



Article original

Evolution de la fatigue au cours de la polyarthrite rhumatoïde traitée par rituximab.

Chafia Dahou Makhloufi*¹, Aicha Ferhat¹, K. Nait Djoudi¹, R.Benaziez¹, N.Zehraoui¹, Farida Mechid¹, Naima Bahaz¹.

¹ Service de rhumatologie, CHU Mohamed Lamine Debaghine.

*Correspondance à : Chafia Dahou Makhloufi. makhloufi-dahou@hotmail.com

Résumé :

La fatigue est une fréquente manifestation extra articulaire de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Sa prévalence varie d'une étude à l'autre. Nous rapportons les résultats d'une étude prospective, non interventionnelle dont l'objectif était d'étudier l'évolution de la fatigue « dans la vraie vie » au cours de la PR traitée par rituximab (RTX) et sa corrélation avec l'activité de la maladie et la qualité de vie dans une population naïve d'anti-TNF alpha. 28 patients atteints de PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010 et/ou ACR 1987, en échec aux DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) et pour lesquels une biothérapie à base de rituximab (RTX) était indiquée ont été inclus dans cette étude. Ont été exclus, les patients ayant une fatigue liée à autre étiologie. Chaque malade a fait l'objet d'une évaluation de la fatigue avant traitement (TRT) T0, à 3 mois (T1) et à 6 mois (T2). L'outil de mesure utilisé était l'EVA ou échelle visuelle analogique de 10 cm (EVA-F, 0 = pas de fatigue, 10= fatigue maximale). Nous avons retenu un seuil EVA supérieur ou égal à 2 pour l'inclusion. Ont été évalués aux mêmes moments, l'activité de la maladie appréciée par le DAS VS-28 et la qualité de vie (HAQ ou Health Assessment Questionnaire). La population était composée de 26 femmes et de 2 hommes, l'âge moyen de nos patients était de 51ans (29-76). La durée de la maladie était en moyenne de 13ans (3-34). L'EVA-F à T0 était évaluée à 6,07 (3-8). Le DAS 28-vs moyen était de 4,92 et le HAQ de 1.94. Les ACPA étaient positifs dans 72 %, le facteur rhumatoïde dans 76 %. A T0, nous avons relevé une corrélation entre DAS28 et EVA (T0 : $r = 0,446$ $P < 0,02$) ainsi qu'une corrélation HAQ et EVA (T0 : $r = 0,446$ $P < 0,02$).

Une différence significative a été notée entre T0-T1 et T0-T2 concernant l'évolution de l'EVA-F (T0- T1 : $p = 0,05$, T0-T2: $p < 0,0004$, du DAS 28-VS (T0-T1 : $P < 0,001$, T0-T2: $P = 0,001$) et du HAQ (T0-T1: $P = 0,0025$, T0-T2: $P = 0,0002$).

A travers cette étude, une amélioration significative du score de la fatigue a été notée chez les patients PR traités par RTX. Elle est corrélée à celle de l'activité et la qualité de vie des patients.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, fatigue, rituximab.

Abstract:

Fatigue is a common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA). Its prevalence varies from one study to another. We report the results of a prospective, non-interventional study aimed at investigating the real-life evolution of fatigue in RA patients treated with rituximab (RTX) and its correlation with disease activity and quality of life in a population naive to anti-TNF alpha. 28 patients with RA meeting the ACR/EULAR 2010 and/or ACR 1987 criteria, failing disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), and for whom rituximab (RTX) biologic therapy was indicated, were included in this study. Patients with fatigue related to another etiology were excluded. Each patient underwent fatigue evaluation before treatment (T0), at 3 months (T1), and at 6 months (T2). The measurement tool used was the Visual Analog Scale (VAS-F, 0 = no fatigue,

Citation :

Chafia Dahou Makhloufi, C.D.M (2024) Evolution de la fatigue au cours de la polyarthrite rhumatoïde traitée par rituximab. Algerian Journal of Medical and Health Research, volume 2, (numéro 4), 04-11 pages.

Reçu: 12 Décembre 2023
Accepté: 15 Janvier 2024
Publié: 15 Mars 2024



Copyright : © 2024 par l'auteur.
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et les conditions de la licence Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0).
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

10 = maximum fatigue). A threshold VAS equal to or greater than 2 was used for inclusion. Disease activity assessed by DAS28-VS and quality of life (Health Assessment Questionnaire or HAQ) were evaluated at the same time points. The population consisted of 26 women and 2 men, with an average age of 51 years (29-76). The average disease duration was 13 years (3-34). The VAS-F at T0 was 6.07 (3-8). The mean DAS28-VS was 4.92, and the HAQ was 1.94. ACPA were positive in 72%, rheumatoid factor in 76%. At T0, a correlation was observed between DAS28 and VAS (T0: $r = 0.446$, $P < 0.02$), as well as a correlation between HAQ and VAS (T0: $r = 0.446$, $P < 0.02$). A significant difference was noted between T0-T1 and T0-T2 regarding the evolution of VAS-F (T0-T1: $p = 0.05$, T0-T2: $p < 0.0004$), DAS28-VS (T0-T1: $P < 0.001$, T0-T2: $P = 0.001$), and HAQ (T0-T1: $P = 0.0025$, T0-T2: $P = 0.0002$). This study demonstrates a significant improvement in fatigue scores in RA patients treated with RTX, correlated with improvements in disease activity and patient quality of life.

Key-words: Rheumatoid arthritis, fatigue, rituximab.

1. Introduction :

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) la fatigue représente une manifestation extra articulaire fréquente. Elle est ressentie comme un sentiment de lassitude générale, durable et inexplicable et contrairement au sujet sain, elle est peu soulagée par le repos [1]. Son intensité augmente lors des poussées et diminue au cours des rémissions, sa physiopathologie est complexe [2,3]. Le rituximab (RTX, Mabthera*) est un anticorps monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B. Son efficacité au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été démontrée dans 3 essais prospectifs [4–6].

Au cours de la PR le RTX était préconisé après échec des traitements de fond classiques et des autres biothérapies (anti-TNF alpha, anti-interleukine (6)).

Actuellement et selon les dernières recommandations de l'EULAR, les biothérapies sont indiquées en cas d'échec des csDMARD au cas par cas, en fonction des comorbidités et dans certaines situations le RTX est être utilisé avant les autres biothérapies [7].

L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'évolution de la fatigue « dans la vraie vie » au cours de la PR traitée par rituximab (RTX), naïve d'anti-TNF alpha, puis d'apprécier secondairement sa relation avec l'activité de la maladie et la qualité de vie.

2. Méthodologie :

L'étude était prospective, non interventionnelle, monocentrique sur une période de six mois.

Ont été inclus les patients atteints de PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010 et/ou ACR 1987, en échec aux DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) et pour lesquels le RTX était indiqué à raison de 2 perfusions de 1 gramme à 15 jours d'intervalle. N'ont pas été retenus, les patients ayant une fatigue liée à une autre étiologie (syndrome post prise du méthotrexate, anémie, diabète, hypothyroïdie, somnifères, etc...). Pour chaque patient ont été recueillis les caractéristiques démographiques, les paramètres de la maladie (durée de la maladie, positivité du facteur rhumatoïde, traitements, des ACPA (Anti-citrullinated protein antibodies), l'activité de la maladie évaluée par le disease activity score (DAS 28-VS), et la qualité de vie appréciée par le Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Chaque malade a fait l'objet d'une évaluation de la fatigue avant traitement (TRT) T0, à 3 mois (T1) et à 6 mois (T2). L'outil de mesure utilisé était l'EVA-Fatigue ou échelle visuelle analogique de 10 cm (EVA-F, 0 = pas de fatigue, 10= fatigue maximale). Nous avons retenu un seuil EVA supérieure ou égal à 2 pour l'inclusion (fatigue ressentie la dernière semaine).

Ont été évalués aux mêmes moments, l'activité de la maladie appréciée par le DAS VS-28 et la qualité de vie (HAQ ou Health Assessment Questionnaire).

Nous avons calculé le sexe ratio, la moyenne et l'écart type des variables. Un test un test de corrélation a été effectué pour étudier la relation entre le DAS/EVA, HAQ/EVA et le test de student pour séries appariées pour comparer les résultats T0/T1 et T0 et T2. Concernant les variables DAS VS-28, HAQ et EVA (comparaison de moyennes observées pour séries appariées).

L'exploitation et l'analyse des données a fait appel à l'Excel. Tous les patients inclus dans cette étude étaient consentants.

3. Résultats:

26 femmes et de 2 hommes (sexe ratio : 0,07) traités par le rituximab ont fait l'objet d'une évaluation de la fatigue dans le temps. L'âge moyen de nos patients était de 51ans (29-76) et la durée de la maladie était en moyenne de 13ans (3-34).

Avant le début de la biothérapie (T0), l'EVA-F était évaluée à 6, 07 (3-8), le DAS 28-vs moyen était égal à 4,92 et le HAQ moyen était de 1.94 (0,2-2,75).

Les ACPA étaient positifs dans 72 %, le taux moyen était de 187.2 ± 258 . Les facteurs rhumatoïdes étaient positifs dans 64%. 78,6 % des patients recevaient le MTX,

21, 4% étaient sous leflunomide. 79,5% des malades étaient cortisonés. Pour tous les patients le RTX représentait la première biothérapie.

A T0, nous avons relevé une corrélation entre l'activité de la PR et l'EVA-F (DAS28 et EVA, T0 : $r = 0,446$ $P < 0,02$) ainsi qu'une corrélation entre la qualité de vie HAQ et la fatigue (HAQ et EVA (T0 : $r = 0,446$ $P < 0,02$).

Une différence significative a été notée entre T0-T1 et T1-T2 concernant l'évolution de l'EVA-F (T0-T1 : $p = 0,05$, T0-T2: $p < 0,0004$, du DAS 28-VS (T0-T1 : $P < 0,001$, T0-T2: $P = 0,001$) et du HAQ (T0-T1: $P = 0,0025$, T0-T2: $P = 0,0002$), tableau 1.

Tableau 1 : Evolution de l'EVA- F, du DAS 28-VS et du HAQ dans le Temps.

Paramètres	EVA -F (Moyenne \pm écart type)	DAS _{28-VS} (Moyenne \pm écart type)	HAQ (Moyenne \pm écart type)
T0	6,07 \pm 1,56	4,92 \pm 1,17	1,94 \pm 0,84
T1	5 \pm 2,04 $P = 0,05$	3,54 \pm 1,24 $P < 0,001$	1,37 \pm 0,81 $P = 0,0025$
T2	4,18 \pm 2,15 $P < 0,0004$	3,56 \pm 1,32 $P = 0,001$	1,02 \pm 0,63 $P = 0,0002$

T0 = avant TRT. T1 = 3mois. T2 = 6 mois.

ACPA : Anti-citrullinated protein antibodies. DAS 28-vs: Disease activity score.

HAQ : Health Assessment Questionnaire. EVA-F : échelle visuelle analogique

62.5% des patients ont eu une diminution de l'EVA fatigue entre T0 - T1 et 82% entre t0 - t2.

4. Commentaires :

Plusieurs auteurs rapportent la prévalence élevée de la fatigue au cours de la PR, mais sa fréquence varie d'une étude à l'autre [8-10]. Ce symptôme est souvent négligé et peut altérer considérablement la qualité de vie des patients. Selon certaines enquêtes, l'amélioration de la fatigue fait partie des premières priorités avec la douleur, l'atteinte articulaire, la qualité de vie et l'amélioration de la mobilité [11,12, 22].

A travers cette étude et comme de nombreux auteurs, nous avons constaté un score EVA fatigue élevé avant la mise en route du rituximab puisque

tous les patients avaient une EVA-Fatigue supérieure ou égale à 3 (T0). Plusieurs auteurs ont rapporté la fréquence et la sévérité de la fatigue au cours de la PR [13-15].

Le mécanisme de la fatigue au cours de la PR est complexe et n'est pas totalement élucidé.

Il implique plusieurs facteurs, les cytokines pro-inflammatoires, l'anémie inflammatoire, Les endocrinopathies (thyroïdite auto-immune), l'hyperprolactinémie, hyporéactivité de l'axe hypophyso-surrénalien voir hypo- ou hyper-parathyroïdie [2, 16].

Bien que dans cette étude nous avons exclu les patients ayant une fatigue liée à une autre étiologie, la fréquence de cette manifestation demeure élevée.

Selon certains auteurs, le score de la fatigue est plus important chez les patients atteints de PR ayant un taux d'interleukine 6 (IL6) élevé [17].

L'évaluation de la fatigue répond à différents outils de mesure, basés pour la plupart sur un format d'autoévaluation, elle est difficile puisque sont impliqués des facteurs psychiques et physiques. Il existe plusieurs échelles d'évaluation, le functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F), l'échelle multidimensional assessment of fatigue (MAF), le multidimensional fatigue inventory (MFI 20), le RA Impact of Disease (RAID) proposé dans la PR, est un index composite incluant la fatigue et impliquant le patient dans l'évaluation de sa maladie [18-21].

L'échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm, évalue globalement la sévérité de la fatigue (0- 100), il s'agit d'un outil simple, sensible au changement et validé dans la PR [21].

L'avantage de cet outil de mesure est son utilisation, rapide et simple, c'est pourquoi nous avons opté pour cette échelle de mesure dans ce travail.

En accord avec certains auteurs, nous avons observé une corrélation entre le score de la fatigue et l'activité de la PR évaluée par le DAS [23, 24]. En effet, les patients inclus présentaient une PR active, réfractaire aux TRT conventionnels et un score EVA- F élevé (à T0 : DAS VS-28 moyen 4,92, EVA-F 6,06), ce qui n'a pas été constaté dans d'autres travaux [17]. De même, plus les patients étaient fatigués et plus leur qualité de vie était altérée (T0 : HAQ moyen de 1.94, EVA-F 6,06).

Sous RTX (biothérapie ayant obtenu son AMM en Algérie au cours de la PR réfractaire et/ ou en cas d'intolérance aux TRT de fond classiques et naïve d'anti-TNF)), nous avons constaté une amélioration significative de l'EVA-F (62.5% entre T0 - T1 et 82% entre T0 - T2) et des différents scores étudiés.

Ces résultats plaident en faveur d'une efficacité remarquable du RTX sur la fatigue, l'activité et la qualité de vie au cours de la PR. Néanmoins, ils doivent être interprétés avec prudence, car le RTX était associé à un traitement de fond conventionnel et à la corticothérapie (79,5% des patients étaient cortisonés) sans omettre les corticoïdes administrés à forte dose en prémédication.

Par ailleurs, plusieurs auteurs se sont intéressés à la fatigue au cours de la PR et certaines publications rapportent l'efficacité remarquable des biothérapies sur la fatigue évaluée par le SF-36 [25].

En revanche, une étude rapportant les résultats d'une métaanalyse avec revue de la littérature, publiée en 2012 souligne la faible efficacité des biomédicaments [26].

Selon les données de la littérature, la fatigue n'a généralement pas été la cible thérapeutique, ni l'objectif principal dans les essais cliniques [25-27].

Enfin, de nouvelles recommandations soulignent l'importance de la gestion de la fatigue centrée sur le patient en tenant compte de ses besoins et de ses préférences, de l'activité de la maladie, des comorbidités, des facteurs psychosociaux et la nécessité d'une activité physique adaptée, des interventions psychoéducatives [28].

5. Conclusion :

Cette étude témoigne d'une évolution favorable statistiquement significative de la fatigue au cours de la polyarthrite traitée par le RTX et naïve d'anti-TNF alpha, Cette amélioration est corrélée à l'activité de la maladie et à la qualité de vie des patients.

Conflit d'intérêts : Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références:

1. B. Tack Self-reported fatigue in rheumatoid arthritis: a pilot study *Arthritis Care Res.*, 3 (1990), pp. 154–157.
2. Boissier, M-C . physiopathologie et biothérapies de la polyarthrite rhumatoïde. Biothérapie en rhumatologie. Springer-Verlag France, 2011. R.S.
3. Pinals, A.T. Masi, R.A. Larsen. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 24 (1981), pp. 1308–1315.
4. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2004;350:2572-81.
5. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska Ab et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment : results of a phase IIB randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:1390-400.
6. Cohen SB, Emery P, Greenwald M 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 and rheumatism* 2006;54:2793-806.
7. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2022. Epub ahead of print [05/12/2022]
8. B.L. Belza, C.J. Henke, E.H. Yelin, W.V. Epstein, C.L. Gilliss. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs. Res.* 42 (1993), pp. 93–99
9. B.L. Belza. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J. Rheumatol.*, 22 (1995), pp. 639–643.
10. F. Wolfe, D.J. Hawley, K. Wilson. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J. Rheumatol.*, 23 (1996), pp. 1407–1417
11. Hewlett, Z. Cockshott, M. Byron, K. Kitchen, S. Tipler, D. Pope et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored.
12. SANDERSON. T, MORRIS. M, CALNAN. M, RICHARDS. P et HEWLETT, S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010: 62: 647-56.
13. Surmeijer T.P, Waltz. M, Moum. T, F et al. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis Rheum.*, 45 (2001), pp. 111–121
14. B.A. Huyser, J.C. Parker, R. Thoreson, K.L. Smarr, J.C. Johnson, R. Hoffman. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 41 (1998), pp. 2230–2237.
15. KEYSTONE, E, BURMESTER, G R, FURIE, R et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2008: 59: 785-93.
16. CHROUSOS, G P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995: 332: 1351-62
17. Abdel Moneim H. Helal , Enas M. Shahine, Marwa M. Hassan and al .Fatigue in rheumatoid arthritis and its relation to interleukin-6 serum level. *The Egyptian Rheumatologist* (2012) 34, 153–157.
18. D. Cella, S. Yount, M. Sorensen, E. Chartash, N. Sengupta, J. Grober. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32 (2005), pp. 811–819.
19. E.M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J.C.J.M. de Haes. The multidimensional fatigue inventory (MFI): psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.*, 39 (1995), pp. 315–325.

20. J. Talamo, A. Frater, S. Gallivan, A. Young. Use of the short-form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 36 (1997), pp. 463–469.
21. F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *J Rheumatol.* 2004; 31: 1896-902
22. Gossec L, Durnez A. Les critères d'évaluation rapportés par le patient dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monographies* 2010;77:28-31.
23. Bergman MJ, Shahouri SH, Shaver TS, Anderson JD, WeidensaulDN, Busch RE, et al. Is fatigue an inflammatory variable in Rheumatoid Arthritis (RA)? Analyses of fatigue in RA, osteoarthritis, and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009;36:2788–94.
24. Repping-Wuts H, Fransen J, Van Achterberg T, Bleijenberg G, Van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007; 16:377–83.
25. Strand V, Singh JA. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. *Drugs* 2010;70:121-45. D
26. Chauffier K et coll. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature and meta-analysis *Rheumatology* 2012 ; 51 :60-8.
27. D.T. Felson, J.J. Anderson, M. Boers, C. Bombardier, M. Chernoff, B. Fried et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum.*, 36 (1993), pp. 729–740.
28. Dures E, Farisoğulları B, Santos EJM, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: doi:10.1136/ard-2023- 224514.