



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+04311011 +0131113+ 1 +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 002/18

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET GROSSESSE

Expérience de service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès (à propos de 25 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/01/2018

PAR

M. LEMHOUER Khalil

Né le 24 Août 1991 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Polyarthrite Rhumatoïde - Grossesse - Complications - Traitement

JURY

Mme. HASSIKOU HASNA	PRESIDENT
Professeur de Rhumatologie	
M. BOUKAIDI LAGHZAQUI OMAR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....	} JUGES
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ZAINOUN BRAHIM.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

SOMMAIRE

INTRDUCTION	9
I. La polyarthrite rhumatoïde GENERALITE	12
Définition.....	13
Physiopathologie de la PR.....	14
1. Phase de déclenchement.....	14
2. Phase de l'inflammation synoviale.....	16
3. Phase de destruction cartilagineuse	20
4. Immunopathologie des manifestations cartilagineuse.....	22
DIAGNOSTIC	23
1. Présentation clinique	24
2. Donnés biologiques	27
3. Données radiologiques	28
4. Critères de diagnostic.....	31
a. Critères ACR 1987	31
b. Critères ACR EULAR 2009.....	32
Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde	33
1. Facteurs pronostics	34
2. Evaluation de l'activité de la PR	36
3. Evaluation de la qualité de vie	38
Traitement au cours de la PR	39
1. Traitement symptomatiques	40
2. Traitement de fond.....	42
a. Traitement de fond classique (DMARDS).....	42
b. La biothérapie	44
b.1) Anti-TNF α	45
b.2) Le rituximab	47
b.3) L'abastcept et le tocilizimab	47

II. La polyarthrite rhumatoïde et grossesse.....	49
A. Le retentissement de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde	51
B. Le retentissement de la polyarthrite rhumatoïde(PR) la grossesse	53
C. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au cours de la grossesse	53
III – MATERIELS ET METHODES	61
IV – RESULTATS ET ANALYSES	66
A – DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	67
1. Age maternel	67
2. Origine des malades.....	67
3. Niveau intellectuel	68
4. Niveau socio-économique.....	68
5. Habitudes toxiques	68
6. ATCD personnels gynéco-obstétriques	69
7. Les ATCD Médicaux.....	71
8. Les ATCD Chirurgicaux.....	71
9. Les ATCD Familiaux.....	71
B–Moment de Découverte	72
C–Moment du diagnostic par rapport à la grossesse	72
D – DONNEES CLINIQUES	73
1. Mode d’installation	73
2. Arthralgies.....	73
3. Inspection.....	76
4. Exmen clinique articulaire	78
5. Examen général.....	79
6. Examen gynéco-obstétrical	80
E – Issue de la Grossesse	82
F–Complications au cours de la grossesse :	82

1-Complications maternelles	82
2-Complications Fœtales	82
3-Allaitement	83
4- Contraceptifs Oraux.....	83
5- Traitement des poussées après l'accouchement.....	83
G-Examen Paraclinique :	84
1- Données biologiques	84
2- Données radiologiques	84
H - Evolution	85
1. Aggravation de la maladie	85
2. Type de poussée	85
3. Amélioration de la maladie	85
V-DISCUSSION	86
A - PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE De la Polyarthrite Rhumatoïde et grossesse	87
B - DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	91
C - DIAGNOSTIC PARACLINIQUE	93
D- EVOLUTION	95
E - ISSUE DE LA GROSSESSE.....	96
F- COMPLICATIONS MATERNELLES	98
G- COMPLICATIONS FŒTALES.....	99
H- ALLAITEMENT	99
I-TRAITEMENT DES POUSSEES APRES L'ACCOUCHEMENT	100
VI - CONCLUSION	102
VII - RESUMES	104
VIII - BIBLIOGRAPHIE	108

Liste d'abréviations

A.A/M	: Allaitement artificiel/maternel
AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CRP	: C-Reactiv Protein
DAS	: Disease <i>Activity Score</i>
DID	: Diabète insulino-dépendant
DMC	: Délai moyen à concevoir
DR	: Détresse respiratoire
FC	: Fragment constant
FR	: Facteur rhumatoïde
HLA	: Human leucocyte antigen
I.U	: Infection urinaire
IMF	: Infection materno-fœtale
IPD	: Inter phalangienne distale
IPP	: Inter phalangienne proximale
LA	: Liquide amniotique
MCP	: Métacarpo-phalangienne
MTP	: Métatarso-phalangienne
NFS	: Numération formule sanguine
O.P	: Oestro-progestative
P.M.S.I.	: Programme de médicalisation des systèmes d'information
PCA	: Polyclinique de l'atlantique
PMI	: Protection maternelle et infantile

PP	: Placenta praevia
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PV	: Prélèvement vaginal
RCF	: Rythme cardiaque fœtal
RCIU	: Retard de croissance intra-utérin
RPM	: Rupture prématurée des membranes
Rx PM	: Radiopelvimétrie
T	: Trimestre
TLR	: Toll like Receptor
TNF	: Tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumorale)
V.S cérébrale	: vitesse systolique cérébrale
VCT	: Variabilité à court terme
VS	: Vitesse de sédimentation

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des patientes selon l'origine géographique

Tableau II : Répartition des patientes selon le niveau intellectuel

Tableau III : Répartition des patientes en fonction des tares

Tableau IV : Incidence de la Polyarthrite rhumatoïde dans différents pays

Tableau V : Age d'apparition De la Polyarthrite Rhumatoïde.

Tableau VI : Fréquence d'apparition des PR en fonction de la parité.

Tableau VII : Traitements de la PR pendant la grossesse et l'allaitement

Liste des figures

Figure 1 : La phase de la destruction cartilagineuse

Figure 2 : Les différentes phases du PR

Figure 3 : Squeeze test.

Figure 4 : Arthrite au niveau de la main.

Figure 5 : Schéma explicatif des signes d'inflammations des articulations.

Figure 6 : Des lésions articulaires au niveau des pieds.

Figure 7 : Des lésions articulaires au niveau des mains.

Figure 8 : La répartition des patientes selon le nombre de grossesse

Figure 9: La répartition des patientes selon la parité

Figure 10 : La répartition des patientes selon le moment de la découverte de la maladie

Figure 11 : Répartition de localisation des arthralgies des petites articulations de notre série

Figure 12 : Répartition de localisation des arthralgies dans les grandes articulations de notre série

Figure 13 : Répartition de l'intensité de la douleur chez les patientes de notre série.

Figure 14 : Répartition de la durée de la douleur chez les patientes de notre série.

Figure 15 : Répartition de localisation de gonflement articulaire des petites articulations de notre série

Figure 16 : Répartition de localisation de gonflement articulaire des grandes articulations de notre série

Figure 17 : Répartition de la déformation articulaire chez nos gestantes

Figure 18 : Répartition de l'IMC chez nos patientes

Figure 19 : Répartition des données échographiques obstétriques de notre série

Figure 20 : Répartition des complications fœtales de notre série

Figure 21 : Répartition des données radiologiques objectivées dans notre série.

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques ; c'est une maladie auto-immune multifactorielle caractérisée par son polymorphisme clinique et son évolution par poussées. (1)

L'influence du statut hormonal au cours de la polyarthrite rhumatoïde est clairement établie, elle est attestée par la prédominance féminine de la maladie: 75% des cas, avec une prévalence maximale pendant la période d'activité génitale. Il n'est donc pas étonnant que la grossesse soit un facteur de risque chez la femme qui présente une polyarthrite rhumatoïde. (1)

Autrefois, la grossesse était déconseillée chez les femmes ayant une polyarthrite rhumatoïde en raison du haut risque de morbidité et mortalité maternelle et fœtale. (2) Actuellement, grâce aux progrès réalisés dans la prise en charge de cette maladie et à une meilleure connaissance des risques fœto-maternels encourus, elle est largement autorisée,(2) mais à condition de considérer cette grossesse comme une "grossesse à risque" qui nécessite une collaboration étroite entre la patiente et ses praticiens afin de programmer cet événement et le mener à terme dans les meilleures conditions.

Pour cela, il faut éliminer les contre-indications absolues à la grossesse, planifier la grossesse au cours d'une période de quiescence de la maladie d'au moins 6 mois, optimiser le traitement avant et au cours de la grossesse (2), et instaurer un suivi multidisciplinaire permettant de définir le risque individuel qui dépend de plusieurs éléments: les antécédents obstétricaux, l'activité de la maladie.

Notre étude rétrospective sur 24 patientes suivies pour une polyarthrite rhumatoïde au cours de leurs grossesses au service de gynécologie-obstétrique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 10 ans du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2016 a pour objectif d'évaluer :

- ❖ Le retentissement de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde et le retentissement de celui-ci sur la grossesse.
- ❖ Les éléments et le rythme de surveillance de ces patientes.
- ❖ Les modalités de la prise en charge thérapeutique.

GENERALITES

I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :

❖ Définition

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par une inflammation synoviale. C'est le RIC le plus fréquent.

C'est une maladie auto-immune, sa prévalence a été estimée de moins de 1%, le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans avec prédominance féminine. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée.

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

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

C'est une maladie sévère et particulièrement invalidante dans 20-25% des cas, elle justifie une prise en charge thérapeutique précoce, personnalisée, multidisciplinaire avec instauration rapide de ce que l'on appelle les traitements de fond. (3)

❖ Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire responsable d'une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle.

Même si des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de sa physiopathologie, son origine reste inconnue.

De façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR, la phase d'inflammation de la membrane synoviale dont la pathogénie est mieux connue et la phase de destruction articulaire. :

1. Phase de déclenchement de la maladie :

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : des facteurs hormonaux, le terrain génétique et des facteurs environnementaux.

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale :

a. Facteur hormonaux :

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec un sex-ratio de un homme pour quatre femmes suggère une implication hormonale dans le développement de la maladie.

Pendant la grossesse le risque du développement est faible tandis que dans l'année qui suit le postpartum le risque est nettement plus élevé. L'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum.

Cette implication des facteurs hormonaux androgène est soulignée par certaines études qui ont montré une hypoandrogénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas (4).

b. Facteurs environnementaux :

Les agents infectieux viraux (Epstein–Barr), bactériens (E. coli) et mycobactéries ont été incriminés dans le déclenchement de la PR.

Une infection commune sur un terrain génétiquement prédispose pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. La protéine de choc thermique HSP65 a une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante. L'HSP 70 d'E. Coli est reconnu par l'épitope partagé de la molécule HLA–DR.

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des toll like receptors (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les microorganismes : TLR4 est activée par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec l'oligonucléotide CpG présent dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien (4,5).

c. Facteurs génétiques :

Le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13 %.

L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules human Leukocyte antigen (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène.

Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA–DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi épitope partagé, pourrait être au cœur de la réaction auto-immun médiée par les lymphocytes T (5).

2. Phase d'inflammation de la synoviale :

L'inflammation de la synoviale, ou synovite, implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires.

a) Acteurs cellulaires :

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tricellulaire CPA/lymphocytes/synoviocytes :

- **Cellules présentant l'antigène :**

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T ; Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par lymphocytesT.

Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR. (6)

- **Lymphocytes T :**

Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron γ , d'IL2 ou encore d'IL17. Cette réponse est dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4.

L'activation des lymphocytes T est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ et CD25+ capables d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T CD4+. La molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes T régulateurs 1 interagit avec la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4+ et induit un message inhibiteur et constitue également une cible thérapeutique (abatacept).

L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé l'adressage ou

homing. Les synoviocytes en contact direct avec des lymphocytes T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1, l'IL6 (7,8).

L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) (9).

- **Synoviocytes :**

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale, Stimulés par l'IL1 et le TNF alpha , elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires.

Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus. Les protéines p53, FAS ligand ainsi que les voies de signalisation et PI3 kinase sont particulièrement impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose (8,10).

- **Lymphocytes B :**

Pendant de nombreuses années, le rôle du lymphocyte B dans la PR a été considéré comme limité à la production d'auto anticorps. Cependant, des PR évoluant favorablement sous rituximab, ont suggéré que ces cellules jouaient un rôle plus important que prévu dans le maintien de la PR et que les thérapies ciblant les lymphocytes B peuvent avoir leur place dans le traitement de la maladie(11,12).Rôle du lymphocyte B dans la PR.

- ❖ **Production d'autoanticorps :**

Le lymphocyte B est connu depuis longtemps pour un rôle essentiel dans la PR comme producteur d'autoanticorps (ex : FR et les anti-CCP,...)

❖ Cellule présentatrice d'antigènes pour les cellules T :

Ainsi que d'autres cellule de la synoviale, les lymphocytes B dans la PR peuvent aussi jouer le rôle de CPA (13,14). En effet, Gutierrez et al ont démontré que la déplétion des lymphocytes B par l'utilisation du rituximab induit une diminution de l'expression des gènes impliqués dans l'activation lymphocytaire T dans la synovite rhumatoïde, et, plus particulièrement, dans la réponse TH17 (15,16). Cette capacité de présentation antigénique semble d'ailleurs nettement supérieure par rapport à d'autres CPA (17). Dans la PR, les immunoglobulines membranaires des lymphocytes B peuvent lier des complexes immuns, en particulier le lymphocyte B producteur de facteurs rhumatoïdes peuvent capter les antigènes complexés aux IgG par ses immunoglobulines membranaires anti-IgG et ainsi les présentés aux lymphocytes T adjacents.

❖ Sécrétion de cytokines :

Le lymphocyte B activé peut dans la PR produire des cytokines inflammatoires comme le font les macrophages, les RAFLS ou les lymphocytes synoviaux. Des études ont montré que les lymphocytes B stimulés produisent du TNF α , de l'IL6 et des lymphotoxines, lesquels peuvent agir comme des facteurs de croissance et de différenciation mais également comme des amplificateurs de la réponse immunitaire (18).

❖ Rôle dans le maintient des organisations lymphoïdes :

La synovite rhumatoïde peut être associée à la formation de structure folliculaire lymphoïdes avec un centre germinatif composés de lymphocytes T et B (19). Ces structures peuvent jouer un rôle pathogénique même si les facteurs qui y contribuent ne sont pas bien connus et certaines molécule comme les lymphotoxines α et β , ou certains chémokines comme CXCL13 (chémokine 13 chémoattractant des lymphocytes B) ou CCL21(ligand 21 de chémokine C-C) ont été décrites pour y

participer (20,21). Il est cependant possible, que même si ces structures lymphoïdes ectopiques ne sont pas des marqueurs spécifiques de la PR, elles peuvent être le reflet d'un degré d'inflammation plus élevé (22).

La prolifération clonale des lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisé par la cytokine BAFF=BlyS qui fait partie de la grande famille des TNF.

b) Acteurs intercellulaires : les cytokines :

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et antiinflammatoires. Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR.

c) Acteurs intracellulaires : les voies de signalisation :

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur, Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription, ces facteurs de transcription régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes.

L'activation des facteurs de transcription est induite par des protéines kinases qui ont une activité phosphorylante, cette phosphorylation du facteur de transcription permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel.

Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse des cytokines proinflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse(23).

3. Phases de destruction cartilagineuse :

La destruction ostéoarticulaire est la conséquence de la prolifération pseudo tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour leur PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF α démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie.

Les cytokines pro inflammatoires participent à cette destruction articulaire en induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage.

L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse souschondrale des patients atteints de PR est démontrée. Le receptor activator of NF kB ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes activés et des cellules endothéliales. La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le α , mais aussi l'IL17. RANK est le récepteur membranaire de RANKL et l'ostéoprotégerine la forme soluble du récepteur.

La liaison de RANKL a son récepteur membranaire RANK, présent sur les prés ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR(24).

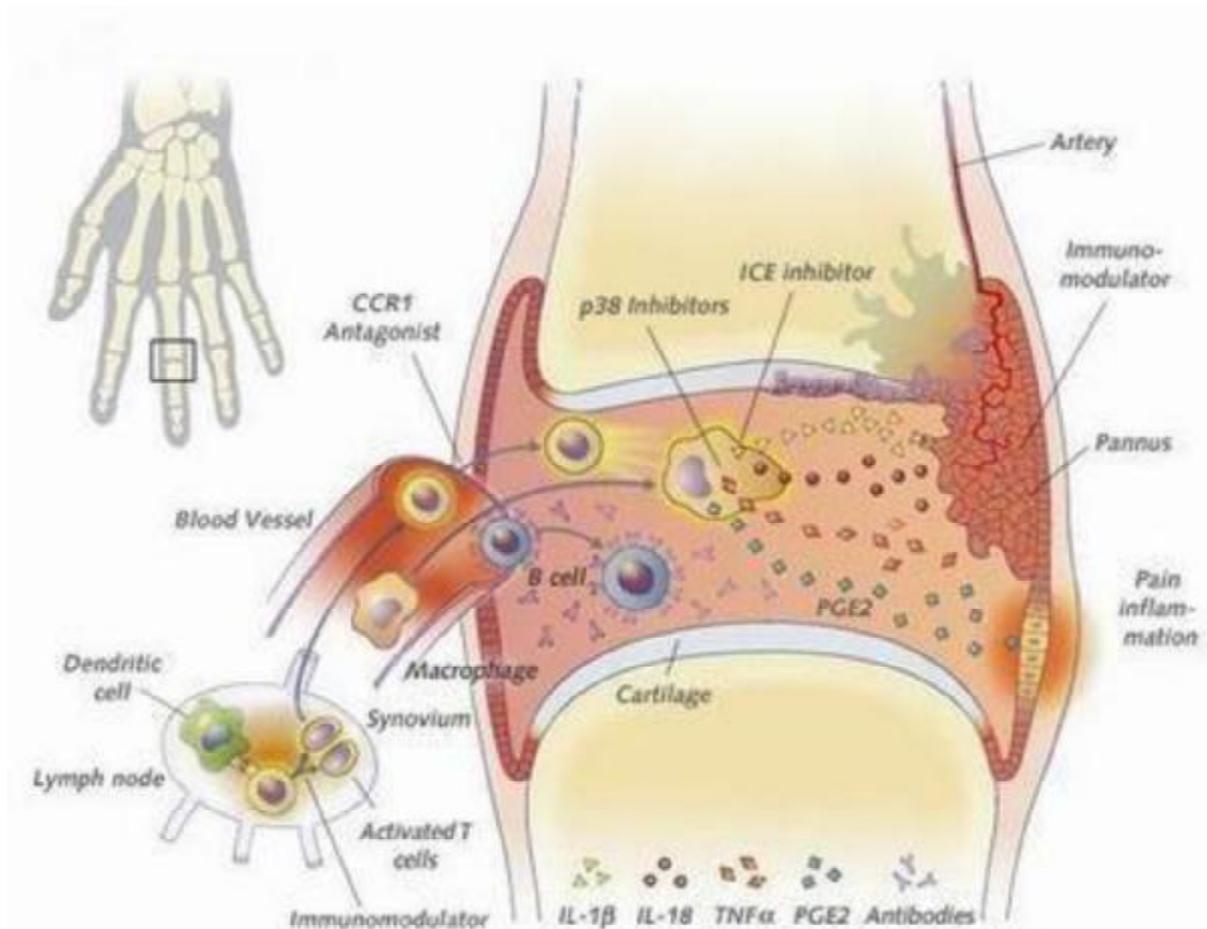


Figure 1 : La phase de la destruction cartilagineuse (24)

4. Immunopathologie des manifestations extra articulaires :

Différents mécanismes sont impliqués dans l'atteinte systémique au cours de la PR. Les complexes immuns contenant souvent du facteur rhumatoïde chez des sujets prédisposés génétiquement contribuent à cette atteinte.

De même, plusieurs travaux ont démontré le rôle de certaines cellules inflammatoires (macrophages, lymphocyte CD8) et leurs produits de sécrétion dans la genèse de toutes manifestations cardiaques, rénales, oculaires, pulmonaire et cutané observées au cours de la PR (25).

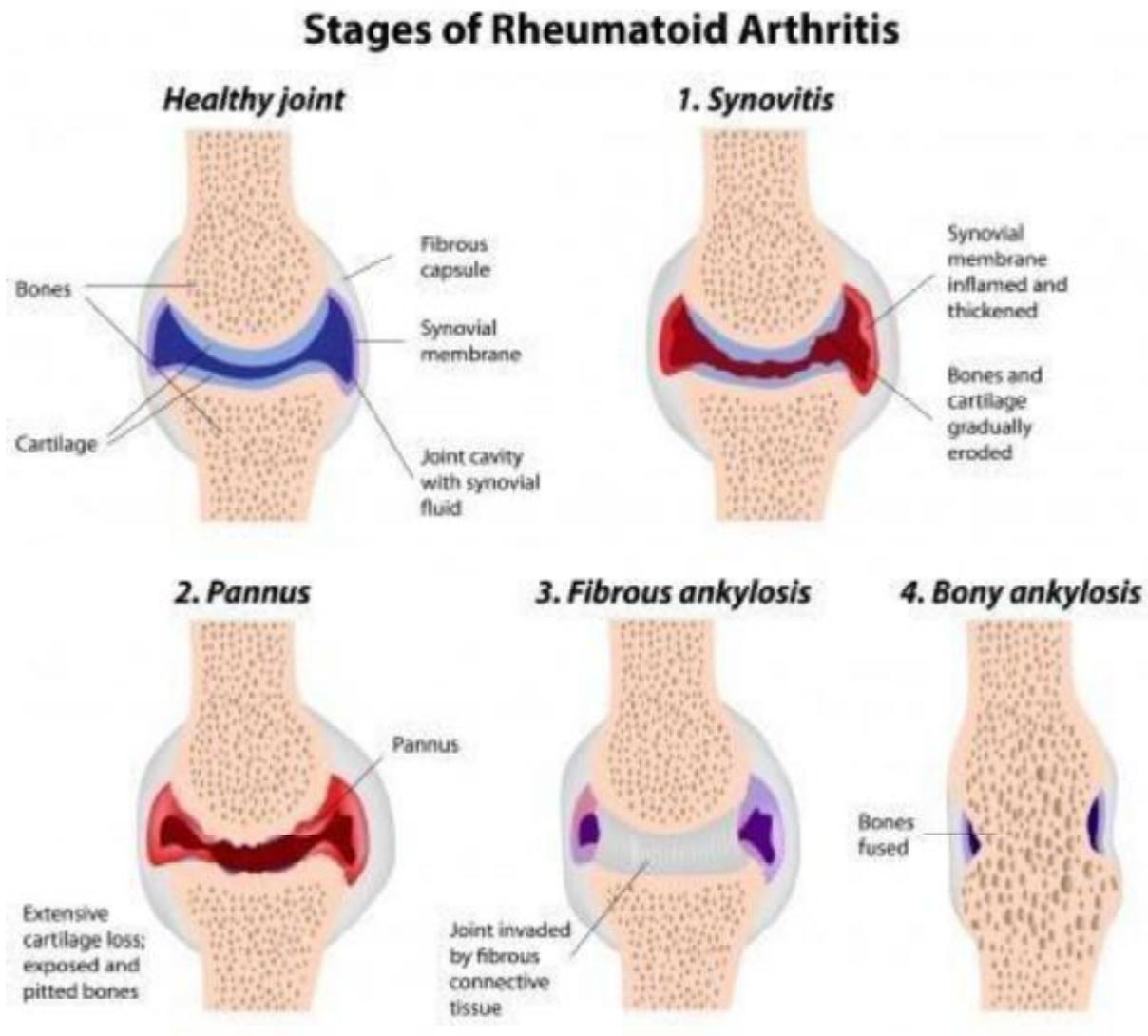


Figure 2 : Les différentes phases du PR (25)

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une PR récente au stade de début n'est pas une chose simple car aucun signe clinique ni biologique n'est caractéristique. C'est habituellement une maladie inflammatoire poly synoviale, intéressant au moins trois articulations et évoluant depuis plus de six semaines et moins de six mois. (16,17,18,19).

1.Présentation clinique :

Les tableaux cliniques inaugurant une PR sont multiples ; ils sont loin d'être toujours évocateurs de la maladie. Schématiquement, 4 tableaux cliniques peuvent s'observer au début d'un rhumatisme inflammatoire (19) :

- Une arthrite évidente, qu'elle touche une articulation (monoarthrite), 2 ou 3 articulations (oligoarthrite) ou plus de 3 articulations (polyarthrite);
- Des arthralgies inflammatoires, mais sans Signe clinique objectif;
- Un rhumatisme intermittent, où la notion d'arthrite n'est retrouvée qu'à l'interrogatoire;
- Des manifestations rhumatismales dont l'origine articulaire n'est pas évidente (myalgies, tendinopathies...).

L'examen clinique recherchera l'existence d'une synovite, d'arthrite ou une douleur des métacarpo-phalangiennes et/ou des métatarsophalangiennes objectivée par un Squeeze test positif (Figure1). (20)



Figure 3 : Squeeze test (20)

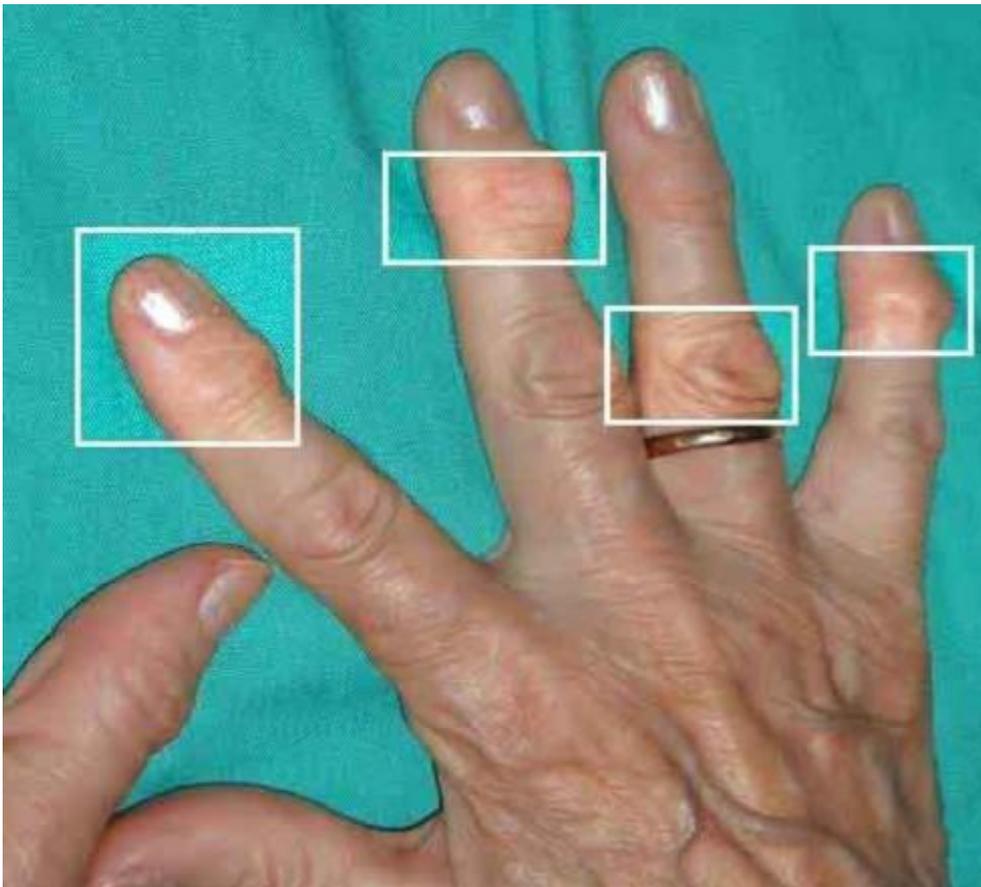


Figure 4 : Arthrites au niveau de la main (20)

Le problème pratique est donc de reconnaître l'existence même d'une arthrite chez un patient consultant pour une symptomatologie fonctionnelle pouvant faire évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant. (21)

Actuellement, l'échographie articulaire et l'imagerie par résonance Magnétique (IRM) permettent aisément de reconnaître une synovite MCP et/ou MTP et rendre ainsi un tableau initialement oligoarticulaire polyarticulaire. Les dernières recommandations du «clinical guide» parues dans la revue Annals of the Rheumatic Diseases notent que toute raideur matinale supérieure à 30 minutes associée ou non à une douleur des MCP et/ou des MTP objectivée par un squeeze test positif et un gonflement de plus de trois articulations nécessitent une prise en charge spécialisée par rhumatologue qui doit évaluer les facteurs d'évolution vers la chronicité. (16-17,18-22).

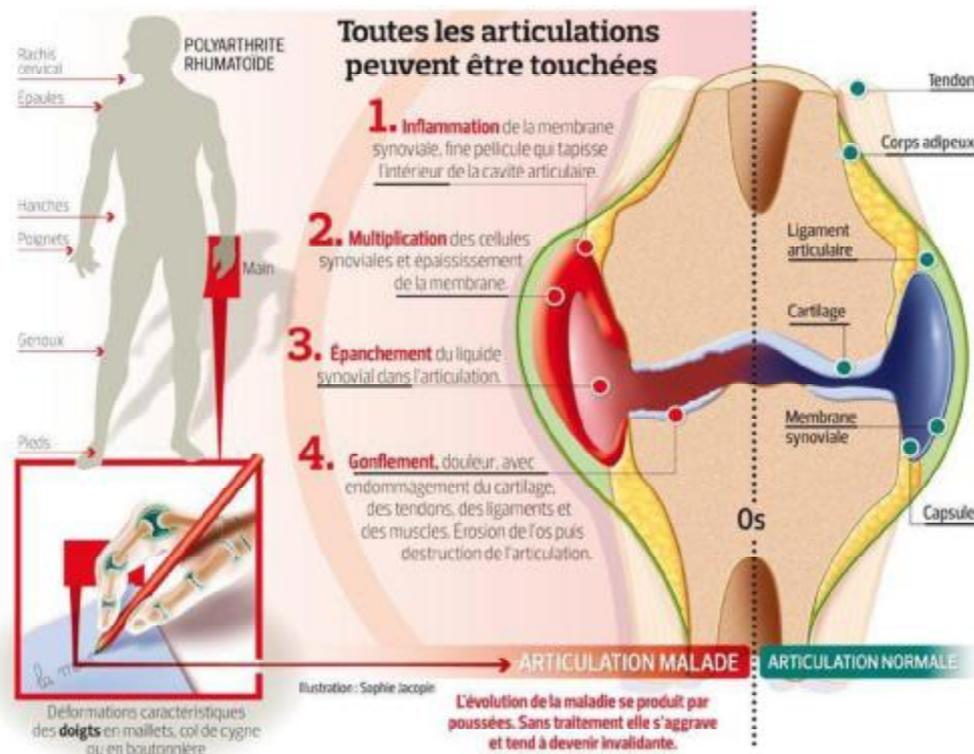


Figure 5 : Schéma explicatif des signes d'inflammations des articulations(19)

2.Données biologiques :

Le facteur rhumatoïde (FR) détecté par les tests d'agglutination, c'est-à-dire les tests de fixation du Latex et de Waaler-Rose qui identifient principalement le FR IgM, est souvent absent et manque de spécificité pour la maladie.

D'autres tests ont été développés pour aider à diagnostiquer la PR. En effet, le test ELISA permettant d'identifier les iso-types du FR semble être une technique plus sensible et plus reproductible que les tests d'agglutination (26,28).

Les anticorps antiflaggrines comprennent les anticorps antiperinucleaires (APN) décrits en 1964, les anticorps anti kératines (AK) en 1979 et les anticorps anti-Sa en 1994. L'intérêt de ces anticorps réside avant tout dans leur utilité pour un diagnostic précoce de la PR lequel repose actuellement sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Bien que les APN et les AK puissent être présents avant le début clinique de la PR, les APN ne sont présents que chez 27 à 46% des PR récentes et chez seulement 13 % des PR très récentes (27- 29), les AK ne sont présents que chez moins de 38 % des PR au début de leur évolution et les anti- Sa que chez 29 % à 24 % des PR pendant les premiers mois d'évolution. Les tests ELISA qui utilisent des peptides cycliques citrullinés (anti CCP dits aussi ACPA) sont positifs chez 52 à 57 % des PR récentes (27,28). Il existe deux types d'anticorps antiCCP : antiCCP1 et antiCCP2. Les anti CCP ont une sensibilité de 68 % et une spécificité de 98 % pour les PR tout- venant, mais chez les malades atteints d'arthrites récentes, la sensibilité varie de 40 à 66 % ; leur spécificité serait de 96 % dans les PR récentes avec une légère supériorité des antiCCP2 (30). Les antis CCP sont positifs chez 30 % des PR négatives pour le FR. La positivité conjointe des FR et des antiCCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (98 -100 %), rendant quasi certain le diagnostic de PR, avec toutefois une sensibilité excédant pas 40-50 % (27).

L'anticorps anti-fibrinogène citrullinés (ACF), dirige contre les chaînes α et de la fibrine du tissu synovial humain, a une sensibilité (55,7 %) et une spécificité (92,6 %) presque identique aux antiCCP pour le diagnostic précoce de PR (30).

Les antiCCP 3 et les anti-vimentines citrullinés semblent avoir une sensibilité équivalente ou sensiblement plus élevée par rapport aux anti CCP2 (31).

D'autres autoAc ont été décrits comme les autoAc anti-Sa, les autoAc antialpha émolase, les autoAc anti-calpastatine, l'anti-glucose-6-phosphate isomérase, les anti-RA 33 et les anti-p68. Cependant, leur valeur diagnostique reste limitée comparée aux AntiCCP2 (32).

3.Données radiographiques :

➤ La radiographie standard :

La valeur diagnostique des radiographies des mains et des pieds pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante a été très peu étudiée. Or elles font généralement partie du bilan initial réalisé devant un rhumatisme inflammatoire débutant. Les érosions semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande, qui fait aussi partie des critères de classification de l'ACR, reste très controversée. Les radiographies des pieds augmentent la sensibilité du critère radiographique. Cependant, vu le délai d'apparition des anomalies radiologiques, celles-ci n'auront qu'une faible valeur ajoutée en ce qui concerne le diagnostic précoce de PR. L'IRM et l'échographie semblent prometteuses mais sont en cours de validation (33,34).

➤ **L'échographie articulaire :**

Elle peut amener deux informations distinctes et importantes en cas d'arthrite: d'une part objectiver les synovites et d'autre part rechercher le caractère érosif de l'arthrite. A l'échelle d'une population, il a été démontré que l'échographie permet de détecter plus de synovites que l'examen clinique, et qu'elle Permet de détecter plus d'érosions que la radiographie standard.

Dans l'étude de Wakefield comportant 100 PR, et comparant échographie et radiographie des métacarpo-phalangiennes de la main dominante, l'échographie détectait 3,5 fois plus d'érosions que la radiographie, et la corrélation avec les érosions vues par IRM était excellente. Le power doppler donne de plus des observations sur le caractère inflammatoire des synovites en permettant de détecter et de quantifier la vascularisation. Cependant, il existe des difficultés pratiques liées à la méthode non standardisée et au manque de personnel entraîné (35,36).

➤ **L'imagerie par résonance magnétique :**

Elle permet une évaluation des lésions osseuses précoces (œdèmes, géodes et érosions), une description de la synoviale inflammatoire des articulations et des gaines tendineuses, et permet de distinguer entre lésions inflammatoires actives et lésions synoviales chroniques fibreuses. Il a été montré qu'un système de graduation et/ou des méthodes d'évaluation du volume de la membrane synoviale hypertrophiée pouvaient être utiles à l'évaluation de l'activité de la maladie et de sa réponse au traitement (35,37).



Figure 6 : Des lésions articulaires au niveau des pieds (33)



Figure 7 : Des lésions articulaires au niveau des mains (34)

4.Critères de diagnostic :

a. Critères ACR 1987 :

- 1- **Raideur articulaire matinale** : raideur matinale articulaire ou péri articulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.
- 2- **Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires** : gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP (inter phalangiennes proximales), les MCP (métacarpophalangiennes), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP (métatarsophalangiennes).
- 3- **Arthrite des articulations des mains** : gonflement d'au moins un groupe articulaire parmi poignets, IPP ou MCP.
- 4- **Arthrite symétrique** : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).
- 5- **Nodules rhumatoïdes** : nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin
- 6- **Facteur rhumatoïde** : sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux.
- 7- **Modifications radiologiques** : modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).

- **Au moins 4 des 7 critères sont exigés**

Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines

b. Nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite Rhumatoïde débutante

Très récemment en 2009, les collèges américain et européen de rhumatologie (ACR, EULAR) ont développé des critères permettant un diagnostic précoce de PR et par conséquent, l'instauration immédiate d'un traitement de fond (comme le méthotrexate).

Il s'agit d'une démarche en plusieurs temps comportant tout d'abord l'identification d'une articulation gonflée témoignant de l'inflammation, l'élimination d'une autre affection pouvant expliquer ces articulations gonflées, et la visualisation d'une érosion radiographique typique de PR.

S'il n'y a pas d'érosion osseuse identifiable (radiographie normale), ce qui est le cas le plus fréquent, il est proposé d'utiliser des critères pondérés sur 10 points comportant :

- Le nombre et le type d'articulations (petites ou grosses articulations) touchées (0 à 5 points);
- La présence de facteur rhumatoïde ou d'ACPA (d'anti CCP) (0 à 3 points); La présence d'une inflammation biologique (VS, CRP) (0 ou 1 point);
- ET la durée des symptômes (supérieure à 6 semaines) (0 ou 1 point).

S'il y a plus de 6 points sur ces critères, le diagnostic de PR peut être retenu.

EVALUATION
DE LA POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE

Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde se révèle être complexe car interviennent de nombreux aspects. Dans un premier temps, l'analyse des facteurs pronostics est importante, afin de prévoir au mieux l'évolution de la maladie et d'ajuster sa prise en charge. La mesure de l'activité clinique et radiographique est à évaluer également, ainsi que l'impact et les conséquences provoqués sur la qualité de vie du patient.

L'aboutissement de cette analyse est de développer une stratégie thérapeutique propre au patient, d'adapter sa prise en charge et d'assurer son suivi régulier. Cette évaluation pourra ainsi quantifier et exprimer une amélioration, une rémission ou le cas échéant une aggravation de l'état clinique du patient. (38)

1) FACTEURS PRONOSTICS

Devant l'hétérogénéité de la PR, il est primordial que les facteurs de pronostic soient identifiés le plus rapidement possible afin d'adapter la prise en charge de la maladie selon sa possible évolution. Ces facteurs peuvent être cliniques, biologiques, radiologiques ou génétiques.

Les facteurs cliniques sont associés au sexe du patient (femme), à un déclenchement à un âge avancé, à la présence d'atteintes extra-articulaires et au nombre d'articulations impactées dans la phase précoce de la maladie.

Les facteurs radiologiques : la présence d'érosions à un stade précoce de la PR, corrèle avec les formes sévères de la maladie. Ceci constitue un important marqueur pronostic pour le moyen terme (Combe 2007). L'IRM joue d'ailleurs un rôle prépondérant dans l'identification des érosions dès les premières semaines.

Les facteurs biologiques :, une quantité élevée de CRP traduisant une inflammation constante témoigne d'une érosion dans le devenir de la PR. Un taux

élevé de FR, de même que des anticorps anti-CCP, aux stades précoces de la maladie sont aussi le signe de mauvais pronostic d'une PR (HAS 2007).

Un mauvais indice de qualité de vie, en réponse à des questionnaires comme l'HAQ, dans les débuts de la maladie reflète généralement une invalidité fonctionnelle à plus ou moins long terme.

Plus de 90% des patients ayant une PR sévère avec atteintes articulaires importantes, présentent l'allèle HLA-DRB1*04-01 ou HLA-DRB1*04-04 (Gough, et al. 1994). L'importance de ce typage génétique est donc fondée.

Pour rappel, plus la prise en charge thérapeutique de la PR est précoce, plus le pronostic est amélioré. Une étude a démontré que les patients ayant reçu un traitement dans les six premiers mois de leur PR ont un handicap fonctionnel à 5 ans bien inférieur à ceux qui ont été traités plus tardivement (score moyen HAQ de à 1,875 contre 1,375) (Wiles, et al.2001).

2) ÉVALUATION DE L'ACTIVITE DE LA PR

➤ ÉVALUATION CLINIQUE ET EVALUATION BIOLOGIQUE

Les variations de l'activité de la pathologie sont mesurées à l'aide de scores composites basés sur les divers paramètres qui ont été abordés précédemment. Le score ACR, sur lequel nous reviendrons plus précisément par la suite, est la référence au cours d'études cliniques ou lors de l'évaluation de traitement. Le DAS (*Disease Activity Score*), est un score essentiellement utilisé dans le suivi et l'évaluation clinique en pratique courante.

A. LE DAS-28 :

Le score du DAS-28 voit son importance notamment, en tant que critère d'évaluation aussi bien sur l'activité de la maladie que sur sa rémission ou bien encore sur l'efficacité du traitement utilisé. Il est d'ailleurs le score le plus utilisé dans la pratique courante.

Il existe une version dérivée de ce calcul, dans laquelle la vitesse de sédimentation est remplacée par le dosage de la protéine C réactive. Cette autre version porte le nom de DAS- 28-CRP.(38)

B. LE SDAI ET CDAI:

- Le « *Simplified Disease Activity Index* » est un indice de l'activité de la PR. Il a été simplifié afin d'être utilisé dans la pratique courante.
- Le CDAI ou *Clinical Disease Activity Index* est l'équivalent du SDAI, mais contrairement à ce dernier, il ne prend pas en compte de paramètres biologiques, ainsi le dosage de la CRP n'intervient pas dans le calcul. L'avantage de ce score est qu'il s'affranchit des résultats biologiques, permettant ainsi de procéder rapidement à l'évaluation.(38)

➤ ÉVALUATION RADIOGRAPHIQUE

Le suivi de la PR repose sur la comparaison entre les clichés de radiographie précédents et les clichés actuels. L'analyse peut également reposer sur des indices correspondant à des scores qui se basent sur les destructions osseuses et cartilagineuses. C'est le cas de l'indice de Larsen, de Sharp ou sa version modifiée (Sharp modifié).

A. INDICE DE SHARP :

Avec cet indice, on étudie l'articulation du poignet et de la main en recherchant le pincement ou l'érosion articulaire. 17 articulations permettent d'évaluer l'érosion en attribuant une note entre 0 et 5 et, 18 autres servent à évaluer le pincement articulaire avec une note entre 0 et 4 (Sharp, et al. 1985). Le score global de l'indice de Sharp est la somme des scores d'érosions et de pincements.(38)

B. INDICE DE LARSEN :

Cet indice évalue les mêmes critères que celui de Sharp mais en associant l'ostéopénie qui est la fragilisation osseuse. Plus rapide que l'indice de Sharp, celui de Larsen permet également une évaluation générale. En se basant sur un atlas de radiographie réalisée à différents stades, chaque articulation se voit attribuer une note entre 0 et 5 selon la sévérité de la lésion.

Le score obtenu pour les poignets est multiplié par 5 et le score maximum est donc de 160.

3) ÉVALUATION DE LA QUALITE DE VIE

Cette évaluation a pour but d'obtenir une analyse globale de la santé en prenant en compte aussi bien la santé physique, psychologique mais également les activités domestiques et sociales. Afin de procéder à cette évaluation, de nombreux outils ont été mis en place mais les plus courants sont les auto-questionnaires. Les deux plus utilisés et spécifiques à la PR sont le « Health Assessment Questionnaire » ou HAQ et l'Echelle de Mesure de l'Impact de la polyarthrite Rhumatoïde : EMIR.

➤ **INDICE HAQ :**

Il s'agit d'un indice représentant la capacité fonctionnelle du patient et mesurant ses aptitudes quotidiennes dans huit domaines d'activité durant la semaine précédente. Ce questionnaire est très utilisé au cours de la PR caractérisé par sa rapidité, sa fiabilité et sa reproductibilité. Une PR très active a généralement un indice HAQ proche de 2.(38)

➤ **L'INDICE EMIR :**

L'indice EMIR est une version adaptée et traduite de l'indice AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale) qui mesure l'activité physique, la dextérité, l'aspect social (rôle et activités), la mobilité, les gestes de la vie courante, la douleur, l'anxiété et la dépression.

L'EMIR comprend 72 questions et évalue la qualité de vie des quatre dernières semaines

TRAITEMENTS

AU COURS DE LA PR

Les traitements médicamenteux constituent la composante la plus importante de la prise en charge de la PR. L'arsenal thérapeutique est constitué de traitements de fond et symptomatiques.

Les traitements de fond visent directement la cause de la maladie. Ils tentent ainsi de prévenir ou de freiner l'évolution de la maladie sur ses différents plans (biologique, clinique et radiographique). Il est possible de différencier ceux dits « conventionnels » des biothérapies. Les traitements symptomatiques visent uniquement à soulager la douleur et réduire l'inflammation. Contrairement aux traitements de fond, ils ne traitent en aucun cas la cause.

1.TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Le traitement symptomatique de la pathologie est basé sur la prescription d'antalgiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de corticoïdes.

➤ ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)

Les AINS ont une bonne action sur l'inflammation et la douleur; ils sont généralement administrés par voie orale, à une posologie efficace en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment digestifs (ulcère, perforation, hémorragie) et rénale. La présence de facteurs de risque cardiaques ou vasculaires doit être prise en considération ; la majoration du risque cardio-vasculaire concerne les AINS classiques et les coxibs. Chez le sujet âgé, on évitera la prescription d'AINS à cause de leur toxicité rénale, digestive et cardio-vasculaire.(39)

➤ Glucocorticoïdes

Les corticoïdes ont une action anti inflammatoire et antalgique sur la PR.

L'administration des corticoïdes se fait généralement par la voie orale, bien que la voie parentérale puisse être envisagée. Cependant les fortes doses administrées en per os sur de courtes durées doivent être utilisées avec prudence sous peine de provoquer un effet rebond de la PR.

La prescription de corticoïdes oraux se base essentiellement sur des substances à demi-vie courte telles que la prednisolone (Solupred®) ou la prednisone (Cortancyl®) avec une prise unique le matin. Il est possible de fractionner la posologie à raison de 2/3 le matin et 1/3 le soir. La dose initiale est généralement comprise entre 10 à 15 mg/j. Lorsque l'effet thérapeutique espéré est obtenu, une diminution de la dose de corticoïdes doit être envisagée en essayant toujours de définir la "posologie minimale efficace" dans le but d'obtenir les effets bénéfiques du traitement en limitant au maximum les risques.

Un concept de corticothérapie a été élaboré récemment, la chronothérapie (40). Cette thérapie par corticoïdes se base sur le principe de la chronobiologie pour expliquer les symptômes par une production nocturne de cytokines comme par exemple l'IL-6. Ainsi l'administration au coucher de corticoïdes à libération différée permettrait de limiter la sécrétion importante de ces cytokines nocturnes. Ce tableau thérapeutique s'avère très encourageant, plus particulièrement en ce qui concerne les dérouillages matinaux. Sans compter sur le fait que la prednisone disponible sous cette forme galénique, n'est administrée qu'en faible dose et offre ainsi une tolérance bien meilleure sur le moyen et long terme (41).

2.Traitements de fond

A- Classiques(DMARDs) :

a. Le méthotrexate :

Le méthotrexate est la référence du traitement de fond de la PR et il est prescrit à tout stade de la maladie. il inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Les mécanismes d'action sont multiples, le méthotrexate (MTX) diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T. Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7 OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales). Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement, l'excrétion du MTX est principalement rénale.

Dans les cas où le patient ne serait pas répondeur au MTX seul, il est possible d'y combiner un DMARD, en conservant le MTX comme base de la thérapie (42).

La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os (Novatrex comprimé 2,5 mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate). 50 à 60% des patients répondent au MTX. L'efficacité apparaît en 4 à 6 semaines et l'arrêt du MTX s'accompagne d'un rebond précoce 4 semaines plus tard.

Il sera également primordial d'informer le patient sur les risques tératogènes engendrés par le MTX. En cas de souhait de grossesse, le patient (homme ou femme) devra en informer le praticien afin d'interrompre le traitement au moins 3 mois avant la conception (42)

b. Le léflunomide

Le léflunomide est délivré sous la spécialité Arava® et est disponible sous forme de comprimés de 3 dosages différents (10, 20 et 100 mg). Ce médicament est prescrit en tant que traitement de fond dans la PR et principalement en seconde intention si le patient présente une contre-indication au MTX. Le léflunomide constitue la meilleure alternative au MTX dans la catégorie des traitements de fond « conventionnels » (41).

La posologie usuelle est une dose quotidienne comprise entre 10 et 20 mg/j qui dépend de l'activité de la PR et de la tolérance du patient.

Le MTX et le léflunomide possèdent une efficacité sensiblement identique avec un taux de réponse au traitement chez pratiquement 2 patients sur 3. Le taux de maintien du traitement au léflunomide reste cependant peu élevé, ce qui s'explique par la fréquence de ses effets indésirables. Son efficacité apparaît après 1 à 3 mois de traitement.

A l'image du MTX, le léflunomide est tératogène, il sera donc nécessaire d'écartier toute grossesse avant l'initiation du traitement.

Comme expliqué précédemment, de par ses effets tératogènes, le léflunomide est formellement interdit chez la femme enceinte ou qui allaite. Il est donc nécessaire de prévoir une interruption de traitement au moins deux ans avant le souhait de conception.

Les effets indésirables tels que l'hépatotoxicité ou l'hématotoxicité peuvent apparaître après l'interruption du traitement suite à la longue demi-vie du métabolite actif de léflunomide. Cet aspect sera à prendre en compte lors d'un changement ou d'une association de traitement de fond.(41)

c. Antipaludéens de synthèse (APS)

Deux molécules sont principalement utilisées dans la prise en charge de la PR : l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et la chloroquine (Nivaquine®). Ces antipaludéens sont prescrits dans la PR bénigne, seuls ou plus fréquemment en combinaison avec le MTX quand ce dernier n'est pas suffisant.

*Dans la pratique courante, l'hydroxychloroquine est la plus utilisée dans la prise en charge de la maladie. Il est également possible de la voir associée à la sulfasalazine et au MTX, cette trithérapie étant réservée aux cas réfractaires.

Les APS (le Plaquenil® principalement) ont démontré leur efficacité dans la prise en charge de la PR et ils n'offrent cependant aucune amélioration d'un point de vue radiographique et seront donc, comme précisé précédemment, prescrits dans les PR bénignes sans altération osseuse ni articulaire.ainsi que L'efficacité optimale du traitement est attendue après 6 mois environ. Cependant, les contre-indications majeures des APS sont l'allaitement et la rétinopathie. (43)

B- biothérapie :

Les agents biologiques regroupent les inhibiteurs du TNF (Adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, Infliximab) ainsi que l'abatacept, le rituximab et le Tocilizumab.

Les données disponibles ne permettent pas de privilégier l'un de ces médicaments par rapport aux autres. Comme tous les immuns modulateurs, ces médicaments peuvent favoriser l'apparition d'infections. Vu l'absence de données, ces agents biologiques sont à éviter pendant la grossesse et chez les femmes qui envisagent une grossesse.

B.1. ANTI- TNF α

Les biothérapies anti-TNF α sont les premières thérapies ciblées à avoir vu le jour dans la PR, et sont par ailleurs les plus utilisées. En tant que traitement coûteux, il est réservé aux PR actives et érosives qui sont également contrôlées par MTX.

• INFLIXIMAB OU REMICADE®

L'infliximab est généralement prescrit en combinaison avec du MTX en traitement de fond dans les PR qui présentent une activité importante et dont la réponse thérapeutique au MTX n'est pas suffisante. Cette combinaison peut être également prescrite dans les PR sévères et évolutives chez les patients naïfs de tout traitement.

L'administration de Remicade® s'effectue par perfusion sur 2 heures à raison de 3 mg/kg. Cette opération sera réitérée à la semaine 2, à la semaine 6 puis tous les deux mois. La perfusion se fera nécessairement en milieu hospitalier.

Si aucune réponse thérapeutique n'est observable après 12 semaines, deux possibilités sont envisageables : Soit une augmentation posologique par paliers de 1,5 mg/kg sans dépasser une dose maximum de 7,5 mg/kg ; soit une réduction à 6 semaines de l'intervalle entre deux administrations, cependant La demi-vie est estimée à 8-9 jours.(44)

• ADALIMUMAB OU HUMIRA®

L'adalimumab est une immunoglobuline monoclonale 100% humanisée. Cet anticorps est disponible sous forme de seringues ou de stylos injecteurs pré-remplis à raison de 40mg pour 0,8 mL et destinés à l'injection sous-cutanée. Il est commercialisé sous le nom d' Humira®.(45) La prescription d'Humira® est associée à celle du MTX dans les cas de PR dont l'activité est :

- ❖ soit modérée à sévère et qui précédemment était traitée aux traitements conventionnels sans réponse thérapeutique adéquate ;
- ❖ soit sévère et évolutive et dont le patient est naïf de tout traitement.

L'administration de cet anti-TNF α peut se faire en monothérapie chez les

patients qui ne tolèrent pas le méthotrexate.

Le schéma posologique d'Humira® est basé sur sa demi-vie de 15 jours, l'injection aura donc lieu toutes les 2 semaines. Cet intervalle peut être réduit à une fois par semaine si la réponse thérapeutique est absente ou partielle après 12 semaines de traitement.

• CERTOLIZUMAB PEGOL OU CIMZIA®

Le certolizumab-pegol (CP) est une conjugaison entre un fragment d'immunoglobuline humanisé recombinant ciblant le TNF- α et une molécule de polyéthylène glycol (PEG).

Sa version commerciale Cimzia® qui est le second anti-TNF- α arrivé sur le marché, est proposée en seringues pré-remplies de 200 mg/mL pour un usage sous-cutané. L'absence de passage trans-placentaire actif du Certolizumab permet de traiter une arthrite inflammatoire au cours des derniers mois de la grossesse sans risque potentiel pour le nouveau-né.

Toutefois, l'adjonction de prednisone aux anti-TNF chez la femme enceinte impose une attention particulière en raison de la vulnérabilité accrue aux infections pouvant aboutir à un accouchement prématuré. Il est possible de poursuivre le traitement par Certolizumab au cours de l'allaitement. (45)

• GOLIMUMAB OU SIMPONI®

Le golimumab, sorti en 2009, est le dernier né à ce jour en tant qu'anti-TNF- α . C'est un anticorps monoclonal de type Immunoglobuline G totalement humanisé et commercialisé sous la marque Simponi®.

Son indication dans la PR est identique à Humira® et son administration sera faite, entre autres, en association au méthotrexate, quand la réponse aux traitements de fond, notamment le MTX, a été inadéquate (HAS 2007)(Cf. Résumé de l'indication des biothérapies dans la PR (TableauXI)).

En ce qui concerne sa posologie, Simponi® est administré par voie sous-cutanée ou par autoinjection à raison de 50 mg une fois par mois.(45)

B.2. RITUXIMAB OU MABTHERA®

Le rituximab est un anticorps (AC) monoclonal chimérique murin humanisé contre le CD20 obtenu par génie génétique.

La société marocaine de rhumatologie (SMR) recommande le Rituximab en première intention si PR avec intolérance ou échec du MTX à dose efficace tolérée pendant 3 mois de traitement ou si PR active et évolutive avec un DAS 28 > 5.2 ou > 3.2 avec une corticodépendance et des lésions d'évolutivité structurale.

Cette biothérapie permet ainsi une destruction sélective des lymphocytes B dont le rôle dans la PR a été préalablement établi.

Le modèle posologique du rituximab est basé sur des cures réalisées en milieu hospitalier, tous les 8 à 10 mois. Chacune de ces administrations est composée de deux perfusions de 1g de rituximab espacées de 2 semaines et précédées d'une injection de corticoïde (100 mg de méthylprednisolone).

Après chacune des cures, le taux de lymphocytes B chute brusquement et réapparaît progressivement, nécessitant une nouvelle administration. Il est contre indiqué au cours de la grossesse et l'allaitement.(45)

B.3. ABATACEPT OU ORENCIA®

L'abatacept ou Orencia® est une protéine de fusion entre le domaine extracellulaire de l'antigène 4 cytotoxique lié au lymphocyte T (CTLA-4) et une partie du fragment constant (Fc) modifiée d'anticorps (IgG1).

Orencia® est disponible en flacon de poudre dosé à 250mg permettant la préparation de solution injectable.

L'abatacept est prescrit en combinaison avec le MTX pour les PR dont l'activité est soit modérée, soit sévère et dont les patients n'ont pas répondu suffisamment ou ont été intolérants au traitement de fond basé sur au moins un anti-TNF (HAS 2012). Cette association a démontré une diminution de l'évolution des lésions structurales et une amélioration des aptitudes fonctionnelles (HAS 2012). Tout comme le

tocilizumab, l'abatacept est utilisé en 3ème intention dans la prise en charge de la PR.

L'Orencia® est contre-indiqué chez les personnes présentant des cas d'infections sévères ou ayant un historique de néoplasie dans les 5 dernière années. Les femmes enceintes et allaitantes ne pourront pas également utiliser cette biothérapie.

B.4. TOCILIZUMAB OU ROACTEMRA®

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les récepteurs de l'interleukine, Ce messenger cellulaire est à l'origine de l'activation des lymphocytes, de la synthèse de protéines inflammatoires et de la résorption osseuse.

Le tocilizumab est commercialisé depuis 2009 en tant que RoActemra® dans différents dosages (de 80 mg à 400 mg) pour perfusion en intraveineuse.

Cette biothérapie récente a intégré l'arsenal thérapeutique de la PR. Elle est maintenant indiquée dans son traitement, notamment pour celle d'activité modérée à sévère, chez des patients polyarthritiques préalablement traités à l'aide d'un ou plusieurs traitements de fond (anti-TNF α , DMARDS,...) et qui n'y répondent pas de manière satisfaisante, ou y sont intolérants. Cette indication est destinée à l'association tocilizumab-MTX et fait donc office de 3ème intention (Phase III) dans la prise en charge de la PR. comme il peut être prescrit en monothérapie par tocilizumab est envisageable lorsque le MTX n'est pas toléré par les patients.

Le schéma posologique de RoActemra® se résume à une perfusion d'une durée d'une heure, toutes les 4 semaines. La dose prescrite sera de 8mg/kg et ne pourra être inférieure à 480 mg.

Toutefois, cette dernière pourra être adaptée au patient selon sa tolérance hépatique déterminée par le dosage des transaminases. Les patients présentant des infections sévères ou une hypersensibilité à l'un des composants ne pourront recevoir ce traitement. Faute d'information concernant la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de tocilizumab sera vivement déconseillée dans ces deux cas.(45)

LA POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE
ET GROSSESSE

Face à un désir de grossesse chez une femme jeune qui souffre d'une polyarthrite rhumatoïde, une consultation médicale est nécessaire avant la conception pour planifier au mieux la grossesse, avec 3 objectifs :

- Le premier est la recherche de complications systémiques du rhumatisme inflammatoire, et en particulier une atteinte rénale ou une atteinte cardiaque qui doivent être bien contrôlées afin de débiter la grossesse.
- Le 2ème objectif est de rechercher des marqueurs biologiques susceptibles d'avoir des conséquences graves sur le déroulement de la grossesse pour le fœtus ou la mère. Le bilan concerne surtout la recherche de l'anticorps anti-SSA, avec le risque de bloc auriculo-ventriculaire, et d'anticorps antiphospholipides, avec le risque de mort fœtale ou de prématurité.
- Le dernier point concerne l'adaptation thérapeutique, pour d'une part éviter tout risque tératogène, d'autre part prévenir les éventuelles poussées.

La décision d'une grossesse pour une femme atteinte de polyarthrite rhumatoïde (PR) nécessite de considérer les conséquences de la PR sur la conception et le déroulement de la grossesse mais également de la grossesse sur l'évolution de la PR.

A. Le retentissement de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde :

➤ Epidémiologie

L'amélioration de la PR au cours de la grossesse est bien connue et a été décrite il y a plus de 50 ans. Cette amélioration concerne de 48% à 75% des grossesses en fonction des études (46–51) et croît progressivement au cours de celles-ci. Ainsi, dans une étude prospective récente (48) sur 84 femmes enceintes atteintes de PR, De Man et coll. retrouvaient 27% de rémission complète (en réponse EULAR) au 3ème trimestre malgré une réduction remarquable des traitements. De même, la moitié de ces 84 femmes avaient eu une réponse au moins modérée selon les critères EULAR. Ces résultats sont comparables à ceux de Barrett et coll. (51) qui comptaient 65% d'amélioration selon la douleur et les synovites et 16% de rémission. L'amélioration ne concerne pas le HAQ qui reste stable. Une étude récente (50) montre que l'amélioration de l'activité de la maladie est plus fréquente chez les patientes sans anticorps, c'est-à-dire sans anti-CCP et sans facteur rhumatoïde (75% de répondeur EULAR), en comparaison aux patientes avec anti-CCP et facteur rhumatoïde (43% de répondeurs EULAR). En post-partum, la maladie redevient active entre 1 et 6 mois après l'accouchement (48,51) avec un pic entre 6 et 12 semaines.

➤ Physiopathologie

Plusieurs mécanismes immunologiques peuvent expliquer l'évolution favorable de l'activité de la maladie. L'élévation progressive des concentrations de progestérone et d'estrogènes pendant la grossesse va entraîner un décalage de la réponse immunitaire initialement Th1 vers une réponse Th2. Or la PR étant une maladie à médiation principalement Th1, cela peut expliquer une tendance à l'amélioration. Ainsi, Ostensen en 2005 a retrouvé une augmentation des dosages des récepteurs solubles du TNF (TNFRs), de l'interleukine 1 récepteur antagoniste (IL1Ra) et d'un marqueur des lymphocytes Th2 : le CD30 soluble (CD30s) chez les femmes enceintes, alors que l'IL1 β et l'IFN γ étaient effondrés (52).

De même, il existe une augmentation du taux de lymphocytes Treg CD4+ CD25high au 3ème trimestre de la grossesse associée à une augmentation de production d'IL10 et à une diminution de l'IFN γ et du TNF α , alors que les lymphocytes T CD3+ baissent. Le pourcentage de Treg est inversement corrélé à la diminution de la CRP (53).

Dans la PR, un taux élevé de la galactosylation des immunoglobulines G a été montré par rapport à une population contrôle et serait associé au sein des PR à une activité de la maladie accrue ainsi qu'à une destruction articulaire. Une étude récente a cherché à comparer la galactosylation chez les patientes atteintes de PR et une population contrôle mais avant et après grossesse (54). Une augmentation de la galactosylation des

Immunoglobulines G1 et G2 a été observée au cours de la grossesse, avec un maximum au 3ème trimestre. Celle-ci était significativement plus prononcée chez les patientes dont l'évolution était favorable pendant la grossesse. Cette galactosylation régressait en post-partum.

B. Le retentissement de la polyarthrite rhumatoïde(PR) sur la grossesse :

La fertilité n'est pas diminuée dans la PR mais le nombre d'enfants des femmes atteintes de PR est moins important du fait de la volonté des femmes en âge de procréer de réduire la taille de la famille.

Par contre, la fécondité est inférieure dans la PR. Les complications de la grossesse comme l'hypertension, la pré-éclampsie ou le recours à la césarienne sont plus nombreuses au cours de la PR, avec néanmoins une augmentation qui reste fort heureusement peu importante.

La grossesse représente pour deux tiers des femmes atteintes de PR une période d'accalmie dans l'évolution parfois capricieuse de la maladie, malgré l'allègement considérable du traitement de fond. Plusieurs mécanismes hormonaux et immunologiques permettent d'apporter une explication à cette amélioration.

C. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au cours de la grossesse

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche préférentiellement la femme en période péri ménopausique. Néanmoins la maladie peut débuter chez la femme jeune en âge de procréer, fait en regard duquel s'inscrivent l'important essor des traitements de fond et notamment des biothérapies. Le rhumatologue confronté au désir de grossesse d'une femme atteinte de PR doit connaître les traitements autorisés pendant la conception, la grossesse et l'allaitement. En effet, en raison des effets tératogènes de certains immunosuppresseurs, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens efficaces de contraception et être averties des risques éventuels.

1) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Quel que soit l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), il n'existe pas de risque tératogène démontré. La FDA (Food and Drug Administration) autorise les AINS pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse mais les contre-indique à partir de la 32^{ème} semaine d'aménorrhée. Cette interdiction est commune à tout AINS, COXIB et formes topiques compris, en raison d'un risque de fermeture prématuré du canal artériel, de dysgénésie rénale, d'hydramnios et d'hémorragie du postpartum.

Les AINS peuvent également être responsables d'insuffisance rénale aiguë, parfois aurique, et d'hypertension artérielle (HTA). Ces phénomènes ne dépendent pas de la dose et 1 seul jour de traitement peut suffire.

Les recommandations du CRAT (*Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*) contre-indiquent formellement les AINS, surtout à partir de 24 semaines d'aménorrhée. Il faut donner la préférence aux formes à demi-vie brève, aux posologies faibles et de durée courte. La lactation est autorisée sous AINS.

2) Les corticoïdes

Les nombreuses publications concernant l'utilisation des corticoïdes en cours de grossesse ne font pas apparaître une fréquence globale de malformations plus importante que dans la population générale.

Plusieurs études soulèvent la possibilité d'une augmentation d'incidence des fentes labiales ou labio-palatines induite par les corticoïdes par voie générale. La seule étude prospective réalisée repose sur le registre des naissances suédois et ne met pas en évidence une telle augmentation, sur la base d'Odds Ratios (OR) de 1.4 (IC95% = 1.0-2.0) et 1.3 (IC95% = 0.7- 2.0) respectivement pour l'ensemble des fentes faciales et pour les fentes labiales ou labio-palatines.

D'autres publications signalent des retards de croissance intra-utérins et des

petits poids de naissance chez des enfants de mère traitée au long cours par corticoïdes par voie générale. Le rôle de ces derniers est difficile à mettre en évidence et à quantifier en raison de l'imputabilité probable de la maladie sous-jacente dans les retards de croissance.

Au total, le maintien ou l'institution d'un traitement par corticoïdes est tout à fait envisageable en cours de grossesse, quel qu'en soit le terme. Cette autorisation s'étend à la conception et à la lactation.

3)La sulfasalazine

La sulfasalazine est considérée comme sans danger pendant la grossesse et si le traitement doit être maintenu, il peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse et pendant la conception. La lactation n'est pas recommandée en raison d'un risque de diarrhée sanglante chez l'enfant.

Chez l'homme, une infertilité transitoire est possible, ce qui justifie l'arrêt de la sulfasalazine 3 mois avant d'envisager une conception.

4)Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est mutagène, tératogène et embryolétal chez l'animal. Il n'a aucune répercussion sur la fertilité féminine aux posologies immunosuppressives. En revanche, il est responsable d'effets tératogènes. En témoigne la trentaine d'enfants ou de fœtus malformés rapportés dans la littérature, dont une vingtaine présentant un tableau assez homogène : malformations du crâne (craniosténoses, hypoplasie de certains os du crâne), dysmorphie faciale (hypertélorisme, micrognathisme), malformations réductionnelles des membres, retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral, et moins fréquemment cardiopathies congénitales et microcéphalies.

La fréquence de ce tableau est impossible à calculer car il ne repose que sur des observations isolées. Il faut cependant signaler la description d'une cinquantaine d'enfants normaux indemnes de malformation issus de patientes traitées, y compris lors de traitements à fortes doses au 1^{er} trimestre en cancérologie.

En pratique, différentes règles doivent être observées :

- s'assurer de l'utilisation d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;
- arrêter le MTX après arrêt de la contraception en cas de désir de grossesse compte tenu de la pharmacocinétique de la molécule ;
- en cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, arrêter le MTX le plus rapidement possible et évaluer le risque au cas par cas, en tenant compte notamment de la chronologie de la prise et de la posologie (malformations observées dès 12.5 mg en dose totale et période critique concernant au moins le 1^{er} trimestre) ;
- en cas de poursuite de la grossesse, réaliser un dépistage pré-natal ciblé sur les malformations précédemment décrites. Le MTX est contre-indiqué au cours de la lactation. En clinique, aucun élément ne semble évoquer une répercussion du méthotrexate sur la fertilité féminine, en particulier aux posologies immunosuppressives. Chez l'homme, les données de la littérature sur les effets du MTX sur la fertilité masculine sont assez divergentes et une durée d'interruption du MTX est recommandée 3 mois avant l'éventuelle conception.

5) Le léflunomide

Le léflunomide (Arava® ou LEF) est un immunosuppresseur. Les études effectuées chez l'animal montrent des effets tératogènes indéniables (anophtalmie, microophtalmie, hydrocéphalie et malformations du squelette) chez diverses espèces. Le LEF n'a aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles exposés. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au LEF sont peu nombreuses. Il faut retenir un risque accru d'infection materno-foetale (en particulier à CMV) en raison de l'immunodépression induite par le traitement. A ce jour, il ne semble pas se dégager de malformations spécifiques de la centaine de grossesses rapportées sous LEF. La contraception est indispensable chez les patientes en âge de procréer, le traitement par léflunomide doit être arrêté au moins 3.5 mois (7 demi-vies) avant la conception ; l'élimination du LEF peut être accélérée par un wash-out avec de la cholestyramine (Questran®) ou du charbon activé ; après cette procédure de wash-out, le taux résiduel du métabolite sanguin est dosé à 2 semaines d'intervalle et si les taux sont inférieurs au seuil, la conception peut être envisagée 1 mois après le dernier dosage satisfaisant. En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement, une procédure de wash-out doit être initiée ; en cas d'exposition au LEF au cours du 1er trimestre de la grossesse, une surveillance pré-natale est indiquée et est orientée sur les malformations décrites chez l'animal. Le LEF est contre-indiqué au cours de la lactation car les études animales montrent que le LEF ou ses métabolites passent dans le lait maternel.

6)La ciclosporine A

Comme le montrent différentes études, le traitement par la ciclosporine peut être utilisé tout au long de la grossesse. Des doses de 2–3.5 mg/kg/jour n'augmentent pas le risque de prématurité ou de faible poids de naissance. Un risque d'infection materno-foetale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement. Aucune répercussion rénale n'est observée à ce jour lors du suivi à distance d'environ une centaine d'enfants exposés in utero après le 1^{er} trimestre de la grossesse. L'allaitement maternel est déconseillé.

7)Les anti-TNF α (infliximab, étanercept et adalimumab)

Les études chez l'animal ne démontrent pas de tératogénicité ni d'effets défavorables sur la grossesse ou sur le fœtus des anti-TNF α (infliximab, étanercept et adalimumab). Lorsqu'une femme déjà traitée par anti-TNF α émet le souhait d'une grossesse, il faut interrompre le traitement. Selon les RCT, les délais sont de 6 mois pour l'infliximab et de 5 mois pour l'adalimumab, ce délai est de 2 mois pour l'infliximab et l'adalimumab et de 3 semaines pour l'éтанercept. Il n'est fondé sur aucune donnée formelle mais reflète une interpolation de divers éléments et le «principe de précaution».

8) Le rituximab

Le rituximab (Mabthera®) n'est pas tératogène chez le singe. Pour ce qui concerne l'espèce humaine, les données se résument à 2 grossesses exposées au cours du 1^{er} trimestre d'issue normale et à 4 patientes (3 lymphomes et 1 purpura thrombopénique thrombotique) ayant reçu du rituximab au-delà du 1^{er} trimestre. La mesure des concentrations.

L'arrêt du rituximab en vue d'une grossesse est hautement souhaitable en l'état actuel des connaissances. La très longue durée de la demi-vie d'élimination impose un délai théorique avant conception de 12 mois dans le RCP et de 6 mois pour le CRI. La prescription du rituximab en cours de grossesse n'est envisageable qu'après avoir écarté toutes les autres options thérapeutiques possibles. Par ailleurs, il n'est pas recommandé au cours de la lactation.

9) L'abatacept

Chez l'animal, l'**abatacept (Orencia®)** n'est pas génotoxique ou mutagène et ne provoque pas d'aberrations chromosomiques. Les études de toxicité embryo-foetale menées chez la souris, le rat et le lapin à des doses 20 à 30 fois supérieures à la dose administrée chez l'homme (10 mg/kg) ne démontrent pas de toxicité foetale, de tératogénicité ou d'impact négatif sur le développement des nouveau-nés.

Chez une patiente traitée par abatacept, un souhait de grossesse impose un délai après la réalisation de la dernière perfusion. Les recommandations (RCP) pour la durée d'arrêt de l'abatacept imposent de respecter un délai d'au moins 4 mois environ après la réalisation de la dernière perfusion avant d'autoriser la conception chez la femme. Au total, en l'absence de données suffisantes, l'abatacept est contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement. Par ailleurs, l'abatacept n'est pas recommandé au cours de la lactation.

10) **Le tocilizumab**

Chez l'animal (singe cynomolgus), le tocilizumab (RoActemra®), administré au cours des phases précoces de la gestation, n'entraîne aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse ou le développement embryonnaire et fœtal. Cependant, une légère augmentation des avortements et de la mortalité embryonnaire et fœtale est observée à la suite d'une exposition systémique élevée (supérieure à 100 fois l'exposition chez l'homme) après comparaison avec les groupes placebo ou recevant des doses plus faibles. Nous ne disposons pas de cas rapportés de grossesse sous tocilizumab. Selon les données du RCP, la durée d'arrêt recommandée du tocilizumab chez la femme avant la conception est de 6 mois. En l'absence de données suffisantes, le tocilizumab est contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est donc requise lors de l'instauration du traitement. Par ailleurs, le tocilizumab n'est pas recommandé au cours de la lactation.

METHODES

ET MATERIEL

❖ Type d'étude :

C'est une étude rétrospective étalée sur une période de dix ans du premier Janvier 2006 au 30 décembre 2016 dénombant 25 dossiers de parturientes ayant Polyarthrite Rhumatoïde et prises en charge au service de gynécologie- obstétrique Hôpital militaire Moulay Ismail Meknès.

❖ Critères d'inclusion :

La Polyarthrite rhumatoïde en rapport avec la grossesse, apparait pendant la grossesse ou en post partum

❖ Critères d'exclusion :

La Polyarthrite rhumatoïde survenue avec la grossesse, Aggravation pendant la grossesse ou en post partum

❖ Méthode de collecte des données

La collecte des données a été faite à l'aide d'une fiche d'exploitation Précisant :

- les caractéristiques sociodémographiques des gestantes.
- Les antécédents médicaux, essentiellement Rhumatologique et gynéco-obstétricaux.
- l'examen général et articulaire à la recherche d'une polyarthrite rhumatoïde au cours de la grossesse
- l'issu de la grossesse
- Traitement et évolution

❖ Analyse des données

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Microsoft office Excel 2007

Moment du diagnostic par rapport à la grossesse :

- Premier T :
- Deuxième T :
- Troisième T :

Interrogatoire :

- Mode d'installation : Aigue Chronique
- Arthralgie :
- Inspection : Gonflement articulaire Déformation articulaire

Examen clinique :

- Œdème :
- Rougeur:
- Chaleur :
- Limitation de la mobilité :
- Le reste de l'examen somatique :

Examen général :

- HTA
- Poids
- Taille
- IMC

Bilan biologique:

- Anémie inflammatoire :
- VS, CRP
- Facteur rhumatoïde
- Anti-ccp

Bilan radiologique

- **Echographie**
- **Radiographie Standard Examen gynéco-obstétrical :**
- Age gestationnel du moment du diagnostic:
- Hauteur utérine :

- Mouvement fœtal :
- Speculum :
- Toucher vaginal :

Evolution :

- Aggravation de la maladie
- Amélioration de la maladie

Issue de la grossesse :

- Accouchement à terme accouchement prématuré

Accouchement :

- Voie Basse :
- Voie Haute :

Complication au cours de la grossesse

Complications :

- Complications maternelles :
- Complications Fœtale : Allaitement

Contraceptions

Traitement des poussées après l'accouchement

RESULTATS

A-Profil des patientes :

1.Age :

L'âge moyen de notre série était de 37 ans, avec des extrêmes variant entre 32 et 42 ans.

2.Origine géographique:

A propos de l'origine, nos patientes se répartissent comme suit, 20patientes proviennent du milieu urbain et 5 du milieu rural :

Tableau I: Répartition des patientes selon l'origine géographique

Origine Géographique	Milieu urbain	Milieu rural	Total
Nombre de cas	20	5	25
Pourcentage %	80%	20%	100%

3.Niveau intellectuel:

Dans notre série, 3 patientes ont un niveau d'étude primaire ,16 femmes ont un niveau secondaire et 4 femmes ont un niveau baccalauréat et 2 femmes ne sont pas scolarisées :

Tableau II : Répartition des patientes selon le niveau intellectuel

	Nombre	Pourcentage
Primaire	3	12%
Secondaire	16	64%
Niveau bac	4	16%
Non scolarisé	2	8%
Total	25	100%

4-Niveau socio-économique :

80% de nos patientes ont un niveau socio-économique moyen.

5-Habitudes toxiques :

2 femmes ont des habitudes toxiques: Tabac occasionnel

6-ATCD personnels gynéco-obstétriques :

6-1.Age des ménarches :

La moyenne d'âge des ménarches est de 13 ans avec extrêmes de 9 et 16 ans.

6-2.Age de début de l'activité génitale :

L'activité génitale dans notre étude était de moyenne de 20 ans avec extrêmes de 16 et 30 ans.

6-3.Gestité :

Notre étude révèle que la survenue de PR a eu lieu chez 15 femmes sur 25. Précisons ici que cette survenue a coïncidé, chez ces femmes, avec la deuxième grossesse, avec un taux se situant aux alentours de 60%, En revanche, 28% des femmes qui ont eu la maladie (PR) lors de leur troisième grossesse. Or, seulement trois femmes sur 25 ont été affectées par la polyarthrite rhumatoïde dès leur première grossesse, soit environ 12 % :

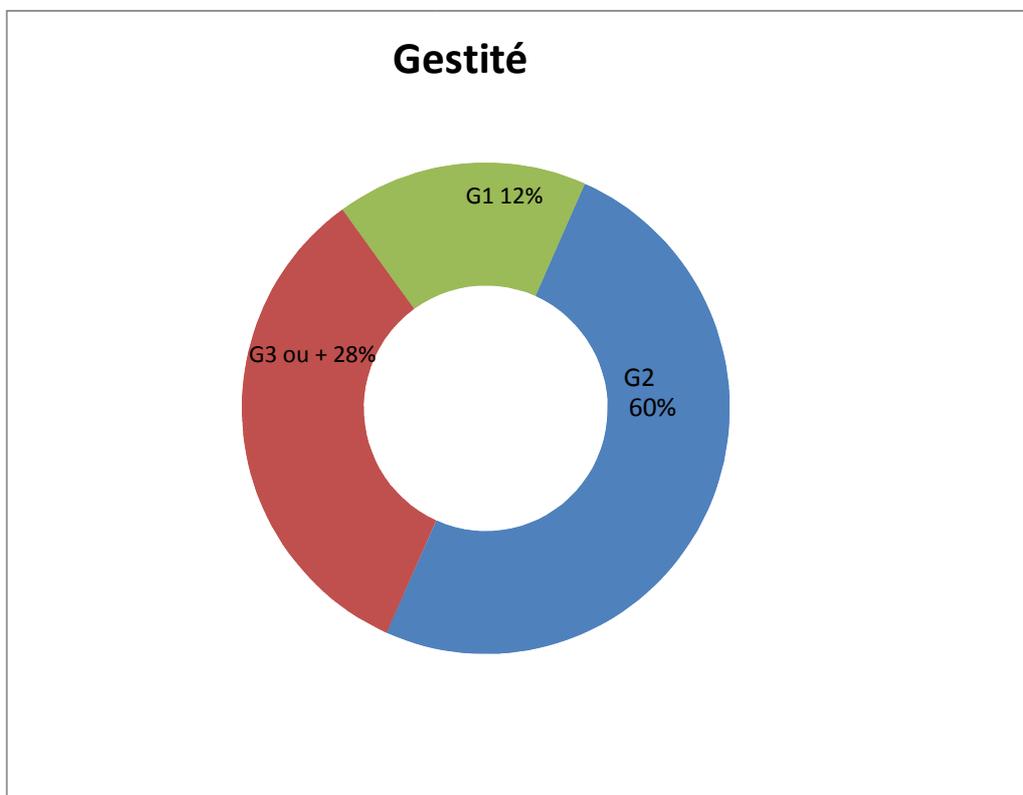


Figure 8 : La répartition des patientes selon le nombre de grossesse

6-4.Parité :

Notre étude objective montre que les primipares sont plus prédisposées d'avoir une Polyarthrite rhumatoïde avec un taux de 67 % que les femmes multipares qui représente un taux de 33 %.

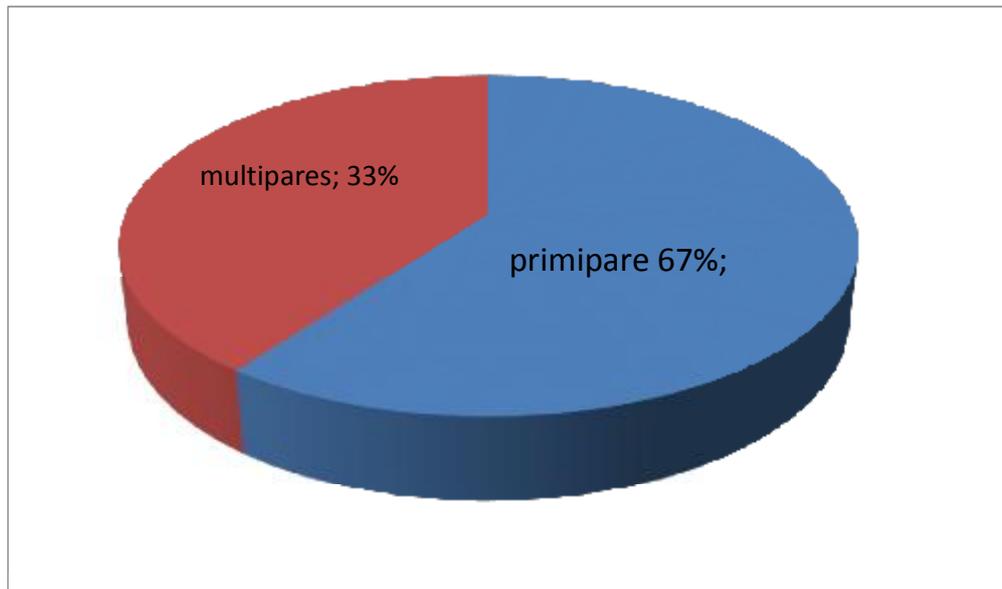


Figure 9: La répartition des patientes selon la parité

6-5.Fausse couche:

Dans notre série, une seule femme sur 25 qui a eu une fausse couche.

6-6.Méthode de contraception :

Dans notre série de 25 cas, 12 femmes prenaient des contraceptifs par voie orale.

7-Antécédents Médicaux :

76% des femmes étudiées dans notre série présentaient une polyarthrite rhumatoïde, alors que 16% des femmes présentaient un diabète et HTA:

Tableau III : Répartition des patientes en fonction des tares.

	Nombre	Fréquence
HTA	2	8%
Diabète	2	8%
PR connue	19	76%
Autres collagénoses	1	4%
Autres	1	4%

8-Antécédents chirurgicaux:

Dans notre étude, trois patientes sur 25, soit un taux de 12%, ont été césarisées. Ainsi l'étude a objectivé un taux de 4% des patientes qui ont un antécédent, soit d'appendicectomie, soit de kystectomie.

9-Antécédents familiaux:

Dans notre série, deux Femmes présentaient un antécédent familial de PR, soit un taux de 8% , tandis que 4% ont un antécédent familial soit de lupus ou de diabète. En outre, quatre femmes présentaient une HTA, soit 16% de la population étudiée, et les autres ne présentaient aucune pathologie.

B-Moment de Découverte :

Dans notre série de 25 cas, on a découvert la maladie de PR avant la grossesse chez 76% des patientes. Par contre, la même maladie a été décelée chez 24% des patientes au cours de la grossesse:

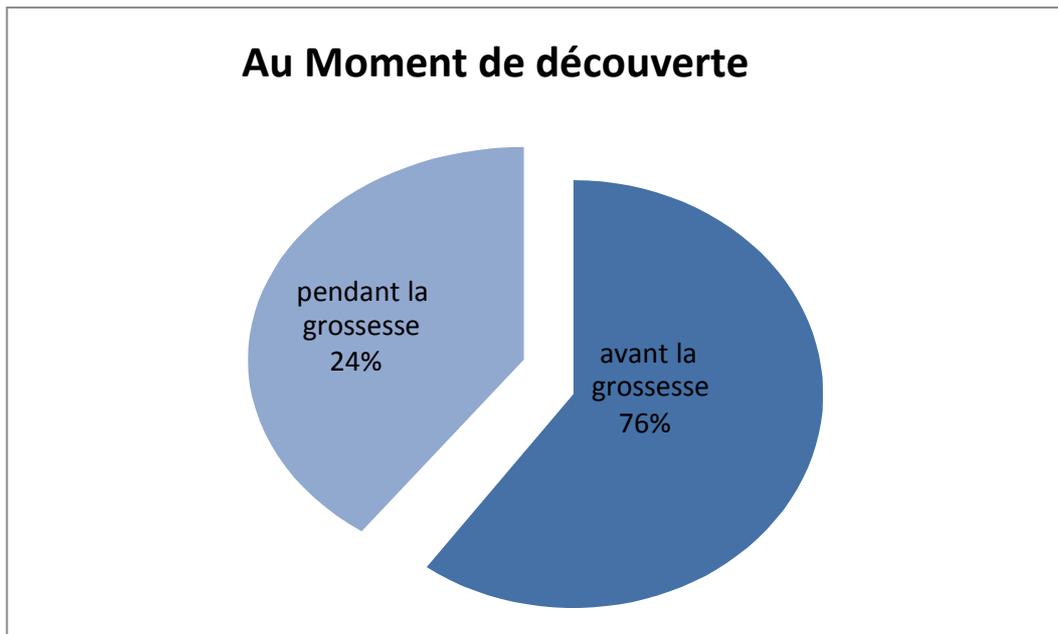


Figure 10 : La répartition des patientes selon le moment de la découverte de la maladie

C-Moment du diagnostic par rapport à la grossesse:

Le diagnostic de PR a été posé chez 6 femmes surtout en post-partum, soit un taux de 24% . Par contre, notre série n'a objectivé aucun cas de PR découvert au cours de la grossesse.

D-DONNEES CLINIQUES

1.Mode d'installation :

Notre série a dévoilé le mode chronique de l'installation de la maladie chez les 25 femmes, soit un taux de 100%.

2.Arthralgie:

2-1. Sièges :

2-1-1. Petites Articulations:

La localisation des arthralgies la plus fréquente se situe au niveau des mains. Cela représente 60% des cas étudiés. En revanche, la localisation moins fréquente se situe niveau des pieds, soit 40% de la population étudiée:

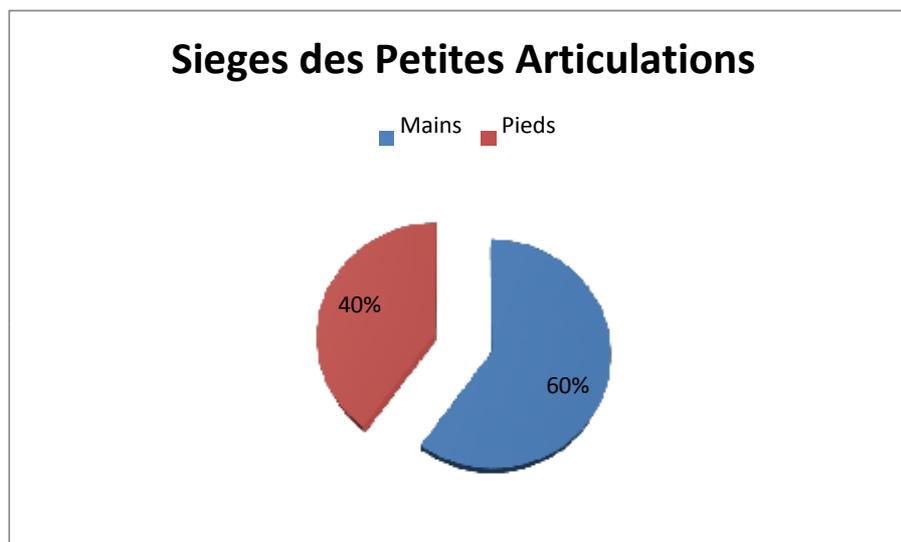


Figure 11 : Répartition de localisation des arthralgies des petites articulations de notre série

2-1-2. Grandes Articulations:

Pour les grandes articulations, la localisation la plus fréquente dans notre étude concerne respectivement les chevilles, avec un taux de 44%, les poignets avec 29%, les épaules avec 15%, les coudes avec un taux de 3%, les hanches avec taux de 6% et enfin les genoux avec un taux de 3%:

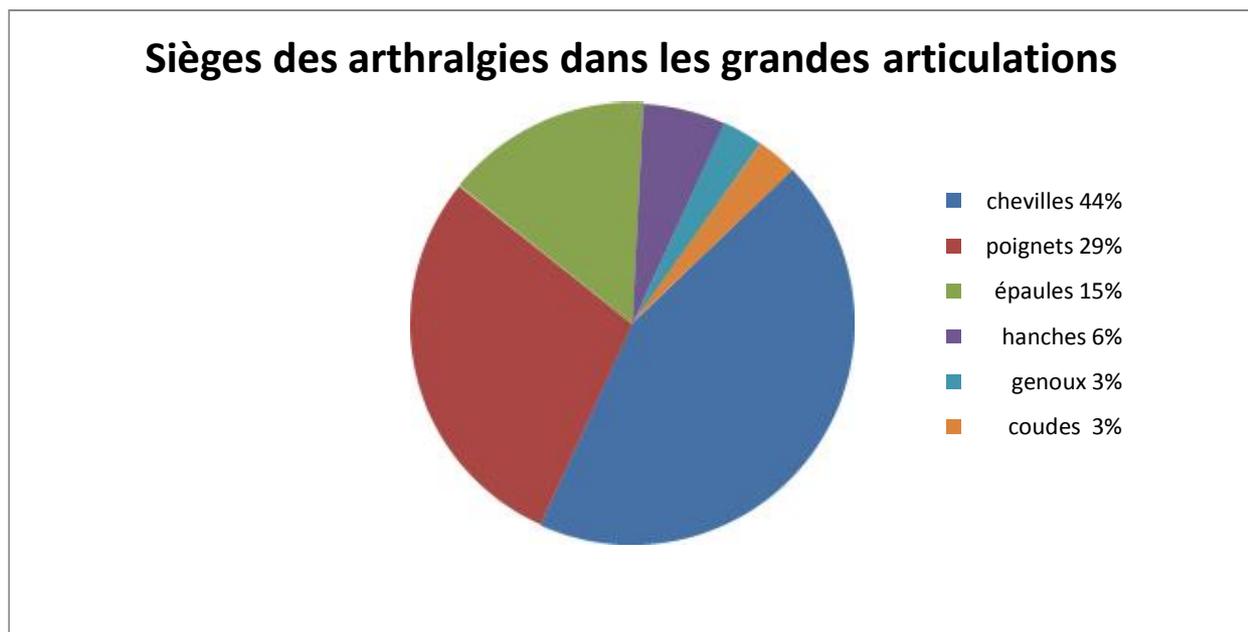


Figure 12 : Répartition de localisation des arthralgies dans les grandes articulations de notre série.

2-2.Intensité douleur:

Dans notre étude, l'intensité de la douleur est répartie entre douleur intense chez 48% de notre population, suivie d'un taux de 44% de patientes qui ont senti une douleur moyenne, puis un taux de 8% pour la douleur légère:

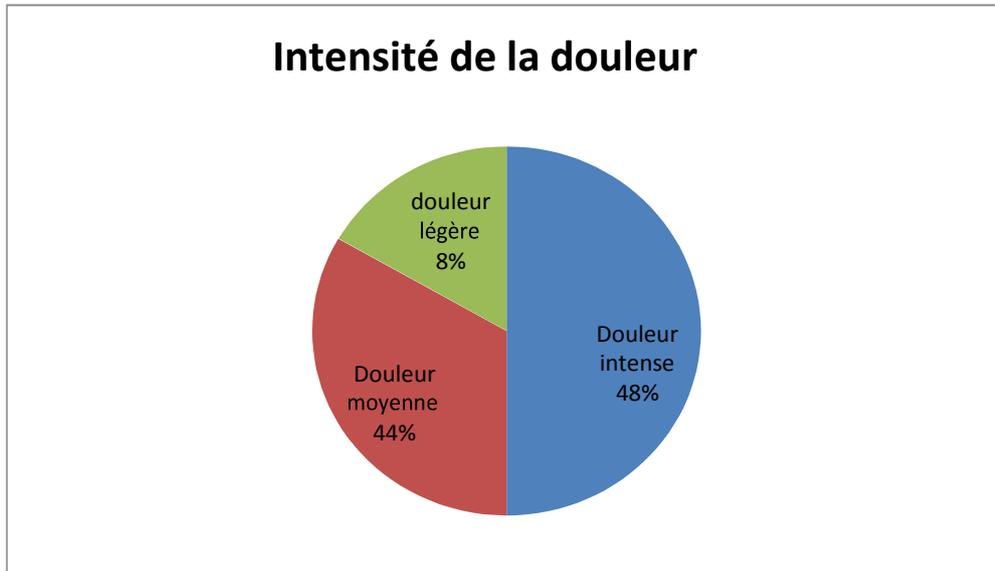


Figure 13 : Répartition de l'intensité de la douleur chez les patientes de notre série.

2-3.Durée de la douleur:

La durée de la douleur dure quelques heures chez 92% de nos patientes par contre elle dure quelque minutes chez 8% :

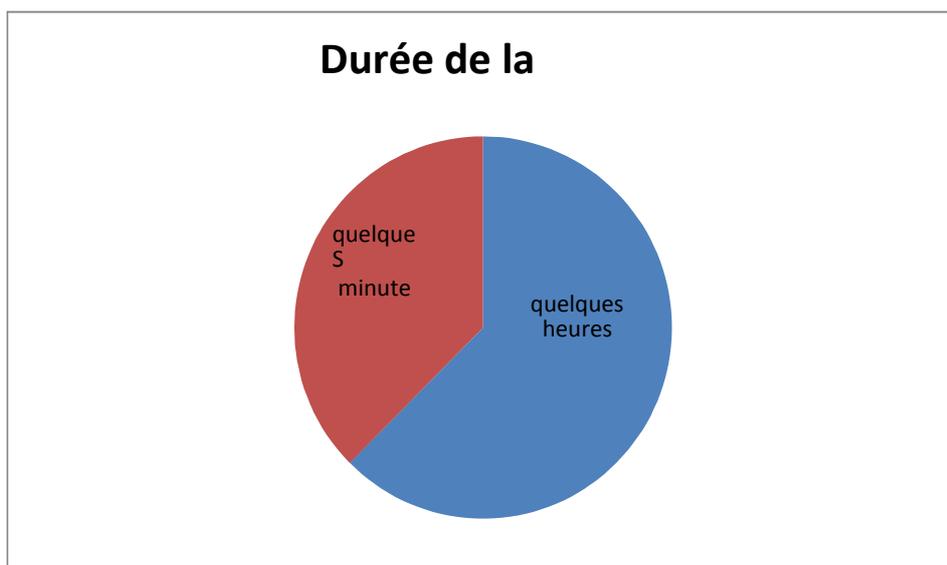


Figure 14 : Répartition de la durée de la douleur chez les patientes de notre série.

2-4.Exacerbation de la douleur:

Notre étude a objectivé d'une part que l'exacerbation de la douleur chez nos parturientes est répartie entre 84% qui ont eu une activation de la douleur pendant la nuit, ainsi que lors de l'activité physique, contre un taux de 16% relatif à une douleur matinale. D'autre part, 76 % des femmes ont eu un excès de douleur dû à une grande fatigue.

3.Inspection :

3-1.Gonflement articulaire :

3-1-1. Petites Articulations:

L'arthrite manifestée chez notre population étudiée est répartie entre gonflement des petites articulations de la main chez 100% des cas et une arthrite des petites articulations des pieds avec un taux de l'ordre de 60% des cas.

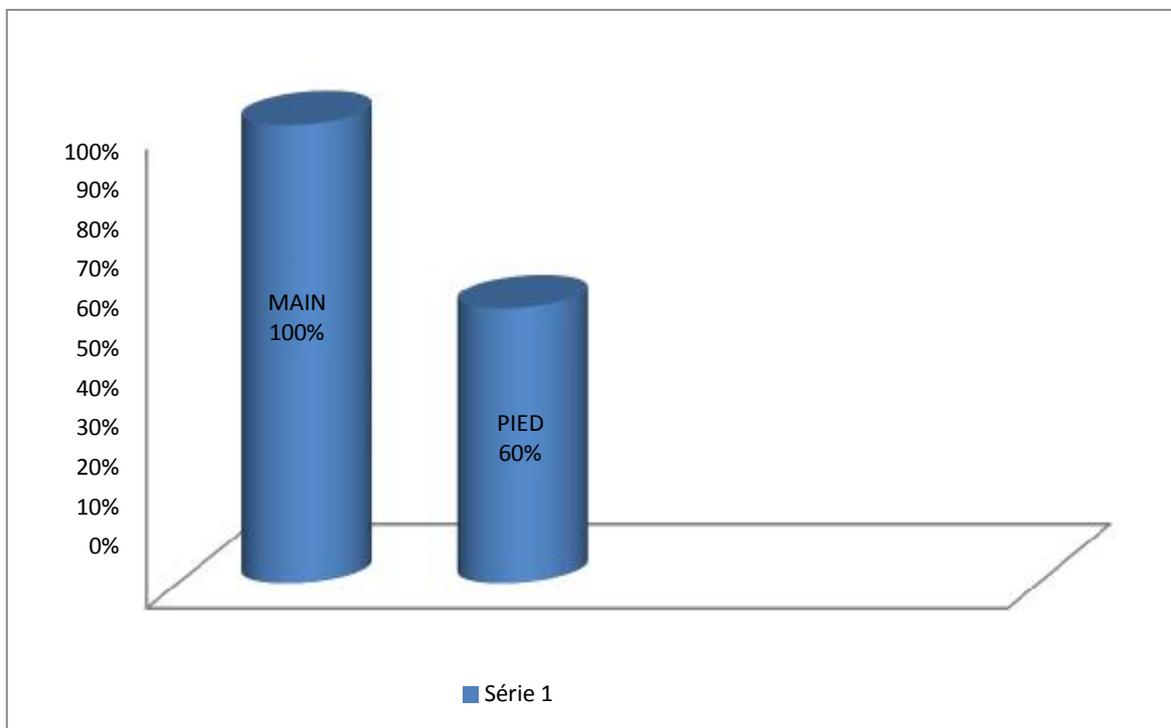


Figure 15 : Répartition de localisation de gonflement articulaire des petites articulations de notre série

3-1-2. Grandes Articulations:

Dans notre étude, le gonflement des grandes articulations est manifesté au niveau du membre supérieur, notamment le poignet avec un taux de 40%, l'articulation de l'épaule (20%), le coude (4%). Or, au niveau du membre inférieur, 60% de notre population étudiée ont manifesté un gonflement de la cheville, contre 16% pour la hanche et 4% pour les genoux:

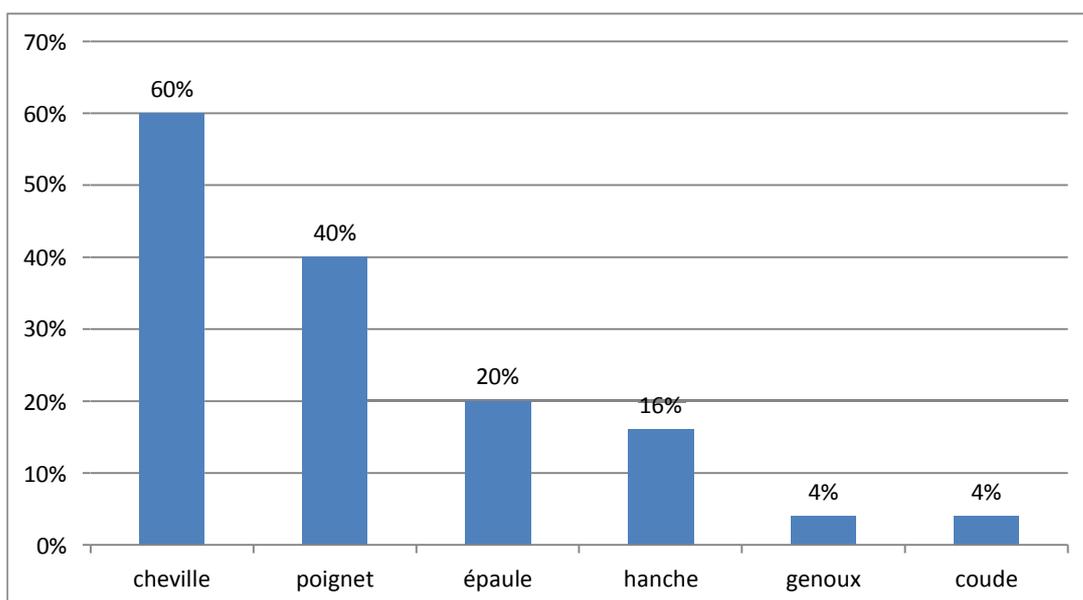


Figure 16 : Répartition de localisation de gonflement articulaire des grandes articulations de notre série

3-2.Déformations Articulaires:

La déformation articulaire des mains est retrouvée chez 32% de nos gestantes, suivie de la déformation de la cheville chez 16% des cas, et 4 % au niveau du poignet:

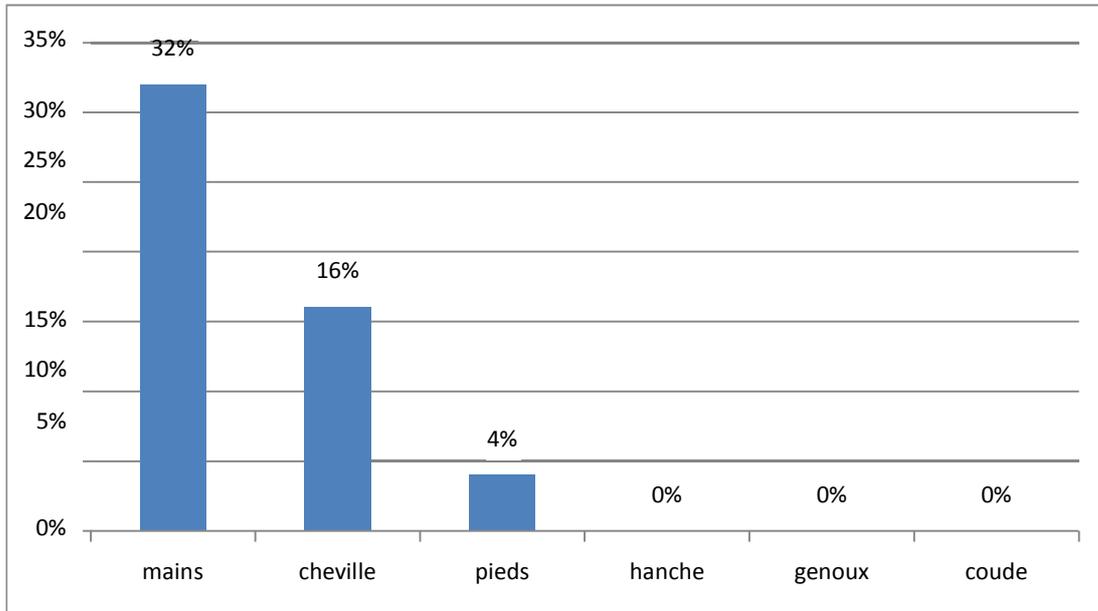


Figure 17 : Répartition de la déformation articulaire chez nos gestantes

4. Examens clinique articulaire :

L'examen articulaire de nos patientes, objectivé dans notre étude, met en évidence les signes de l'inflammation en premier lieu, notamment les œdèmes qui sont objectivés chez toutes les gestantes avec un taux de 100%, puis 40% de cas soit de la rougeur soit de la chaleur. Or, la limitation de la mobilité est retrouvée chez 8 femmes, soit 32% de notre population.

L'examen de la colonne vertébrale était normal, par contre nos gestantes ont manifesté d'autres signes, notamment des nodules rhumatoïdes avec un taux de 24%, une atteinte pulmonaire chez 8%, et 4% des gestantes ont eu un événement cardiaque.

5. Examen général :

L'examen général a objectivé une HTA chez 4 femmes de notre série, soit un taux de 16%. L'IMC de nos patientes est répartie entre 25 Kg/m² pour 4 femmes, soit 16%, 30Kg/m² pour 19 femmes, soit un taux de 76%, et >35 Kg/m² pour 2 femmes de notre série:

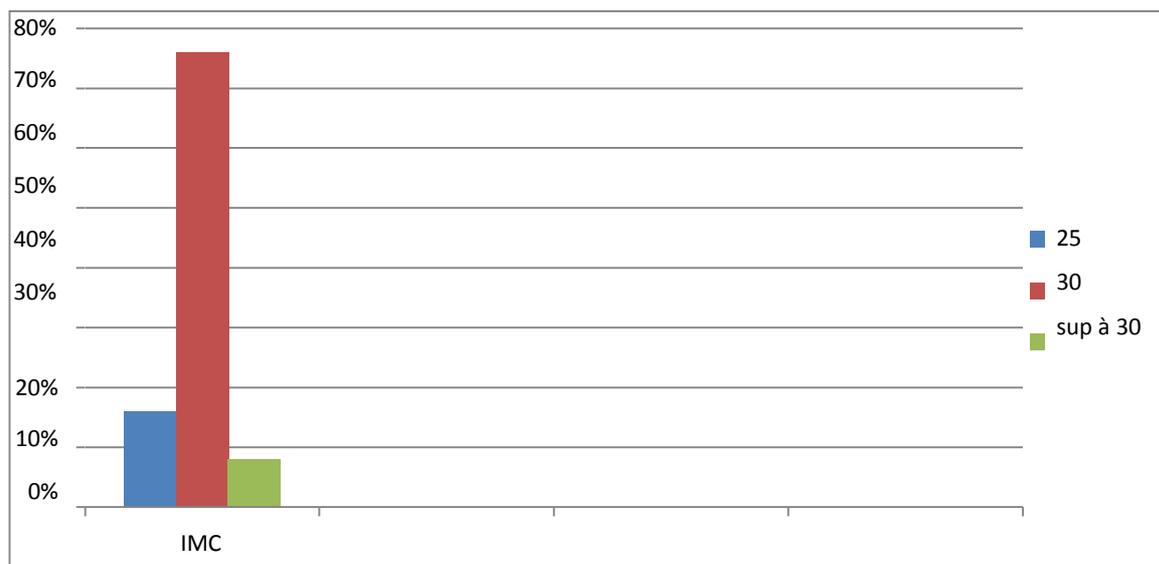


Figure 18 : Répartition de l'IMC chez nos patientes.

6.Examen gynéco-obstétrical :

a. Age gestationnel au moment du diagnostic : 6 femmes :

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde a été posé chez 5 femmes en post-partum, soit un taux de 20% de notre série, et chez une seule femme en 1^{er} trimestre, soit 4%. Cependant, notre étude n'a pas objectivé une découverte de la maladie au cours de 2eme ou 3eme trimestre.

b. Mouvement fœtal :

Les gestantes de notre série avaient un mouvement fœtal présent et normal.

c. HU :

Dans notre étude, on note une HTA chez deux (2) femmes qui avaient une hauteur utérine plus que l'âge gestationnel. Par contre, 8% des femmes ont eu une HU inférieure à leur âge gestationnel.

d. TV combiné au Palper abdominal:

1- Volume utérin:

Le volume utérin trouvé chez nos gestantes est réparti entre un volume utérin concordant avec l'âge gestationnel chez 8% , contre 8% des femmes qui ont un volume utérin soit supérieur à l'âge gestationnel ou inférieur.

2- Douleur pelvienne:

Aucune de nos gestantes n'a eu une douleur pelvienne à la palpation.

e. Speculum :

Dans notre série, 16% des femmes avaient un aspect du col inflammatoire, ainsi que des leucorrhées pour un taux de 16%, par contre aucune de nos femmes n'a eu un saignement.

f. Echographie obstétricale:**BIOMETRIE:**

L'échographie obstétricale de notre série a objectivé une biométrie normale chez 21 femmes, soit 84% de la population étudiée, contre 8% des femmes qui avaient une biométrie inférieure à l'âge gestationnel ou supérieure à l'âge gestationnel (macrosomie objectivé au 3eme trimestre). D'une part, 20 gestantes avaient un oligoamnios surtout entre 36-37 SA:

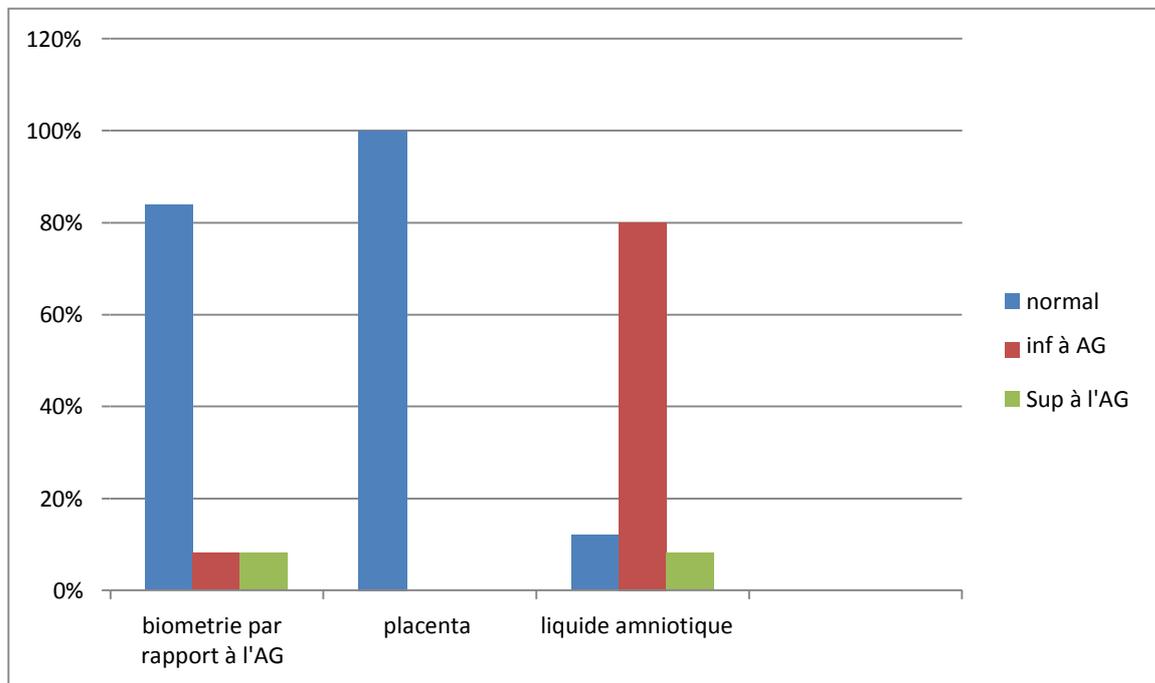


Figure 19 : Répartition des données échographiques obstétricales de notre série

E-Issue de la grossesse:

➤ **Voie d'accouchement :**

➤ **Voie basse :**

Dans l'ensemble des patientes étudiées, 21 femmes ont accouché par voie basse soit un taux de 84%.

➤ **Voie haute:**

Dans notre série, 12% des gestantes ont accouché par voie haute dont l'indication était (souffrance fœtale aigue, hypotrophie et mort fœtale in utero). Or, l'étude objective un accouchement prématuré chez 4 femmes, soit un taux de 16%.

F-Complications au cours de la grossesse :

Les complications trouvées dans notre étude au cours de la grossesse sont : menace d'accouchement prématuré avec un taux de 12%, accouchement prématuré chez 4%. De plus, 8% de nos gestantes ont eu une RPM, dont une femme a accouché par voie haute à 35 SA pour SFA, par contre une femme qui a eu une RPM et chez qui on a réalisé une tocolyse et ATB a bien évolué et elle a accouché à 36 SA. On note aussi MFIU comme complication chez une seule femme qui a accouché par voie basse.

f-a. Complications Maternelles:

Dans notre étude, deux (2) femmes avaient un sepsis tardif, 20 à 25 jours après l'accouchement. 8% de nos gestantes ont eu un retard de cicatrisation de l'épisiotomie ou laparotomie qui peut être expliqué par la corticothérapie.

f-b. Complications Fœtales :

Dans Notre étude, les nouveau-nés de nos patientes ont eu un poids normal dans 88 %, contre 8% des nouveau-nés qui sont hypotrophes. D'autre part, des complications respiratoires sont trouvées chez 4% des nouveau-nés:

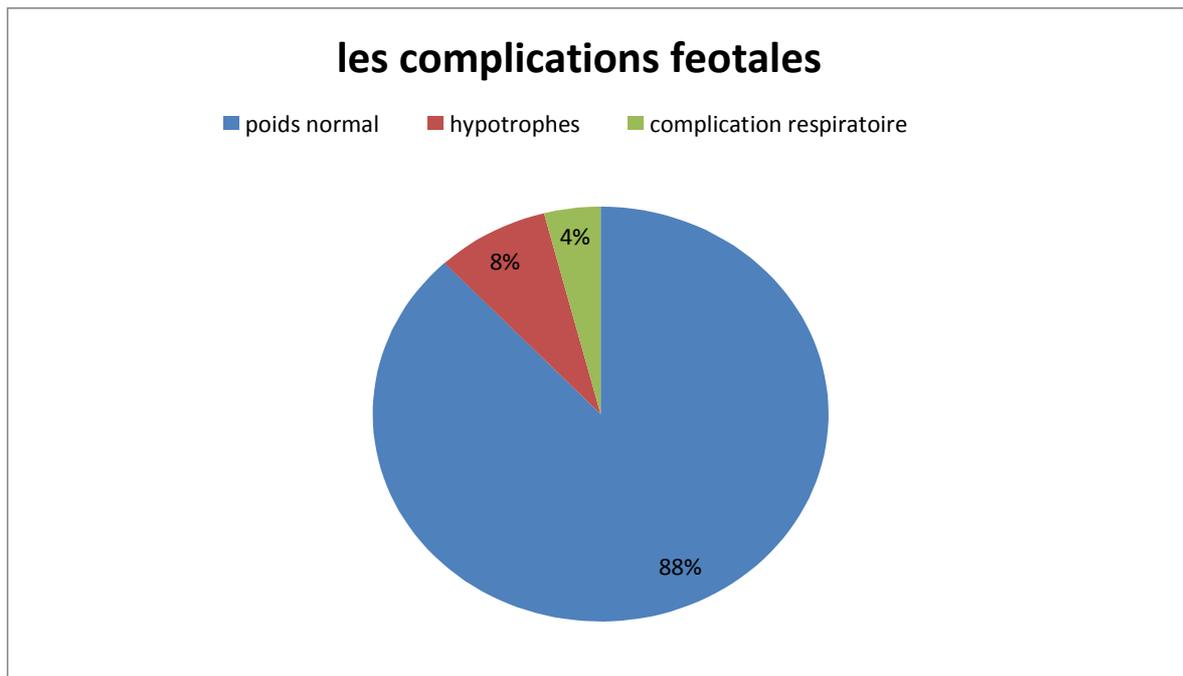


Figure 20 : Répartition des complications fœtales de notre série

f-c. Allaitement:

11 femmes de notre étude ont allaité leurs nouveau- né, soit un taux de 44% de notre population.

f-d. Contraception:

20 % de notre population étudiée ont utilisé la contraception, dont 8% étaient sous contraception orale.

f-e. Traitement des poussées après l'accouchement:

Dans notre étude, le traitement des poussées après l'accouchement est réalisé par méthotrexates chez 48 % des cas. Or, 20 % de nos patientes ont été traitées par les anti- inflammatoires et dont l'amélioration était entre 3 à 6 semaines.

G-Examen para clinique:

1- Données biologiques:

Dans notre étude, les examens biologiques sont extrêmement nécessaires pour la confirmation et l'évolution de la maladie. Les marqueurs de l'inflammation CRP et la VS étaient positives pour les 25 femmes, soit un taux de 100%. Les facteurs rhumatoïdes étaient positifs pour 80% et négatifs pour 2% des cas, ainsi que 88% des femmes avaient des anticorps anti-ccp positif. Or, l'anémie inflammatoire était présente chez 100% des cas.

2-Données Radiologiques: Imagerie RX osseux:

- Le pincement articulaire est présent dans toutes les articulations mais de proportions différentes. En effet on le retrouve chez 55% de la population au niveau de la main, 23% au niveau du pied et des épaules, 9% dans chevilles, 11% dans hanches et 5% dans chevilles et genoux
- L'érosion marginale, elle est présente chez 15% au niveau des mains et chez 9% dans les pieds et poignets
- La destruction, a été objectivée chez 15% au niveau de la main et chez 5% au niveau des pieds et poignets

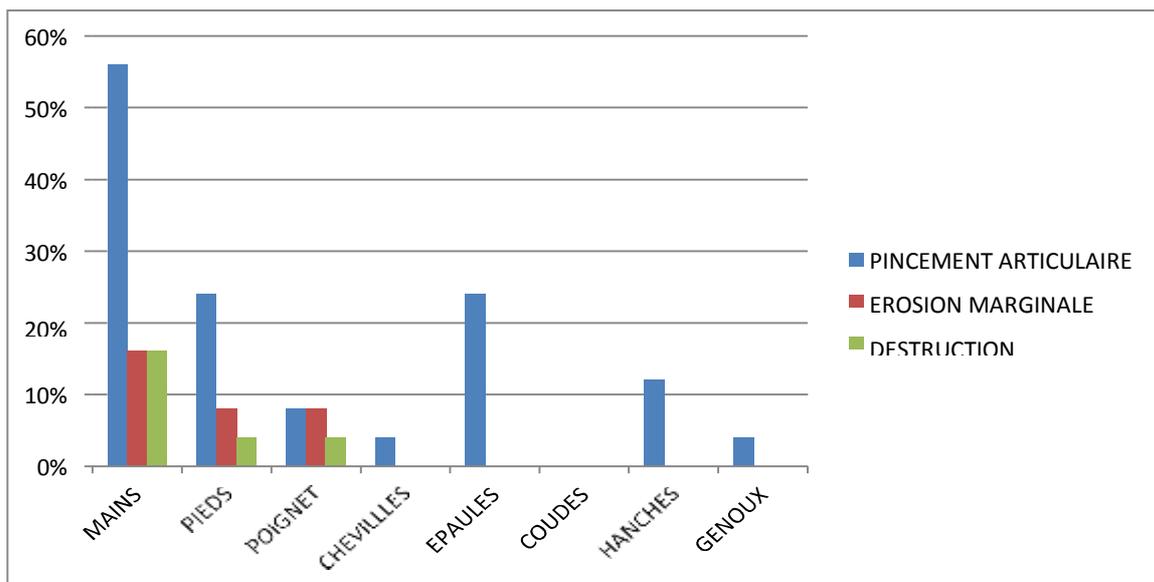


Figure 21 : Répartition des données radiologiques objectivées dans notre série.

H- Evolution

1. Aggravation de la maladie

D'une part, l'aggravation de la maladie est répartie entre 24% des cas, ayant eu une arthrite au cours d'un 1^{er} trimestre et 8% au cours de 2eme trimestre. D'autre part 68% des femmes ont eu une polyarthrite en post partum, dont 20% des cas avaient une douleur articulaire.

2. Type de Poussée

Dans notre étude, la poussée de PR est répartie comme suit:

- 8% de nos gestantes ayant une douleur articulaire et inflammation
- 20% des cas étaient sous anti-inflammatoire
- 48% étaient sous méthotrexates.

3. Amélioration de la maladie :

L'amélioration de la maladie est objectivée d'une part chez 40% des femmes au 2eme trimestre et 20% des cas au niveau de 3eme trimestre ; d'autre part, 40 % des cas se sont améliorés spontanément sans traitement, contre 20% des gestantes qui étaient sous traitement.

DISCUSSION

A – PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE PR et Grossesse

1. FREQUENCE / INCIDENCE

La Polyarthrite Rhumatoïde est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques qui touchent les femmes.

Leurs fréquences en France est de l'ordre de 0,4à 0.8 % [56]. Une étude de cohorte récente en Martinique fait état d'une prévalence de 0.10 % [95 % CI 0.09 % to 0.11 %] [57]. La prévalence suédoise de la PR a été estimée récemment à 0,77 %. [58]et en Grèce à 0.68 % [59].Or, des exceptions notables existent, comme une forte prévalence chez les Indiens Pima (5,3 %) et chez les Indiens Chippewa (6,8 %)[55]. Notre étude a objectivé un taux de 0,5%, ce qui rejoint parfaitement la littérature en vigueur.

Tableau IV : Incidence de la Polyarthrite rhumatoïde dans différents pays

Pays	Fréquence
Martinique	0.10%
France 1994–2006	0,4–8%
Notre étude	0.5%
Grèce	0.68%
Suède Erikson 2013	0.77%
Indien Jocabsson 1994	0.86–7.6%

2. Age de l'apparition de la PR :

L'âge moyen d'apparition de la Polyarthrite Rhumatoïde en France est un âge moyen de 23 ans, suivi de celui enregistré en suède (29 ans). Cela peut être expliqué par la prédisposition génétique dans ces pays. Or, dans la cohorte d'indiens Pima en Arizona étudiée entre 1965– 1990, l'âge moyen est de 32ans. On a remarqué que l'incidence de la PR ajustée à l'âge a diminué de 57 % chez les femmes après ajustement à la prise de contraceptif oral, à l'utilisation d'œstrogènes, à la notion de grossesse [55]. L'âge d'apparition de PR dans notre étude est de 37 ans, ce qui est concordant avec la littérature.

Tableau V : Age d'apparition De la Polyarthrite Rhumatoïde.

Pays	Extrêmes d'âge	Moyenne d'âge
France 1994–2006	20–30	23 ans
Notre étude	30–40	37ans
Suède Erikson 2013	22–35	29ans
Indien jocabsson 1994	26–37	32ans

3. PARITE

L'apparition de PR est plus fréquente dans notre série chez les primipares avec une fréquence de 67%. Par contre, les multipares ont un risque diminué de développer PR. Cela peut être expliqué par l'élévation des concentrations d'estrogènes et de la progestérone pendant la grossesse qui agissent sur l'élévation des cytokines anti-inflammatoires (interleukine 1 récepteur soluble et TNF α récepteur soluble) . Par conséquent, la baisse de nombre d'enfants dans les pays occidentaux augmente le risque de l'apparition de PR.

Tableau VI : Fréquence d'apparition des PR en fonction de la parité.

Pays	fréquence des primipares	Fréquence des multipares
France1994–2006	47%	53%
Notre étude	67%	33%
Sued ERIKSON 2013	52%	48%
Indien jocabsson 1994	61%	39%

4. La Gestité:

Dans une étude cohorte de 411 PR [60], les PR dont l'âge de début est inférieur ou égal à 18 ans ont significativement moins d'enfants (1.69), contrairement à celles qui ont débuté après 45 ans (2.42). Les auteurs ont ensuite cherché à savoir la raison de cette diminution de fertilité. Il s'agissait d'une diminution contrôlée, c'est-à-dire que les femmes ayant une PR avant leur premier enfant et à un moindre degré avant leur dernier enfant décidaient de réduire la taille de la famille. La diminution du nombre d'enfants par femme dans la PR ne découlerait pas d'une diminution de la fertilité mais d'un choix personnel des patientes atteintes de PR. Or, dans notre étude, la gestité moyenne de nos patientes est de 8 gestes, et la survenue de PR chez nos parturientes par rapport à leur gestité est de 15 femmes lors de leur deuxième grossesse, ce qui présente un taux de 60% de notre population,

5. Contraception:

Dans les autres études, la contraception orale (CO) diminue l'apparition du PR, notamment en Inde. En effet, dans la cohorte d'indiens 1994, l'incidence de la PR ajustée à l'âge a diminué de 57 % chez les femmes après ajustement à la prise de contraceptif oral, à l'utilisation d'œstrogènes, à la notion de grossesse. Certaines études ont montré qu'au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation de la contraception orale pourrait réduire de 50% l'activité de la maladie [61.62.63]. De même, l'étude cas-témoins de Brennan [64] a en effet retrouvé une réduction du risque d'activation de la maladie à 78% (RR = 0,22 [IC : 95 % 0,06– 0,85]) pour les parturientes sous CO. Dans notre étude, 48% des patientes utilisaient une contraception orale, 52% n'en utilisaient pas. On constate l'amélioration de PR sous CO chez nos patientes, ce qui rejoint la littérature.

B-Données Cliniques :

1- Mode d'installation :

La polyarthrite rhumatoïde a un caractère chronique : une fois installée, elle tend à s'aggraver et à s'étendre. Cette extension se fait le plus souvent à l'occasion de poussées évolutives au cours desquelles les articulations, jusqu'alors indemnes, sont atteintes. Dans notre étude, le mode d'installation était chronique chez 100% de notre série, ce qui est concordant avec la littérature.

2- Arthralgie:

Une arthrite, touchant les poignets et/ou les métacarpophalangiennes (MCP) et les interphalangiennes proximales (IPP) des mains, s'accompagne d'une douleur à la pression des métatarsophalangiennes (MTP) et/ou une atteinte symétrique d'au moins 3 articulations périphériques. Tels sont les signes communs retrouvés dans les différents critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde [65,66]. Il doit y avoir une atteinte des petites articulations des mains, sans lesquelles l'atteinte limitée aux grosses articulations telles les genoux, les coudes ne satisfait pas aux critères diagnostiques. Dans notre étude, des arthralgies siègent au niveau de la petite et grande articulation, ce qui est concordant avec la littérature.

3- Inspections:

➤ Gonflement des articulations:

Dans les différents critères diagnostiques de la PR, la présence de gonflement(s) articulaire(s) est le point commun [66] [65,67]. Ce gonflement traduit une arthrite qui se définit elle-même au plan clinique par une triade associant gonflement articulaire (synovite ou épanchement), douleur d'horaire inflammatoire et raideur matinale

prédominant au niveau des mains. Une atteinte inflammatoire des gaines synoviales des tendons (téno-synovite) peut y être associée. Dans notre étude, la localisation la plus fréquente se situe au niveau des mains et des chevilles, ce qui va de pair avec la littérature.

➤ **Déformation articulaire :**

La déformation articulaire caractéristique de PR siège au niveau des (petites) articulations périphériques, comme le cas des doigts « en fuseaux » qui est une particularité de la PR. Par contre, on trouve la déformation « en saucisse » dans les spondylarthropathies périphériques où on retrouve également les mêmes définitions de l'arthrite. Le point commun aux deux maladies (PR et SPA) est la présence d'une raideur matinale, typiquement au niveau des (petites) articulations périphériques pour la PR, au niveau rachidien et sacroiliaque pour une spondylarthropathie. Or dans notre étude, la déformation articulaire des mains est retrouvée chez 32% de nos gestantes, suivie de la déformation de la cheville chez 16% des cas. Il est difficile de statuer sur ces résultats obtenus en l'absence d'une étude en la matière.

4- Examen clinique articulaire :

Dans les différents critères diagnostiques de la PR, la présence de gonflement(s) articulaire(s) (au moins une articulation) est le point commun [66] [65,67]. Ce gonflement articulaire traduit une synovite ou épanchement articulaire, qui est trouvé dans notre étude. En effet, 100% des femmes de notre série ont présenté un gonflement articulaire. Ainsi nos résultats concordent-ils avec la littérature.

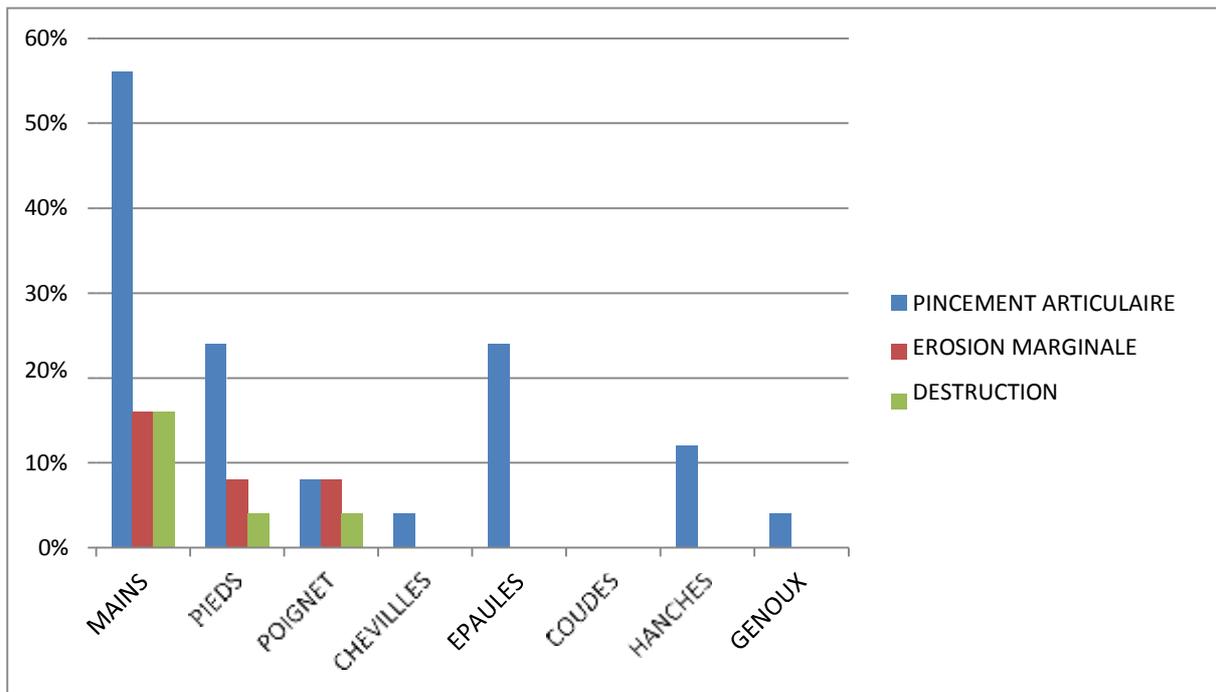
C. Examen paraclinique:

1. Données biologiques:

Dans la littérature, il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire, avec augmentation de la VS et de la CRP. Quant au FR, il est positif dans plus de 80% des cas, à la phase d'état de la PR et il est souvent négatif à la phase débutante. Sa présence précoce à un taux élevé traduirait une évolutivité structurale de la PR. Dans notre étude, l'augmentation de VS et de CRP, ainsi qu'une anémie inflammatoire sont objectivées chez 100% des cas. En revanche, le facteur rhumatoïde est positif chez 80% et négatif chez 20%. Or, les anticorps anti-ccp sont positifs chez 88% de notre série, ce qui est concordant avec la littérature.

2. Données Radiologiques: Imagerie RX osseux:

L'importance des lésions radiologiques initiales est considérée comme le meilleur marqueur pronostique à moyen terme de la PR [68]. Dans l'étude de Wakefield, comportant 100 PR et comparant échographie et radiographie des métacarpophalangiennes de la main dominante, l'échographie détectait 3,5 fois plus d'érosions [78-79]. Ce qui est concordant avec notre étude qui objective une augmentation de pincement et d'érosion articulaires.



Répartition des données radiologiques objectivée dans notre série.

D. Evolution:

Une reprise de l'activité de la PR va survenir chez 90 % des femmes, dans l'année qui suit l'accouchement. Environ 9 % des patientes vont s'aggraver dans les quinze premiers jours, 17 % entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine, 27 % entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine, 12 % entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine et 35 % après 8 semaines. Une rechute douloureuse est également observée dans les suites d'un avortement. La durée de l'allaitement et la date de retour de couches paraissent sans effet sur la date de la poussée évolutive de la PR au cours du post- partum [74].

Pour expliquer cette rechute dans le post-partum, on a quelques tentatives d'explications : une baisse brutale des oestro-progestatifs maternels, une baisse brutale du rapport dopamine/noradrénaline qui est élevé durant toute la grossesse, une augmentation importante du taux de prolactine qui a un effet stimulant de l'interleukine- 2 [80] et une baisse du taux des lymphocytes T régulateurs.

La poussée évolutive du post-partum peut aggraver considérablement le pronostic fonctionnel de certaines femmes qui peuvent avoir des difficultés à s'occuper du nourrisson.

Par ailleurs, l'apparition des premiers symptômes de PR dans les suites d'un accouchement est également connue de longue date. En 1953, dans une analyse rétrospective de 732 PR féminines, OKA [83] montrait que les premières manifestations articulaires étaient apparues dans l'année qui suivait un accouchement chez 71 patientes. SILMAN, quant à lui, a observé une augmentation de la survenue de la PR dans les 3 mois suivant le post-partum avec un odds-ratio théorique de 5,6. Dans les 9 mois suivant l'accouchement, le risque diminuait à 2,6 [84]. Compte tenu de ces études, on constate la concordance de nos résultats avec la revue de littérature.

E. Issue de la grossesse :

A Voie d'accouchement :

1. Voie basse :

Les taux de césarienne étaient significativement plus élevés chez les femmes avec une maladie rhumatismale. Ces patientes doivent donc être conseillées et étroitement surveillées au cours de la grossesse avec, si possible, prise en charge dans des maternités de niveau II [69]. Dans d'autres études, seuls 4 accouchements ont eu lieu par voie basse, 3 ont été spontanés alors que dans le 4ème accouchement, la patiente a été déclenchée à cause d'une toxémie gravidique. Or, dans l'ensemble de nos patientes étudiées, 21 femmes ont accouché par voie basse, soit un taux de 84%. Cela ne correspond pas avec les résultats soulignés par les études citées.

2. Voie haute :

La fréquence des accouchements par césarienne est augmentée, avec un risque relatif de à 1.6 [75, 76,77], alors que dans notre série, 12% des gestantes ont accouché par voie haute et dont l'indication était (souffrance fœtale aigue, hypotrophie, et mort fœtal in utero). Ces résultats ne sont pas très concordants avec les études susmentionnées, mais, globalement, ils sont en accord avec la littérature. La PR n'a aucune influence sur le mode d'accouchement. Ce qui explique le taux de 12% de césariennes dans notre étude.

B Complications au cours de la grossesse :

Une étude prospective a été menée en 2001 par l'équipe de Bowden [70] pour préciser les effets de la polyarthrite rhumatoïde pendant la grossesse sur le fœtus et le développement de l'enfant au cours des 8 premiers mois. Cent-trente-trois femmes enceintes avec PR ou polyarthrite inflammatoire non étiquetée ont été recrutées à travers le Fœtales et incluses dans cette étude. Les enfants ont été suivis de la naissance à l'âge de 8 mois avec mesure du poids, de la taille et du périmètre crânien. Les résultats montrent l'absence de différences significatives entre les groupes quant au périmètre crânien et à la taille de naissance. En revanche, les nouveau-nés du groupe de femmes atteintes d'arthrite ont un poids à la naissance plus faible 3,1 – 0,5 kg que dans le groupe de contrôle 3,5 – 0,4 kg ($p = 0,004$). Ces résultats suggèrent que même si l'inflammation s'améliore pendant la grossesse chez les femmes arthritiques, elle est encore suffisamment active pour avoir un effet négatif modeste sur le poids de naissance.

Dans une étude de cohorte nationale de population, les femmes ayant une maladie rhumatismale enregistrée entre 1967 et 1995 dans le registre médical des naissances de Norvège ont été comparées avec les femmes sans ce type de maladie en ce qui concerne les complications de la grossesse et de l'accouchement (avortement spontané, pré éclampsie, accouchement prématuré, césarienne) et les risques de récurrence de fausses couches lors de la deuxième grossesse. Les taux de pré-éclampsie et de Césarienne étaient significativement plus élevés chez les femmes avec une maladie rhumatismale. Le risque de récurrence de fausses couches lors de la deuxième grossesse est augmenté chez toutes les femmes, mais il est plus élevé en cas de maladie rhumatismale. Ces patientes doivent donc être conseillées et étroitement surveillées au cours de la grossesse avec si possible prise en charge dans des maternités de niveau II [68,69]. Les complications au cours de la grossesse

trouvées dans notre étude sont : Menace d'accouchement prématuré avec un taux de 12%, ce qui a abouti à un accouchement prématuré chez 4%, 8% de nos gestantes ont eu une RPM, dont une femme a accouché par voie haute à 35 SA pour SFA. Par contre, une femme a eu une RPM et chez qui on a réalisé une tocolyse et ATB. Par conséquent, elle a bien évolué et a accouché à 36 SA. On note aussi MFIU comme complication chez une femme lors de l'accouchement par voie basse. On considère ces résultats trouvés concordants avec les études citées.

F. Complications Maternelles :

Les patientes atteintes de PR avaient une augmentation significative du risque de pré-éclampsie (1,46 (95 % IC 1,06 to 1,85), d'accouchement par césarienne (OR of 1,52 (95 % IC 1,25 to 1,85). Nous n'avons pas montré d'augmentation significative de risque concernant les malformations congénitales, l'hypertension artérielle gravidique, les accouchements instrumentaux. L'analyse en sous-groupe montrerait une augmentation du risque de complications maternelles dans les phases précliniques de la PR. De plus, l'activité de la maladie, le traitement par AINS et la corticothérapie sembleraient diminuer la fertilité et augmenter le risque de complications materno-fœtales, et particulièrement le risque de fausse couche spontanée. [74] Or, pour nos patientes, 2 femmes avaient une sepsis tardive, 20 à 25 jours après l'accouchement, ainsi que 8% de nos gestantes ont eu un retard de cicatrisation de l'épisiotomie ou laparotomie, qui peut être expliqué par la corticothérapie.

G. Complications Fœtales :

Les patientes atteintes de PR avaient une augmentation significative du risque de prématurité (OR of 1,53 (95 % CI 1,35 to 1,75), de petite taille de naissance (OR of 1,22 (95 % IC : 1,00 to 1,48), de mortalité périnatale (OR of 1,84 (95 %IC 1,25 to 2,72) [74]. Par contre, dans notre étude, les nouveau-nés de nos patientes ont eu un poids normal dans 88 %, contre 8% des nouveau-nés qui sont hypotrophes. D'autre part, les complications respiratoires ont concerné 4% des nouveau-nés, ce qui n'est pas concordant avec les études précitées.

H. Allaitement :

Peu d'études publiées ont approché l'influence de l'allaitement sur la rechute de la PR ou sa sévérité. Alors qu'il a été montré que l'allaitement protégerait contre l'apparition de la PR [71], Deux études suggèrent que l'allaitement est un facteur de risque de sévérité de la PR à venir. La 1^{ère} est une étude rétrospective sur 176 PR et retrouve une corrélation entre allaitement et la sévérité de la maladie [72]. La 2^{ème} est une étude prospective chez 137 PR (49 non allaitantes, 38 allaitant pour la 1^{ère} fois et 50 allaitant pour la 2^{ème} fois au moins). Dans cette étude, une augmentation significative à 6 mois du nombre de synovites (auto-évaluation) et du nombre d'articulations douloureuses était retrouvée dans le groupe de patientes allaitantes *versus* non allaitantes avec une augmentation plus importante encore dans le groupe de femmes allaitant pour la 1^{ère} fois [73]. Dans notre étude, 11 femmes ont allaité leurs nouveau-nés, soit un taux de 44% de notre population, et n'ont pas exprimé une recrudescence de la maladie.

I. Traitement des poussées après l'accouchement:

En post-partum, la maladie redevient active entre 1 et 6 mois après l'accouchement avec un pic entre 6 et 12 semaines [80, 81]. Et cette activation est tout à fait prévisible, plusieurs médicaments sont autorisés au cours de l'allaitement tels que les AINS à faible dose, les corticoïdes, Or, parmi les médicaments utilisés comme traitement de fond figure l' Hydroxychloroquine (Plaquenil). Selon les recommandations, l'allaitement est envisageable, mais avec la dose efficace la plus faible possible. De même, la Sulfasalazine peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse et au cours de l'allaitement [82]. Par contre, le méthotrexate qui est connu tératogène, est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement, sinon il convient d'arrêter l'allaitement au cours du traitement. Dans notre étude, la poussée de PR est répartie entre 8% de nos gestantes qui avaient une douleur articulaire doublée d'une inflammation. 20% des cas étaient sous anti-inflammatoire et 48% étaient sous méthotrexates avec un arrêt d'allaitement. Cela cadre parfaitement avec les études. Nous présentons dans ce qui suit un tableau récapitulatif/ explicatif des traitements:

Tableau VII : Traitements de la PR pendant la grossesse et l'allaitement

Type de traitement	Medicaments	Délai entre l'arrêt et le début de la grossesse	Pendant la grossesse	Pendant l'allaitement
Antalgique	Paracétamol	Non	Autorisé	Autorisé
	Dextropropoxyphène Dérivés codéinés Dérivés opioïdes Tramadol	Non	A éviter	A éviter
	Aspirine	Arrêt qlqs jours avant l'accouchement	Autorisé dose à faible	Autorisé
Anti-inflammatoire	AINS	Non	A éviter au 1 ^{er} T. Contre-indiqué dès le 6 ^{ème} mois	A éviter
	Corticoïdes	Non	Autorisé	Autorisé
	Hydroxychloroquine (Plaquénil®)	Non	Autorisé	Autorisé
	Sulfasalazine (Salazopyrine®)	Non	Autorisé	Autorisé
	Sels d'or (Allochrysine®, Auranofin®, Ridauran®)	Non	A éviter	A éviter
Traitement de Fond	D-pénicillamine (Trolovol®) Tiopronine (Acadione®)	Oui (3 mois)	Contre-indiqué	A éviter
	Méthotrexate (Novatrex®)	Oui (3 mois)	Formellement contre-indiqué	Contre-indiqué
	Cyclosporine (Néoral®, Sandimmun®)	Oui (3 mois)	A éviter	A éviter
	Cyclophosphamide (Endoxan®)	Oui (3 mois)	Contre-indiqué	Contre-indiqué
	Chlorambucil (Chloraminophène®)	Oui (3 mois)	Contre-indiqué	Contre-indiqué
	Azathioprine (Imurel®)	Non	Autorisé	Autorisé
	Léflunomide (Arava®)	Avant ou dès le début de la grossesse	Formellement contre-indiqué	Contre-indiqué
	Infliximab (Rémicad®)	Oui (6 mois)	Contre-indiqué	Contre-indiqué
	Adalimumab (Humira®)	Oui (5 mois)	Contre-indiqué	Contre-indiqué
	Etanercept (Enbrel®) Anakina (Kineret)	Oui (3 mois) Oui (6 mois)	Contre-indiqué Contre-indiqué	Contre-indiqué Contre-indiqué

CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale de mécanisme auto-immun, qui touche surtout les femmes dans 70 à 80 % des cas, qui peut commencer en âge de procréation, et donc lors de la grossesse, des stimuli physiologiques sont à l'origine de modifications endocriniennes et immunitaires qui modulent l'activité de la maladie.

En effet plusieurs études ont décrit l'amélioration clinique des arthropathies inflammatoires chez les femmes pendant la durée de la grossesse.

Cette observation est confirmée plus tard par notre travail qui consiste à réaliser un inventaire épidémiologique et clinique à travers une étude rétrospective de 24 cas de Polyarthrite Rhumatoïde et Grossesse pris en charge à l'hôpital militaire d'instruction Moulay Ismail Meknès, Maroc.

Cette étude a montré une rémission clinique de la PR chez nos patientes enceintes, dès le premier trimestre avec une recrudescence de la maladie dans la période postpartum.

Ainsi que des questions par rapport au choix des molécules pendant la grossesse et par rapport aux possibles effets secondaires sur la mère et l'enfant de ces thérapies persistent.

Malgré les recommandations suscitées, il n'est pas exceptionnel d'être confronté au problème d'une grossesse chez nos patientes atteintes de PR et traitées lors de la conception et des premières semaines de la grossesse ; se pose alors la question de la sécurité fœtale et de la décision de la poursuite ou de l'interruption du traitement médical au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

RESUMES

Résumé

Introduction:

La Polyarthrite Rhumatoïde est le plus fréquent des Rhumatismes inflammatoires chroniques qui touche surtout les femmes. Si sa date de début atteint un pic entre 50 et 60 ans, la PR peut commencer avant 44 ans, âge auquel les femmes susceptibles d'avoir des enfants. Notre travail consiste à réaliser un inventaire épidémiologique et clinique de ces pratiques à travers une étude rétrospective de 25 cas de Polyarthrite Rhumatoïde et Grossesse pris en charge à l'hôpital militaire d'instruction Moulay Ismail Meknès, Maroc.

Matériels et méthodes :

➤ C'est une étude rétrospective étalée sur une période de dix ans du premier janvier 2006 au 30 décembre 2016 dénombant 25 dossiers de patientes ayant Polyarthrite Rhumatoïde et prises en charge au service de gynécologie- obstétrique Hôpital militaire Moulay Ismail Meknès.

➤ L'étude des dossiers a permis :

- Le recueil du profil épidémiologique,
- Le statut de vaccination,
- Le retentissement de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde et de celui-ci sur la grossesse,
- Les éléments et le rythme de surveillance de ces patientes,
- Les modalités, les indications de la prise en charge thérapeutique,
- Les complications encourues.

Résultats-discussion:

La description des résultats de l'expérience du service de Gynécologie- Obstétrique Hôpital militaire Moulay Ismail seront présentés avec discussion en comparaison aux données de la littérature avec une revue bibliographique systématique.

ABSTRAT

Introduction:

Rheumatoid arthritis is the most common chronic inflammatory rheumatism that affects mostly women. If the start date reaches a peak between the ages of 50 and 60, the PR can begin before age 44, the age at which women are likely to have children. Our work consists of an epidemiological and clinical inventory of these practices through a retrospective study of 25 cases of Rheumatoid Arthritis and Pregnancy supported at the military training hospital Moulay Ismail Meknes, Morocco.

Materials and Methods:

- This is a retrospective study spread over a ten-year period from January 1st, 2006 to December 30th, 2016, counting 25 patients with Rheumatoid Arthritis and managed by Gynecology and Obstetrics at the Military Hospital Moulay Ismail Meknes.
- The study of the files allowed:
 - The collection of the epidemiological profile,
 - Immunization status,
 - The impact of pregnancy on rheumatoid arthritis and of it on pregnancy,
 - The elements and the monitoring rhythm of these patients,
 - The modalities, the indications of the therapeutic management,
 - Complications incurred.

Results-Thread:

The description of the results of the Gynecology-Obstetrics Military Hospital Moulay Ismail's experience will be presented with discussion in comparison with the literature data with a systematic bibliographic review.

ملخص

مقدمة

التهاب المفاصل الروماتيزي هو الروماتيزم الالتهابي المزمن الأكثر شيوعا التي تؤثر على النساء في الغالب. إذا وصل تاريخ البدء إلى ذروته بين سن 50 و60، يمكن للعلاقات العامة أن تبدأ قبل سن 44، العمر الذي من المرجح أن يكون عندهم أطفال. مهمتنا هي إجراء جرد الوبائية والسريية لهذه الممارسات من خلال دراسة استعادية من 25 حالة من حالات التهاب المفاصل الروماتيزي والحمل المدعومة إلى المستشفى العسكري التحقيق موالى إسماعيل بمكناس، المغرب

المواد والأساليب

هذه دراسة بأثر رجعي على مدى عشر سنوات من يناير 2006 إلى 30 ديسمبر 2016 عد 25 المرضى الذين يعانون من الروماتيزم والتهاب المفاصل والمجندات معتمدة في التوليد وأمراض النساء دائرة العسكرية مستشفى موالى إسماعيل بمكناس

دراسة الملفات المسموح بها :

- جمع الملف الوبائي،
- حالة التحصين،
- تأثير الحمل على التهاب المفاصل الروماتيزي ومن ذلك على الحمل،
- العناصر والإيقاع رصد هؤلاء المرضى،
- الطرائق، مؤشرات الإدارة العلاجية،
- المضاعفات المتكيدة

النتائج الموضوع

ستعرض وصف نتائج تجربة أمراض النساء خدمة مستشفى التوليد موالى إسماعيل العسكرية مع مناقشة من خلال المقارنة مع بيانات الأدب مع مراجعة الأدبيات منهجي

BIBLIOGRAPHIE

1. François PILLONa, Yves MICHIELSb. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

Actualités pharmaceutiques, Supplément formation au n° 531, 4e trimestre 2013.

2. Saoussen Hassen-Zroua, *, Radia Boumizab, Nabil Saklyb, Rim Mannaib, Wided Korbaaa, Mohamed Younes, Ismail Bejiaa, Mongi Touzia, Naceur Bergaouia.

Retentissement de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde

EMC, Revue du rhumatisme 77 (2010) 39-43.

3. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best Prac Res Clin Rheumatol 2005; 19:55-72.

4. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapaa Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study.

Scand J Rheumatol 2010; 39:454-60.

5. Olsson LM, Nerstedt A, Lindqvist AK et al.

Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis.

Antioxid Redox Signal 2012; 16:71-8.

6. Lebba F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F.

Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature.

Recenti Prog Med 2011; 102:175-82.

7. Snir O, Rieck M, Gebe JA et al.

Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63:2873-83.

8. Beavis PA, Gregory B, Green P et al.

Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:16717-22.

9. Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX.

Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J Biol Chem* 2011; 2:167-72.

10. Di W, Chang Y, Wu YJ, Wei W.

Research progress on B cell surface molecules targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2011; 42:175-80.

11. Protheroe A, Edwards JC, Simmons A, Maclennan K, Selby P.

Remission of inflammatory arthropathy in association with anti-CD20 therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1150-2

12. Stewart M, Malkovska V, Krishnan J, Lessin L, Barth W.

Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment:successful treatment with rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001; 60: 892-3

13. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JrJ, Weyand CM.

T cell Activation in Rheumatoid Synovium Is B Cell Dependent. *The Journal of Immunology* 2001; 167: 4710–8

14. Tanaka–Watanabe Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. B cells play a crucial role as antigen–presenting cells and collaborate with inflammatory cytokines in glucose–6–phosphate isomeraseinduced arthritis. *Clinical & Experimental Immunology* 2009; 155: 285–94

15. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI, Gutierrez–Roelens I, Durez P, Netea MG, van der Meer JWM, van den Berg WB, Joosten LAB.

The anti–CD20 antibody rituximab reduces the T helper 17 response. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63:1507–1516

16. Gutierrez–Roelens I, Galant C, Theate I, Lories R, Durez P, Nzeusseu– Toukap A, Van den Eynde B, Houssiau F, Lauwerys B.

Rituximab treatment induces the expression of genes involved in healing processes in the rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1246–54.

17. Roosnek E, Lanzavecchia A.

Efficient and selective presentation of antigenantibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med* 1991; 173: 487–9.

18. Martinez-Gamboa L, Brezinschek H-P, Burmester GR, Dörner T. Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: Rationale of B cell-directed therapy. *Autoimmunity Reviews* 2006; 5: 437-42.

19. Takemura S, Braun A, Crowson C, Kurtin PJ, Cofield RH, O'Fallon WM, Goronzy JrJ, Weyand CM. Lymphoid Neogenesis in Rheumatoid Synovitis. *The Journal of Immunology* 2001; 167: 1072-80.

20. Shi K, Hayashida K, Kaneko M, Hashimoto J, Tomita T, Lipsky PE, Yoshikawa H, Ochi T. Lymphoid Chemokine B Cell-Attracting Chemokine-1 (CXCL13) Is Expressed in Germinal Center of Ectopic Lymphoid Follicles Within the Synovium of Chronic Arthritis Patients. *The Journal of Immunology* 2001; 166: 650-5.

21. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, Kavanaugh A, Boyle DL. CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 50: 603-10.

22. Cantaert T, Kolln J, Timmer T, van der Pouw Kraan TC, Vandooren B, Thurlings RM, Canete JD, Catrina AI, Out T, Verweij CL, Zhang Y, Tak PP, Baeten D. B lymphocyte Autoimmunity in Rheumatoid Synovitis Is Independent of Ectopic Lymphoid Neogenesis. *The Journal of Immunology* 2008; 181: 785-94.

23. Saber T, Veale DJ, Balogh E et al.

Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2011; 6:e23540.

24. Yeo L, Toellner KM, Salmon M et al.

Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:2022–8.

25. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev* 2011;11:123–31.

26. Vittecoq O, Goeb V, Le Loet X, Tron F.

La phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus. *Joint Bone Spine* 2005;72:443–6.

27. Le Goff P, Saraux A, Baron D, Youinou P.

Intérêt des anticorps anti-citrulline dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rhumatologie* 2004;56:4–8.

28. Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I et al.

Intérêt clinique et rôle physiopathologique de la réponse auto-immune contre les protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2004; 71:872–81.

29. Van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW.

A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides autoantibody (CCP1 and CCP2) tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheu Dis* 2005; 64:1510–2.

30. Nielen MMJ, Van der Horst AR, Van Schaardenburg D et al.

Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1199–204.

31. Correia ML, Carvalho S, Fortuna J, Pereira MH.

Comparison of Three Anti- CCP Antibody Tests and Rheumatoid Factor in RA and Control Patients. *Cli Rev Allergy Immunol* 2008;34:21–5.

32. Fabien N, Goetz J, Sordet C, Humbel RL, Sibilia J.

Nouveaux auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : les auto-anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées et les autres. *La Presse Medicale* 2008;37:1756–66.

33. Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Alapetite S, Colin D, Le Goff P.

Les radiographies des mains et des pieds sont-elles un bon critère de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante ? *Rev Rhum* 2002; 69:859– 67.

34. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M.

Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19:91–116.

35. Guerhazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG.

Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 8:269–85.

36. Magnani M, Salizzoni E, Mule R, Fusconi M, Meliconi R, Galletti S.

Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:743– 8.

37. Ostergaard M, Ejlertsen B.

Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:287–99

38. Wilfried GERHARD

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE L'ADULTE, STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET CONCEPT DU PATIENT-EXPERT

These : N°6628 a la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine

39. Bannwarth B.

Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. *Rev Prat*, 2003, 53: 1819–1826.

40. Buttgereit, F., et al.

«Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. » *Ann Rheum Dis.*, Jul 2010: 69, (7):1275–80.

41. van Everdingen, A.A., D.R. Siewertsz van Reesema, J.W. Jacobs, ET J.W. Bijlsma.
«The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. » *Arthritis Rheum*, 15 Apr 2004: 51(2):233–8.

41. Combe, B.

«Pronostic à long terme des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.» Société Française de Rhumatologie. 2006.

42. Visser, K., et al.

«Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. » *Ann Rheum Dis.*, Jul 2009: 68, (7), 1086–1093.

43. Husson, M.C., et al.

«Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique.» Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament), Août–septembre 2003: XXIV, 5.

44. ATTRACT Study Group.

«Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) Versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. » *Lancet*, Dec 1999: 4; 354(9194):1932–1939.

45. HAS, Haute Autorité de Santé.

Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et Chirurgie
–aspects médico–sociaux et organisationnels. Service communication, 2007.

46. Zrour SH, Boumiza R, Sakly N, et coll.

The impact of pregnancy on rheumatoid arthritis outcome: the role of maternofetal HLA class II disparity. *Joint Bone Spine* ; 77(1) : 36–40.

47. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM.

A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10): 1212–7.

48. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008; 59(9): 1241–8.

49. de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ.

Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57(5): 716–22.

50. de Man YA, Bakker–Jonges LE, Goorbergh CM, ET coll.

Women with rheumatoid arthritis negative for anti–cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody–positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis*; 69(2): 420–3.

51. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ.

Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999; 42(6): 1219–27.

52. Ostensen M, Sicher P, Forger F, Villiger PM.

Activation markers of peripheral blood mononuclear cells in late pregnancy and after delivery: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 318–20.

53. Forger F, Marcoli N, Gadola S, Moller B, Villiger PM, Ostensen M.

Pregnancy induces numerical and functional changes of CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7): 984–90.

54. Van de Geijn FE, Wuhler M, Selman MH, et coll.

Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: results from a large prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(6): R193.

55 Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2016;83(6):625–630

56. Guillemin F. Prévalence de polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthrites en France en 2001. *Rev Rhum* 2002; 69:1014.

57. Brunier L, Bleterry M, and Merle S, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the French West Indies: Results of the EPPRA study in Martinique. *Joint Bone Spine*. 2017; 84(4):455– 461.

58. Neovius M, Simard JF, Askling J; ARTIS study group. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(4):624–9

59 Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al.; ESORDIG Study Group. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(12):1549–54

60. Katz PP. *Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum* 2006; 55(2): 217–23.

61. Farr SL, Folger SG, Paulen ME, Curtis KM. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception*. 2010 Jul; 82(1):64–71. Epub 2010 Mar 29. Review.

62. Wingrave SJ, Kay CR. Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. *Lancet* 1978; i: 569– 71.

63. Koepsell T, Dugowson C, Voigt L, Bley L, Nelson JL, Daling J, Setterholm D, Stephens C, Ure C, Ballard J, et al. Preliminary findings from a case control study of the risk of rheumatoid arthritis in relation to oral contraceptive use. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 41

64. Brennan P, Bankhead C, Silman A, symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary case-based incident case-control study. *Semin arthritis rheum* 1997; 26:817-23.
65. COFER (collège Français des Enseignants en Rhumatologie). *Connaissances et Pratiques en Rhumatologie*. Paris: Masson, 2002.
66. Saraux A, Tobon G, Jousse-Joulin S, et al. Classification and/or prediction criteria in rheumatoid arthritis. *Rev Rhumatisme* 2010; 77: 12-6.
67. Wolfe F. Development of criteria for the diagnosis of fibrositis. *Am J Med* 1986; 81(3): 99-104.
68. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 379- 87.
69. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, Baste V. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(6):490-5.
70. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritishave babies of lower birth weight. *JRheumatol* 2001; 28(2):355-9.
71. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3458-67.

72. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann RheumDis* 1996; 55(2): 94– 8.
73. Barrett JH, Brennan P, FiddlerM, Silman A. Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(5): 1010–5.
74. AL. Gaillard* (1) ; T. Schaefferbeke (2) ; T. Barnette (1) (1) *Rhumatologie, CHU Bordeaux, Bordeaux ; 2016* (2) *Service de Rhumatologie, C.H.U Pellegrin, Bordeaux*
*Auteur correspondant : a.lisegaillard@gmail.com (AL. Gaillard) Polyarthrite rhumatoïde et complications maternofoetales au cours de la grossesse : revue de la littérature et meta-analyse.
75. Rosner I, Haddad A, Boulman N, ET coll. Pregnancy in rheumatology patients exposed to antitumor necrosis factor alpha therapy. *Rheumatology* 2007; 46: 1508–9.
76. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, ET coll. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36:635–41.
77. Chambers C, Gideon K, Tutuncu ZN, et coll. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of teratology information specialists (OTIS) study. *Can Fam Physician* 2007; 53: 409–12.

78. Guerhazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 8:269–85.
79. Magnani M, Salizzoni E, Mule R, Fusconi M, Meliconi R, Galletti S. Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:743– 8.
80. De Man YA, Dolhain RJ, van De Geijn FE, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(9):1241–8.
81. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):906–12
82. Aurora Florea, Chantal Job–Deslandre :Polyarthrite rhumatoïde et grossesse : Service de rhumatologie A, Hôpital Cochin, AP–HP, Université Paris Descartes, F–75014
Paris, France 2008
83. Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis and rheum dis., 1953, vol12, n3, p227–229
84. Silman A, Kay A, Brennan P. timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1992, vol35, n2, p 152–155.