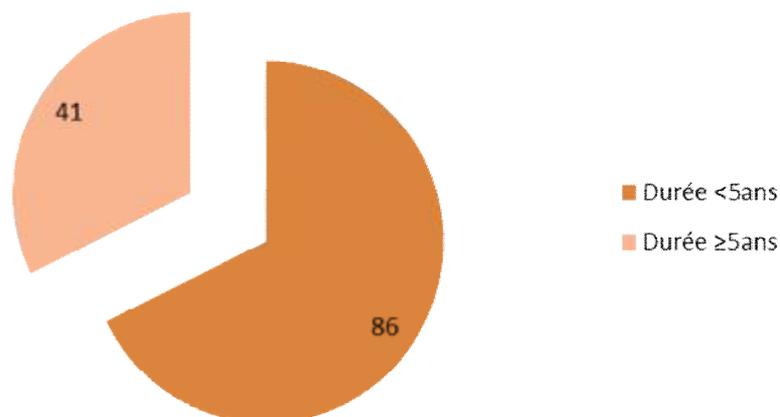


Figure 8: Répartition des patients selon la durée de corticoïdes

#### 4-2 Traitement de Fond :

Dans notre population, 156 patients ont reçu un traitement de fond, sauf 8 patients qui avaient une contre-indication à l'un des traitements de fond.

##### a- DMARDS :

Dans notre population, 147 patients ont reçu un traitement de fond à base de méthotrexate, en monothérapie chez 143 patients, associé à la salazopyrin chez 2 patients, associé à l'anti paludéen de synthèse chez 1 patient qui présente une nodulose rhumatoïde et associé à la salazopyrin et à la nivaquine chez un patient.

Sept patients ont reçu comme traitement de fond la salazopyrin seul 2 g/ jour et 2 ont reçu le leflunomide seul 20 mg/ jour.

Tableau 3: Différents traitements de fond type DMARDS utilisées chez nos patients

Médication	n des patients	%
Méthotrexate (MTX)	143	91.6
Salazopyrin	7	4.4
Leflunomide	2	1.2
MTX + SZP	2	1.2
MTX + nivaquine	1	0.6
MTX + SZP + nivaquine	1	0.6

#### a-1 Traitement par le méthotrexate :

La dose moyenne du méthotrexate chez nos patients était de 15.2 mg/semaine, avec un écart type de 3.4 et un étendu de [7.5, 25mg].

La durée moyenne de prise du méthotrexate chez nos patients était 2 ans avec un écart type de 1.4 et un étendu de [1- 7 ans].

#### b- Biothérapies :

Dans notre étude, 25 patients recevaient du Rituximab (Mabthera), 21 patients en association avec le méthotrexate et 4 patients en monothérapie seul.

Il y avait 8 patients qui ont été traités par tocilizumab (Roactemera).

#### 5- Les infections au cours de la PR :

##### 5-1 La fréquence des infections dans la PR :

Dans notre étude la fréquence des infections au cours de la polyarthrite rhumatoïde était de 26.2 % soit 43 cas pour tout type d'infection confondu.

##### 5-2 Les types d'infection au cours de la PR :

Dans notre population, nous avons 22 cas d'infection urogénitale, 11 cas d'infection pulmonaire dont 2 cas de tuberculose pulmonaire et un cas d'infection par H1N1, 4 cas d'infection ostéo-articulaire type arthrite septique, 3 cas d'infection virale B, et 3 cas d'infection cutanée.

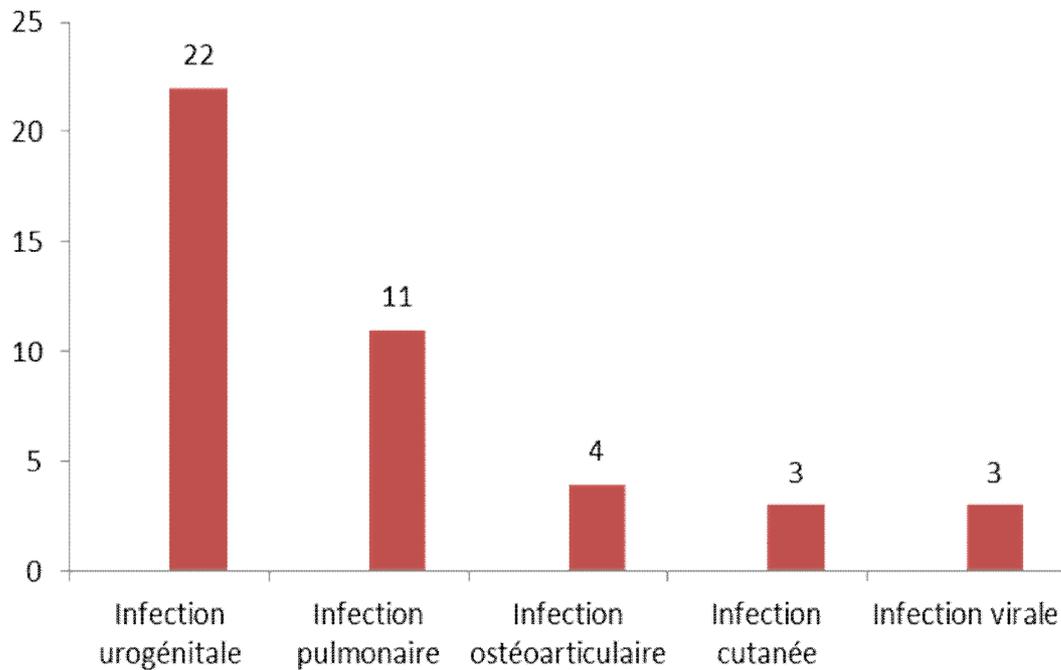


Figure 9 : Les différents types d'infection retrouvée dans notre série

## B- Etude analytique : Etude des facteurs prédictifs d'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde

### 1- Analyse bi variée :

Cette analyse bi variée consiste à comparer tous les paramètres recueillis entre le groupe atteint d'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde et le groupe non atteint d'infection afin de déterminer les facteurs prédictifs d'infection au cours de l'évolution d'une PR.

### 1-1 Analyse des paramètres sociodémographiques :

Variable	Patients atteint d'infection	Patients non atteint d'infection	P
Age moyen	51 ans	47 ans	0,05
Sexe féminin	26.3	73.7	<u>NS</u>
Sexe masculin	25.9	74.1	<u>NS</u>

La fréquence de l'atteinte infectieuse augmente avec l'âge, ainsi, l'âge moyen de la population ayant développé une infection était de 51 ans, alors qu'il était de 47 ans chez la population non atteinte d'infection, cette association était statistiquement significative (p= 0.05).

Dans notre étude le sexe masculin n'était pas associé à un risque de survenue d'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

### 1-2 Analyse des paramètres cliniques :

Variable	Patients atteint d'infection	Patients non atteint d'infection	P
Diabète	20 %	80 %	0,35
Comorbidités	25.5 %	74.5 %	0.52
Manifestations extra articulaires	35.7 %	64.3 %	<u>0,03</u>
Recours à la chirurgie	40 %	60 %	0,39
Durée de la PR (ans)	9.6(8) %	7.7(6) %	0,08

Dans notre étude, la présence de comorbidités, notamment le diabète n'était pas associé à un risque de survenue d'infection chez notre population, de même que l'antécédent d'une chirurgie surtout prothétique.

Les patients porteurs de PR atteint d'infection, avaient plus de manifestations extra articulaires par rapport à la population non infectée, et donc la présence de manifestations extra articulaire augmentaient le risque de survenue d'infection chez les patients PR ( $p=0.03$ ).

La durée moyenne d'évolution de PR était plus importante chez nos patients ayant une infection (9.6 ans) par rapport aux patients sans infection (7.7 ans), mais cette association n'était pas statistiquement significative ( $p=0.08$ ).

### 1-3 Analyse de paramètres biologiques :

#### a- Bilan inflammatoire :

Variable	Patients atteint d'infection	Patients non atteint d'infection	P
Vs moyenne (mm/h)	60	59	<u>0.05</u>
CRP moyenne (mg/l)	60	30	<u>0.007</u>

Les patients qui ont développé une complication infectieuse avaient un syndrome inflammatoire très important, la VS moyenne était de 60 mm la première heure et la valeur de la CRP moyenne était de 60 mg/l, ces deux paramètres étaient associés à la survenue d'infection avec un p de 0.05 et 0.007 respectivement.

b- Bilan immunologique :

Variable	Patients atteint d'infection	Patients non atteint d'infection	P
FR -	16.3 %	83.7 %	NS
FR +	81.4 %	18.6 %	<u>0.04</u>
ACPA -	17.6 %	82.4 %	<u>NS</u>
ACPA +	30.9 %	69.1 %	<u>NS</u>

Dans notre travail, la survenue d'une infection était associée à la présence d'un facteur rhumatoïde positif, cette association était statistiquement significative (p=0.04).

La présence d'un anti CCP positif n'était pas un facteur prédictif d'infection au cours de la PR chez nos patients.

c- Activité de la PR : DAS28 :

Variable	Patients atteint d'infection	Patients non atteint d'infection	P
DAS28	6	5.2	<u>0.006</u>

Les patients PR infectés avaient une maladie très active avec un DAS28 moyen de 6 et cette association étaient statistiquement significative.

#### 1-4 Analyse de paramètres thérapeutiques :

Variable	Patients atteint d'infection	Patients non atteint	P
Durée moyenne de corticothérapie (an)	4.7	3.7	NS
Dose moyenne de corticothérapie	11.8 mg/j	10 mg/j	0.06
Durée moyenne de MTX (ans)	2	1.9	NS
Dose moyenne de MTX (mg/sem)	14.9	15.3	NS
Rituximab	9.3 %	90.7 %	NS
Tocilizumab	0	100 %	NS

Dans notre travail, les patients porteur de PR ayant développé une infection avaient une durée d'exposition aux corticoïdes (4.7 ans) supérieure à celle des patients non atteint d'infection (3.7 ans), ainsi qu'une dose plus importante dans le groupe ayant une infection (11.8 mg/j) que dans le groupe n'ayant pas d'infection (10 mg/j), mais ces deux associations n'étaient pas statistiquement significatives.

Les patients du groupe ayant une infection avaient reçu une dose du méthotrexate (14.9mg/semaine) inférieure à celle prise par les patients non atteint d'infection (15.3mg/semaine) (p=NS).

Dans cette étude seulement 4 patients traités par Rituximab ont développé une infection, mais l'association n'était pas statistiquement significative (p= NS) et tous ces patients étaient sous Rituximab et MTX.

Aucun cas d'infection sous Ro actemera.

### 1-5 Analyse de chaque type d'infection retrouvé :

L'analyse de chaque type d'infection et la détermination des associations entre les facteurs étudiés précédemment et chaque type d'infection, n'était pas possible vue le nombre réduit des patients touchés par chaque type d'infection.

### 2- Analyse multi variée :

<u>Paramètre</u>	<u>Odd ratio</u>	<u>Intervalle de confiance IC= 95%</u>	<u>p</u>
Age	1.5	1.0-1.11	<u>0.02</u>
Sexe H/F	0.4	0.06-2.3	0.3
Comorbidités	1.7	0.4-8	0.45
Diabète	0.5	0.07-3	0.45
Manifestations extra articulaires	0.4	0.1-1.5	0.18
VS	0.99	0.97-1.01	0.8
CRP	1.01	1.0-1.02	<u>0.04</u>
Durée de PR	0.95	0.8-1	0.28
FR +	1.07	0.3-3.5	0.9
Durée de CO	1.1	0.9-1.2	0.16
Dose de CO $\geq$ 7.5mg/j	9	1.2-66.5	<u>0.03</u>
Dose MTX	0.4	0.009-18	0.65

En analyse multi variée, 3 facteurs qui sortaient comme prédictifs de survenue d'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé, la dose de corticoïde que les patients ont reçu et un syndrome inflammatoire important notamment la CRP.

Les patients dont l'âge est avancé et avec une CRP élevée avaient 1.5 fois le risque de développer une complication infectieuse.

Les patients ayant reçu une corticothérapie  $\geq 7.5$  mg/j avaient 9 fois le risque de développer une infection au cours de l'évolution de leur polyarthrite rhumatoïde.

# Discussion

## 1- La fréquence des infections au cours de la PR

La fréquence des infections retrouvée dans notre étude était de 26.6 %, c'est une fréquence moyenne et intermédiaire qui se situe entre la fréquence retrouvée dans la série de Kuipers et al [54] qui est de 23 % et celle de la série de Michele [6] et al qui est de 64 %.

En ce comparant avec une étude nationale, la série de l'hôpital Ayachi [55], les infections dans notre population reste de loin plus fréquentes, mais dans cette étude, l'équipe de l'hôpital Ayachi s'est intéressée aux infections sévères nécessitant une hospitalisation et cette fréquence était de 6.6 %.

Série (Référence)	Nombre de patients	Prévalence des infections %
Kuipers (Netherlands1988)	448	23
Michele (Minnesota 2002)	609	64
Faiq – Hassouni.N (Ayachi 2003)	484	6,6
Notre série (Fès 2011)	164	26,2

Le travail de Michele et al avait montré que les patients souffrant de PR avaient 2 fois le risque de développer une infection objectivée, qu'elle soit bénigne ou grave et donc nécessitant une hospitalisation.

Les infections qui surviennent au cours de la PR sont dominées par les infections broncho-pulmonaires, uro-génitales, cutanées et ostéoarticulaires en particulier les arthrites septiques.

Dans une étude récente, l'incidence des infections ayant recours à l'hospitalisation chez les patients souffrant de PR, était de 32.2 % pour les infections pulmonaires, 24.1 % pour les infections cutanées et 17.8 % pour les infections ostéoarticulaires [56].

La fréquence accrue des infections est expliquée d'une part par les désordres immunologiques et inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde elle-même.

L'expression auto-immune de la maladie est supposée augmenter la sensibilité du patient aux infections via la présence de lymphocytes B anormales et de lymphocytes T déficientes et altérées, celui-ci devient fragile et perd sa résistance face aux différents agents microbiens. Quelques études ont déjà montré que le risque de mortalité lié aux infections était augmenté dans la PR par rapport aux patients non atteints de PR [2], et d'autre part au mécanisme d'action des médicaments destinées à moduler ou supprimer le système immunitaire.

## 2- Les facteurs prédictifs d'infection au cours de la PR :

### 2-1 Caractéristiques socio- démographiques :

#### L'Age :

Dans notre série l'âge moyen de nos patients atteints de PR était de 48 ans, il se situe dans la tranche d'âge de survenue d'une polyarthrite rhumatoïde dans la population marocaine qui est entre 35 et 55 ans (10 ans plutôt par rapport aux autres populations). L'âge moyen des patients atteints d'infection était de 50.8 ans.

Dans notre travail, l'âge avancé était un facteur associé à la survenue d'infection au cours de la PR ( $p= 0,02$ ). Nos patients avaient 1.5 fois le risque de développer une complication infectieuse au cours de l'évolution de leur maladie.

## 2-2 Caractéristiques cliniques :

### a- Activité et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde :

Les patients atteints de PR et qui ont développé une complication infectieuse avaient une PR dans sa forme polyarticulaire, une forte activité de leur maladie avec une VS moyenne de 60 mm, une CRP moyenne de 60 mg/l et un DAS28 moyen de 6, et une valeur du facteur rhumatoïde positif très augmenté, confirmant que l'inflammation chronique liée à la maladie elle-même prédispose à l'infection.

En analyse bi variée, une forte activité de la PR prédisposait à l'infection, ainsi, les patients atteints de PR infectés avait une maladie très active avec un DAS28 moyen de 6 et cette association étaient statistiquement significative ( $p= 0.006$ ).

Dans notre étude, seule la CRP était retenue, en analyse bi variée et multivariée, comme facteur prédictif d'infection, avec un OR ajusté=1.01 [95 % : 1,0- 1.02] ( $p= 0,04$ ).

### b- Manifestations extra articulaires :

La présence de manifestations extra articulaires est un facteur de sévérité connu de la PR, elles compliquent généralement des PR anciennes avec un facteur rhumatoïde très élevé. Certaines manifestation peut être à elle-même un facteur de risque d'infection, comme la dilatation de bronches qui prédispose aux infections pulmonaires et les vascularites rhumatoïdes cutanées qui prédisposent aux infections cutanées.

Les patients de notre étude qui ont développé une infection avaient des manifestations systémiques extra articulaires, notamment un poumon rhumatoïde ou une vascularite rhumatoïde. Cette association était statistiquement significative en analyse bi variée ( $p=0.03$ ), mais en ajustant sur les facteurs confondants, par régression logistique, la présence de manifestations extra articulaires chez nos patients n'était pas prédictive de la survenue d'infection au cours de la PR.

### 2-3 Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde :

La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a connu de profonds changements au cours de ces dernières années. Ces changements sont dus à la mise à disposition d'outils médicamenteux plus performants et à la démonstration scientifique de nouveaux concepts, mais au prix des complications secondaires aux différents traitements surtout les complications infectieuses.

#### a- Le traitement par corticoïdes :

Il est admis que la corticothérapie utilisée comme traitement symptomatique de la PR est de facteur de risque d'infection. Dans notre étude une dose de corticothérapie  $\geq 7.5$  mg/j était associée à un risque de survenue d'infection au cours de la PR.

Les patients ayant reçu une corticothérapie avaient 9 fois le risque de développer une infection (OR ajusté=9) [95 % : 1,2- 66.5] ( $p= 0,03$ ). D'où l'intérêt de prescrire une corticothérapie à dose minimale efficace pour une courte durée et introduire un traitement de fond le plus rapidement possible qui permettra de contrôler la maladie et induire une rémission le plus précocement possible avec moins de complications notamment infectieuses.

#### b- Le traitement par méthotrexate (MTX) :

Le MTX fait partie des traitements de fond classique (DMARDS). La fréquence exacte des complications infectieuses liées au MTX est difficile à affirmer.

Cependant elle est augmentée, variant de 4,6 à 11,6 %. Certaines infections virales et notamment l'infection par le virus zona est particulièrement fréquente. On observe aussi des infections banales mais également à germes opportunistes. Des résultats contradictoires ont été publiés à propos du risque infectieux postopératoire éventuellement induit par le MTX en chirurgie orthopédique. L'expérience montre qu'il ne semble pas nécessaire d'interrompre le MTX lorsqu'un geste de chirurgie orthopédique est programmé. Par contre, s'il s'agit d'une chirurgie septique, le MTX doit être interrompu au moins une dizaine de jours avant.

#### Recommandations en cas d'infection sous traitement par MTX [57]:

- Il est recommandé de continuer le traitement par MTX chez les patients avec des infections banales comme les infections virales ne nécessitant pas une antibiothérapie et chez les patients en période péri opératoire.
- Chez les patients avec une infection de sévérité modérée nécessitant une antibiothérapie, il est recommandé d'arrêter le MTX durant la cure par antibiotique et de le reprendre après la guérison complète de l'infection.
- Pour les infections sévères nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie par voie veineuse, le MTX doit être arrêté jusqu'à guérison complète, apyrexie totale et régression des marqueurs inflammatoires.
- Chez les patients qui ont un risque de réactiver leur virus VZV, il faut doser leur IgG anti VZV, si c'est positif, il faut continuer le traitement par MTX, si négatif, on peut continuer le MTX mais si le patient a un contact avec le VZV, il doit recevoir

à j7 de son contact soit des Ig anti VZV ou une cure d'Aciclovir 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours.

- Pour les patients infectés par le VZV, le traitement par Aciclovir, voie orale doit être débuté 72 heures après l'apparition des lésions cutanées et le MTX peut être continué.
- Si l'infection par VZV est très sévère touchant plus qu'un dermatome avec des signes systémiques, l'Aciclovir doit être donné par voie veineuse, le MTX doit être arrêté jusqu'à 5 à 10 jours après la guérison totale de l'infection virale.

Dans notre travail, ni la dose, ni la durée de traitement par MTX n'étaient pas associés à la survenue d'infection.

#### c- Le traitement par anti TNF $\alpha$

Dans notre série, aucun de nos patients n'a été traité par anti TNF $\alpha$ , parce que la société marocaine de rhumatologie recommande le rituximab en deuxième intention si PR active avec échec au MTX. Le traitement par anti TNF  $\alpha$  est introduit en troisième intention.

#### d- Le traitement par Rituximab :

Compte tenu du rôle du lymphocyte B dans les défenses anti-infectieuses par la synthèse des immunoglobulines, le blocage du lymphocyte B CD 20 via le rituximab, augmente le risque des infections à bactéries extra cellulaires notamment les bactéries encapsulées de la sphère ORL et pulmonaire.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les taux d'infections observés sous l'association rituximab-méthotrexate sont très voisins de ceux observés sous placebo-méthotrexate avec cependant une augmentation statistiquement non significative du taux d'infections sévères [38].

Dans les quelques études de cohorte disponibles, le taux d'infections ne semble pas augmenter avec le nombre de cures de rituximab chez les patients ayant fait l'objet de retraitements.

Dans notre travail, 25 patients ont reçu le rituximab, associé au MTX chez 21 patients, et en monothérapie chez 4 patients. Seulement 4 de ces patients ont développé une infection bénigne et tous ces patients étaient sous l'association rituximab et MTX. Mais l'association n'était pas statistiquement significative ( $p=NS$ ).

Il est judicieux d'appliquer les recommandations pour diminuer le risque d'infection chez les patients porteur de PR sous rituximab. Certains actes servent à chercher ou prévenir ce risque infectieux.

#### e- Traitement par Ro actemera [58]:

L'inhibition de l'IL-6 par le tocilizumab est donc susceptible d'interférer avec ces capacités de défense anti-bactérienne et de favoriser la survenue et la réactivation de pathologies infectieuses. Le rôle de l'IL-6 dans les défenses anti-mycobactériennes est probablement secondaire mais cette cytokine qui participe à l'activation des macrophages. Le taux d'infections, principalement d'infections graves, est stable, et est proche des chiffres observés avec les autres biothérapies. Dans notre étude aucun cas d'infection parmi les 8 patients traités par Ro actemera.

## Conclusion

Bien que peu fréquente dans notre série, l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde devra être systématiquement recherchée car elle peut être grave et augmenter la morbi-mortalité non seulement du fait des perturbations immunologiques inhérentes à cette maladie mais aussi du fait des médicaments immunosuppresseurs notamment les corticoïdes et les thérapeutiques de fond.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature en ce qui concerne l'augmentation de la fréquence des complications infectieuses au cours de la PR et qui sont favorisées par la corticothérapie en premier, l'âge avancé, et l'inflammation chronique reflétée par la valeur de la CRP.

A noter qu'aucun cas d'infection grave nécessitant une hospitalisation n'a été retrouvé chez les patients sous biothérapie (25 patients sous rituximab et 8 patients sous tocilizumab).

A travers cette étude un certain nombre de suggestions sont à proposer :

- 1- L'infection doit être systématiquement recherchée chez les patients porteurs de PR.
- 2- Il faut agir sur les facteurs prédictifs et déterminant la survenue d'infection au cours de la PR
- 3- Agir sur la poussée inflammatoire de la PR par un traitement symptomatique et un traitement de fond efficace.
- 4- Une bonne gestion de la corticothérapie: dose minima efficace, courte durée
- 5- Instaurer un traitement de fond efficace le plus rapidement possible
- 6- Surveillance rigoureuse stricte et rapprochée
- 7- Implantation de stratégie préventive

Vu le petit nombre de notre population étudiée, l'étude doit continuer et de façon prospective dans plusieurs centres hospitaliers et sur une large population de patients porteur de polyarthrite rhumatoïde afin d'avoir des résultats beaucoup plus représentatifs et plus significatifs.

# Résumé

## Introduction :

Les complications infectieuses sont les plus redoutables au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le but de notre étude est d'estimer sa fréquence et de déterminer les facteurs prédictifs d'infection chez ces patients afin de les prévenir.

## Méthodes:

Etude rétrospective incluant tous les cas de polyarthrite rhumatoïde établis recensés entre 2007 et 2011 au service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

## Résultats :

Nous avons inclu 164 patients atteints de PR, l'âge moyen de nos patients était de 47,9 ans, avec une nette prédominance féminine (137 F/27H).

La fréquence des infections au cours de la polyarthrite rhumatoïde dans notre série était de 26,2 %, dominées par les infections urogénitales (22 cas), pleuro pulmonaires (11 cas) dont 2 cas de tuberculose pulmonaire et un cas d'infection H1N1, 3 cas d'infections cutanées et 4 cas d'arthrite septiques.

Dans notre étude 127 (77.4 %) des patients étaient sous corticothérapie orale, 156 patients avaient reçu un traitement de fond, 147 patients étaient sous MTX, 25 patients étaient sous rituximab et 8 patients étaient sous tocilizumab.

Dans notre étude, les facteurs prédictifs de la survenue d'une infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde étaient l'âge avancé ( $p=0,02$ ), la présence d'un syndrome inflammatoire avec une CRP élevée ( $p= 0,04$ ) et une dose de corticothérapie  $\geq 7.5$  mg/j ( $p=0,03$ ).

#### Discussion :

L'infection au cours de la PR devra être systématiquement recherchée car elle peut augmenter la morbi-mortalité. Elle est due à l'inflammation chronique, aux désordres immunologiques et aux traitements immunosuppresseurs.

#### Conclusion :

Notre étude a mis en évidence certains facteurs qui peuvent prédire la survenue d'une infection au cours de la PR. En connaissant ces facteurs, il faut instaurer une surveillance particulière chez ces patients afin d'améliorer la qualité de leur prise en charge.

# Abstract

## Introduction:

Patients with rheumatoid arthritis have been shown to have an increased susceptibility to the development of infections. This study was undertaken to identify predictors of infections among patients with RA. Identification of such factors is the necessary first step in reducing the excess risk of infection in RA.

## MATERIELS:

Retrospective study including all patients with rheumatoid arthritis between 2007 and 2011 was conducted in the rheumatology department of Hassan II university hospital in Fez.

## Results:

We included 164 patients with rheumatoid arthritis patients, the mean age was 47.9 years, and we had 137 women and 27 men.

The frequency of infections in our patients was 26.2 %, dominated by urogenital infection (22 cases), pulmonary infection (11 cases), with 2 cases of tuberculosis and 1 case of H1N1 infection, 4 cases of septic arthritis and 3 cases of cutaneous infection.

In our study, 127 (77.4 %) of patients were treated by glucocorticoid therapy, 156 patients have received a DMARDS, 147 patients were treated by methotrexate, 25 patients by rituximab et 8 by ro actemera.

Increasing age, inflammatory markers especially CRP and use of corticosteroids at a dose  $\geq 7.5$  mg/j were predictors of infection in our patients.

#### Discussion:

Infection should be detected systematically in patients with rheumatoid arthritis. The exact causes of this increased risk are unknown, but may relate to immunologic disturbances associated with the disease or to the immunosuppressive effects of agents used in its treatment.

#### Conclusion:

We identified a number of predictors of infections in our population with RA. These results can be used to prospectively identify high-risk patients, who may benefit from closer followup and implementation of preventive strategies.

# ملخص

تعتبر المضاعفات التعفنفة الأكثر توقعا خلال داء التهاب المفاصل الرثفة. نهدف من خلال هذه الدراسة إلى تحديد ترددها و العوامل المرتبطة بها.

يتعلق الأمر بدراسة استرجاعفة تهف جميع حالات داء التهاب المفاصل الرثفة التي تم تسجيلها خلال الفترة الممتدة من سنة 2007 إلى سنة 2011 في مصلحة الأمراض الرثفة بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس.

لقد تم تسجيل 164 حالة داء التهاب المفاصل الرثفة, وكان متوسط عمر المرضى هو 47,9 سنة, مع ملاحظة هيمنة الجنس الأنثوي.

تردد التعفنات أثناء داء التهاب المفاصل الرثفة هو % 26,2 مع سيادة التعفنات البولية (22 حالة) ، الصدرفة (11 حالة) حيث تم تسجيل حالات سل رئوي ثم ثلاث حالات تعفنات جلدية فأربع حالات تعفن للمفاصل.

في هذه الدراسة تم تسجيل 147 مريضا تتم معالجتهم بالكورتكويدات و 156 مريضا يخضعون للعلاج الأساسي: 147 بالميتوتريكسات، 25 بالريتوكسيماب، و 8 بالتوسيليزيماب.

من خلال هذه الدراسة نلاحظ أن العوامل المحددة لخطر التعفن أثناء داء التهاب المفاصل الرثفة هي السن المتقدم، إرتفاع في بروتين الإلتهاب ثم جرعة الكورتكويدات تفوق 7,5 ملغ في اليوم.

نخلص إذن من خلال هذه الدراسة إلى وجوب البحث المبدئي على التعفنات أثناء داء التهاب المفاصل الرثفة. كما أن معرفتنا بالعوامل المديفة لها تدفعنا إلى مراقبة صارمة لهذه الشريحة من المرضى من أجل تحسين العلاج.

## Bibliographie

- 1- Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, et al.  
Survival prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis.  
Arthritis Rheum 1986;29:706-14.
- 2- Symmons DP, Jones MA, Scott DL, et al.  
Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well.  
J Rheumatol 1998;25:1072-7.
- 3- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al  
The mortality of rheumatoid arthritis.  
Arthritis Rheum 1994;37:481-94.
- 4- van Albada-Kuipers GA, Linthorst J, et al  
Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism  
Arthritis Rheum 1988;31:667-71.
- 5- Vandenbroucke JP, Kaaks R, Valkenburg HA, et al  
Frequency of infections among rheumatoid arthritis patients, before and after disease onset.  
Arthritis Rheum 1987;30:810-3.
- 6- Michele F. Doran, Cynthia S. Crowson, Gregory R. Pond, W et al  
Frequency of Infection in Patients With rheumatoid arthritis compared with controls.  
Arthritis and rheumatism, Vol. 46, No. 9, September 2002, pp 2287-2293

- 7- Stuck AE, Minder CE, Frey FJ  
Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids  
Rev Infect Dis 1989;11:954-63.
- 8- Kraan MC, de Koster BM, Elferink JG, Post WJ, Breedveld FC, Tak PP.  
Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind clinical trial in fifteen patients.  
Arthritis Rheum 2000;43:1488-95.
- 9- Coblyn JS  
Infections, drugs, and rheumatoid arthritis. What have we learned?  
J Rheumatol 2008;35:375-6.
- 10- van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW  
Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate.  
Ann Rheum, Dis 1994;53:224-8.
- 11- Bridges SL Jr, Lopez-Mendez A, Han KH, Tracy IC, Alarcon GS  
Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis?  
J Rheumatol 1991;18:984-8.
- 12- Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM  
Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate.  
Arthritis Rheum 1991;34:146-52.

- 13- Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J  
Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery.  
J Hand Surg [Am] 2002;27:449-55.
- 14- Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T  
Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery  
Mod Rheumatol 2006;16:14-9.
- 15- Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE  
Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate.  
Am J Med 1991;90:295-8
- 16- Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB.  
Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis.  
Semin Arthritis Rheum 1995;24:411-21.
- 17- LeMense GP, Sahn SA  
Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate.  
Am J Respir Crit Care Med 1994;150: 258-60.
- 18- Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al  
Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis trial investigator group.  
Arthritis Rheum 2001;44:1984-92.

- 19- Gran JT, Myklebust G  
Toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. Possible protective effect of rheumatoid factors and corticosteroids.  
Scand J Rheumatol 1993;22:229-32
- 20- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al.  
Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management.  
Lancet Infect Dis 2003;3:148-55.
- 21- Baronnet. L, Barnetche. T, Kahn. V, Lacoïn. C, Richez. C, Schaefferbeke. T  
Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Revue systématique de la littérature  
Revue du rhumatisme 78 (2011) 140-146
- 22- Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, et al  
Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis  
J Rheumatol 2003;30:1436-9.
- 23- Yamada T, Nakajima A, Inoue E, et al  
Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan.  
Ann Rheum Dis 2006;65:1661-3.
- 24- Askling J, Fored CM, Brandt L, et al.  
Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden  
Arthritis Rheum 2005;52:1986-92.
- 25- Recommandations nationales, prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF.  
Afssaps, éd. 2005

- 26- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al  
Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists.  
Clin Infect Dis 2004;38:1261-5.
- 27- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al  
Risk of tuberculosis is higher with antitumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry.  
Arthritis Rheum 2009;60:1884-94.
- 28- Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH.  
Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab  
Br J Dermatol 2004;150:784-6.
- 29- Gaylis N.  
Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome.  
J Rheumatol 2003;30:407-11.
- 30- Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI  
Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis.  
Mayo Clin Proc 2000;75:1093-8.
- 31- Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D  
Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection  
Ann Rheum Dis 2004;63:II18-II24.

- 32- Osborn L, Kunkel S, Nabel GJ.  
Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B.  
Proc Natl Acad Sci USA 1989;86: 2336-40.
- 33- Haraguchi S, Day NK, Kamchaisatian W, Beigier-Pompadre M, Stenger S, Tangsinmankong N, et al  
LMP-420, a small-molecule inhibitor of TNF-alpha, reduces replication of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis in human cells.  
AIDS Res Ther 2006;31:3-8.
- 34- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH  
Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viremia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection  
Ann Rheum Dis 2003;62:1078-82.
- 35- Su F, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor alpha.  
Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:8744-9.
- 36- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH  
Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viremia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection.  
Ann Rheum Dis 2003;62:1078-82.
- 37- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al  
Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks.  
Arthritis Rheum 2006;54:2793-806.

- 38- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al  
The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial  
Arthritis Rheum 2006;54:1390-400.
- 39- Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, et al  
Safety of TNF inhibitors and non-biologic DMARDs in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab  
Ann Rheum Dis 2007;66:262
- 40- van Vollenhoven R, Emery P, Bingham C, et al  
Extended follow-up of the long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:88
- 41- Bruno Fautrel  
Traitements de la polyarthrite rhumatoïde : tolérance  
Safety issues in RA treatments  
Dossier ACR 2009
- 42- AFSSAPS. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF .<http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/reco.pdf>.
- 43- Gabay C  
Interleukin 6 and chronic inflammation. Arthritis Res Ther 2006;8:53
- 44- Smolen J, Baulieu AD, Dikranian A et al  
Safety of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of five phase 3 clinical trials  
Arthritis Rheum 2008;58 (Suppl): S-784 (Résumé 1669).

- 45- Jones G, Sebba A, Gu J et al  
Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study  
Ann Rheum Dis 2009
- 46- Bertram EM, Dawicki W, Watts TH. Role of T cell costimulation in antiviral immunity  
Semin Immunol 2004;16:185-96.
- 47- Hunter CA, Lieberman LA, Mason N et al  
Costimulation in resistance to infection and development of immune pathology: lessons from toxoplasma  
Immunol Res 2003;27:331-40.
- 48- Marks E, Verolin M, Stensson A et al  
Differential CD28 and inducible costimulatory molecule signaling requirements for protective CD4+ T-cell-mediated immunity against genital tract Chlamydia trachomatis infection  
Infect Immun 2007;75:4638-47.
- 49- Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G et al  
Abatacept treatment does not exacerbate chronic mycobacterium tuberculosis infection in mice  
Arthritis Rheum 2007;56:2557-65
- 50- Haggerty HG, Nadler SG, Simon TA et al  
Utilization of host resistance models (HRMs) in the prediction of human safety of abatacept (ABA): a translational approach  
Arthritis Rheum 2007;56(Suppl):S701.

- 51- Sibilia J, Westhovens R  
Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis  
Clin Exp Rheumatol 2007;25(Suppl 46):S46-56.
- 52- CHMP review of data on quality, safety and efficacy of abatacept.  
EMA 2007
- 53- Michele F. Doran, Cynthia S. Crowson, Gregory R. Pond, W. Michael O'Fallon, and Sherine E. Gabriel  
Predictors of Infection in Rheumatoid Arthritis  
Arthritis and rheumatism. 46, No. 9, September 2002, p 2294-2300
- 54- Van Albada-Kuipers GA, Linthorst J, Peeters EAJ, Breedveld FC, Dijkmans BAC, Hermans J, et al  
Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism.  
Arthritis Rheum 1988;31:667-71.
- 55- Faiq. M, Hajjaj Hassouni N  
Fréquence des infections graves au cours de la polyarthrite rhumatoïde  
AFLAR, 2003.
- 56- Ramey DR, Rausch PL, Schettler JD, Singh G  
Serious infections in rheumatoid arthritis: what is the scope of the problem  
Arthritis Rheum 1999;42 Suppl 9:S279
- 57- Andrew McLean-Tooke, Catherine Aldridge, Sheila Waugh, Gavin P. Spickett and Lesley Kay  
Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk—what is the evidence?  
Rheumatology 2009;48:867-871
- 58- Prise en charge pratique des patients sous rituximab CRI 2009