

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 251

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :  
ACTUALITES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Yassir HIMMI  
Né le 04 Juin 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : ACPA – Facteur rhumatoïde – TNF-alpha – Méthotrexate –  
Biothérapies.

JURY

<b>Mr. A. GAOUZI</b> Professeur de Pédiatrie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. S. EL HAMZAOU</b> Professeur de Microbiologie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. M. CHADLI</b> Professeur de Microbiologie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mme. N. MESSAOUDI</b> Professeur d'Hématologie Biologique		
<b>Mr. Y. SEKHSOKH</b> Professeur de Microbiologie		
<b>Mr. A. ZRARA</b> Professeur d'Immunologie		<b>INVITE D'HONNEUR</b>



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET**  
**PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAUFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

## Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

## Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



## Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAoui Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhousain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

## **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## MARS 2014

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

**\*Enseignants Militaires**

## DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**\*Enseignants Militaires**



## AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





*Dédicaces*

*À la mémoire de mes grands-parents paternels,*

*Que dieu ait leurs âmes en sa sainte miséricorde.*

*À mes grand parents maternels Ahmed et Khadija,*

*Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et de toute l'affection que je vous porte. Que dieu vous prête santé et longue vie.*

*À mon très cher père Mohammed,*

*Je reviens à mes années d'études où tu n'as cessé de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions adéquates pour réussir et pour cela je t'en suis très reconnaissant. Aucun Merci ne saura exprimer mon amour et mon profond respect. Je te dédie ce travail comme expression de mon estime et de mon admiration envers toi.*

*Puisse Allah te garde et t'accorde une bonne santé.*

*À ma maman chérie Zineb,*

*Aucune dédicace ne pourra égaler mes sentiments. Tu as toujours été là pour moi tout au long de ma vie et je t'en remercie infiniment. Merci pour tes sacrifices, Merci pour la Femme que tu es, Merci pour ta générosité et ton grand cœur. En ce jour mémorable, cette thèse t'est spécialement dédiée en témoignage du fruit de ton éducation et de mon grand Amour envers toi. J'espère que tu es fière de moi. Que Dieu te bénisse et te garde pour nous. Je t'aime très fort.*

*À ma très chère Femme Amira ,*

*Je te dédie toute la joie du monde, toutes les fleurs dans les plus célèbres jardins dans notre planète, et l'amour que je te porte au fond de mon coeur.*

*Merci pour la femme que tu es , pour Ta sagesse, ta générosité, tes précieux conseils et ton soutien moral inconditionnel m'ont tellement aidé à surmonter certaines phases critiques qui m'ont survenues.*

*En te souhaitant une vie encore plus belle qu'elle ne l'est aujourd'hui, je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour et mon respect le plus profond envers toi .*

*Que Dieu te garde et t'accorde santé ,réussite et longue vie .*

*le meilleur est à venir inchaallah . Je t'aime.*

*À ma sœur Maryamtiii,*

*Merci d'avoir supporter ma mauvaise humeur lors des jours de préparation.*

*Merci pour ta présence, pour tes conseils judicieux, pour tes encouragements.*

*En témoignage de l'immense affection que j'ai pour toi, je te dédie ce travail et te souhaite toutes les belles choses du monde. Que Dieu te protège et te garde . Je t'aime.*

*À mes frères Mourad et Hamza,*

*L'amour fraternel qui je vous porte est sans égal, vos conseils et votre amour m'ont soutenu tout au long de mes études et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années et notre fraternité demeure toujours intacte.*

*Que Dieu vous protège et vous assure bonne santé et une longue et heureuse vie.*

*À mes beaux parents Zemmi Abdelbaqi et Khalti Saloua,*

*Vous m'avez accueilli dans votre famille à bras ouverts, je ne vous en remercierai jamais assez. Des personnes comme vous se font rares de nos jours. J'ai la chance de vous avoir comme beaux parents. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect et de mon estime. Je vous aime.*

*À ma belle sœur Sofia,*

*Ta gentillesse, ta spontanéité et ta bonne humeur font de toi une personne que j'apprécie énormément.*

*En t'espérant une vie encore plus belle qu'elle ne l'est aujourd'hui, je te dédie cette thèse en témoignage de mon affection.*

*À ma belle sœur Israe,*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond, Avec tous mes vœux de bonheur, santé et réussite.*

*À mes tantes Fatima, Soumia, Aicha, Bouchra, Hanane, Khadija, Fatima et  
Mina,*

*À mes oncles Ismail, Abderrahim, Saïd, Mohamed,*

*Veillez percevoir dans ce travail l'expression de mes sentiments les plus sincères.*

*À mes amis,*

*À tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis involontairement de  
citer,*

*À tous mes enseignants tout au long de mes études,*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail,*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et de diminuer leur  
souffrance,*

*À toute personne qui reste convaincue que l'effort sincère et honnête est la seule  
voie vers la réussite et la réalisation de soi.*



*Remerciements*

*À notre maître et président du jury,*  
*Monsieur AHMED GAOUZI,*  
*Professeur de l'Enseignement Supérieur en Pédiatrie,*

*Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté avec tant de spontanéité la présidence  
de cette thèse.*

*Vos connaissances et votre rigueur sont un modèle pour tous les étudiants.*

*Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de notre profond respect  
et l'expression de nos sentiments les plus distingués.*

*À notre maître et rapporteur de thèse,  
Madame SAKINA EL HAMZAOUI,  
Professeur de Microbiologie,*

*Nous vous remercions très chaleureusement d'avoir accepté de diriger ce travail.*

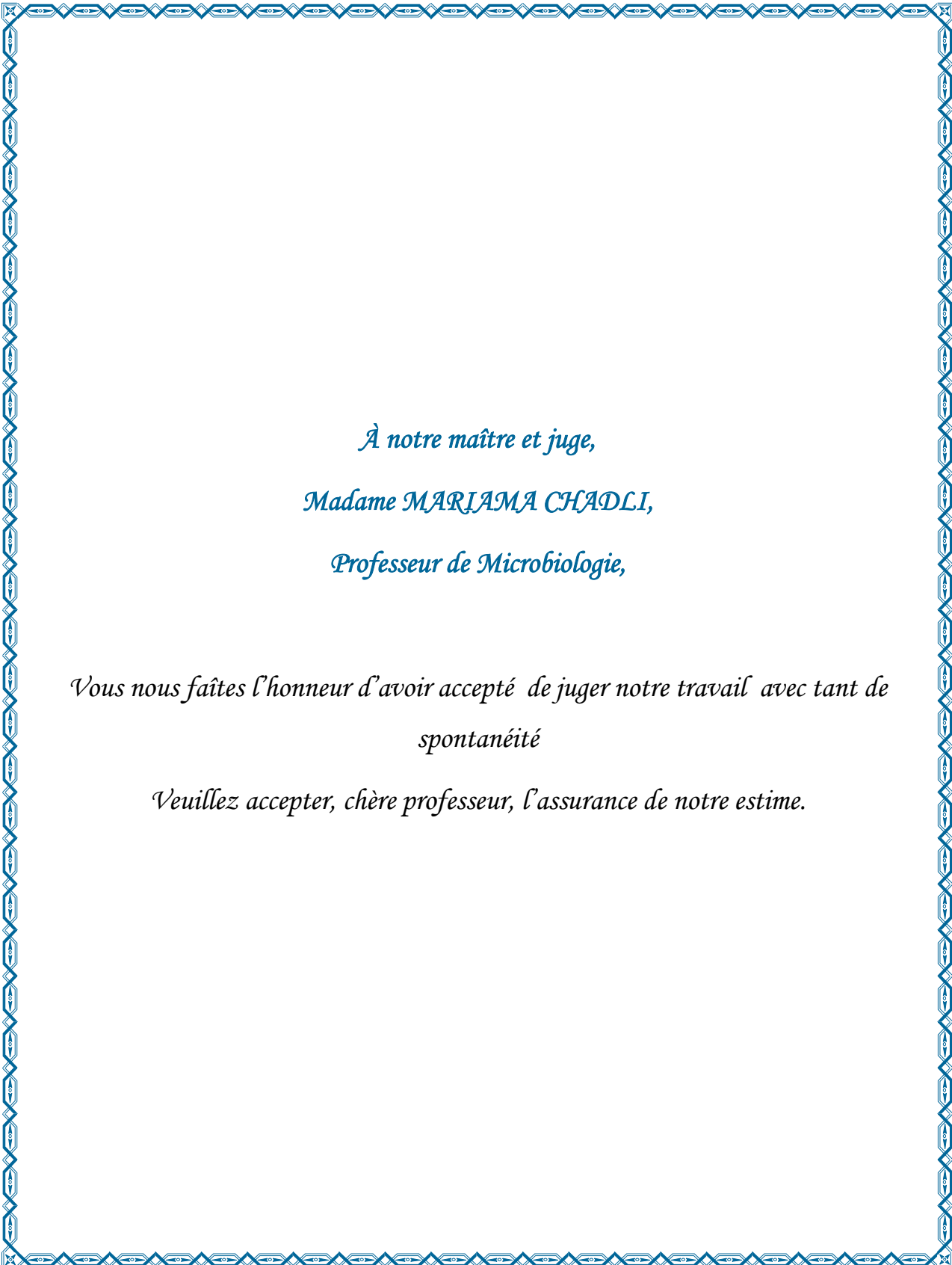
*Merci pour votre patience, votre persévérance, vos directives et votre implication  
sans lesquelles cette thèse n'aurait pas été ce qu'elle est présentement.*

*Nous n'oublierons pas votre gentillesse et votre grande modestie.*

*Veillez trouver dans ce travail, très chère professeur, le témoignage de notre  
admiration et de notre gratitude ainsi que l'expression de notre profonde  
reconnaissance.*

*À notre maître et juge,  
Madame NEZHA MESSAOUDI,  
Professeur en Prothèse Adjointe,*

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail.  
Veuillez trouver, très cher professeur, par le biais de cette thèse, l'expression de  
nos salutations les plus respectueuses et de nos sincères remerciements.*



*À notre maître et juge,  
Madame MARIAMA CHADLI,  
Professeur de Microbiologie,*

*Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de juger notre travail avec tant de  
spontanéité*

*Veillez accepter, chère professeur, l'assurance de notre estime.*

*À notre maître et juge,*

*Monsieur YASSINE SEKHSOUKH,*

*Professeur en Microbiologie,*

*Nous vous remercions très chaleureusement d'avoir accepté de diriger ce travail.*

*Veillez trouver, très cher professeur, par le biais de cette thèse, l'expression de nos salutations les plus respectueuses et de nos sincères remerciements.*

*À notre maître et juge,  
Monsieur ABDELHAMID ZRARA ,  
Professeur en Immunologie,*

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Veillez accepter, cher professeur, l'assurance de notre estime.*



*Liste des illustrations*

## Liste des abreviations

### ➤ **Institutions et dispositions légales :**

<b>ACR</b>	: American college of rheumatology
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism
<b>HAS</b>	: Haute Autorité de la Santé
<b>OMERACT</b>	: Outcome Measures in Rheumatology Initiative
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>SMR</b>	: Société Marocaine de Rhumatologie

### ➤ **Termes médicaux**

<b>AAM</b>	: autorisation de mise sur le marché
<b>AAN</b>	: anticorps anti-nucléaire
<b>Ac</b>	: anticorps
<b>ACPA=Ac antiCCP</b>	: anticorps anti peptides citrullinés
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AIMS</b>	: arthritis impact measurement scale
<b>APS</b>	: anti-paludéens de synthèse
<b>bDMARD</b>	: biologic disease modifying antirheumatic drug
<b>CD</b>	: clusters de différenciation
<b>CDAI</b>	: clinical disease activity index
<b>CPA</b>	: cellule présentatrice d'antigène
<b>CRP</b>	: protéine C-réactive

<b>csDMARD</b>	: conventionnal synthetic disease modifying antirheumatic drug
<b>DAS</b>	: disease activity score
<b>DLCO</b>	: diffusion libre du monoxyde de carbone
<b>DMARD</b>	: disease modifying anti-rheumatic drugs
<b>DNMT</b>	: ADN méthyl-transférase
<b>EBV</b>	: epstein barr virus
<b>EFR</b>	: epreuve fonctionnelle respiratoire
<b>EMIR</b>	: échelle de mesure de l'impact de la polyarthrite rhumatoïde
<b>ETP</b>	: éducation thérapeutique
<b>FR</b>	: facteur rhumatoïde
<b>HAQ</b>	: health assessment questionnaire
<b>HLA</b>	: human leukocyte antigen
<b>HTA</b>	: hypertension artérielle
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IL</b>	: interleukine
<b>IPD</b>	: interphalangiennes distales
<b>IPP</b>	: interphalangiennes proximales
<b>JAK</b>	: Janus kinase
<b>LB</b>	: lymphocyte B
<b>LEF</b>	: Léflunomide
<b>LT</b>	: lymphocyte T
<b>MAP-kinases</b>	: mitogen activated protein kinases

<b>MMPs</b>	: matrix métalloprotéinases
<b>MTP</b>	: métacarpophalangiennes
<b>MTX</b>	: méthotrexate
<b>NAD</b>	: nombre d'articulations douloureuses
<b>NAG</b>	: nombre d'articulations gonflées
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>NF-κB</b>	: nuclear Factor kappa B
<b>OPG</b>	: ostéoprotégerine
<b>PAD</b>	: peptidyl arginine deiminase
<b>PCE</b>	: polyarthrite chronique évolutive
<b>PG</b>	: prostaglandine
<b>RANK</b>	: receptor activator of NK-κB
<b>RANK-L</b>	: receptor activator of NK-κB ligand
<b>SDAI</b>	: simplified disease activity index
<b>STAT</b>	: signal transducers and activators of transcription
<b>SZP</b>	: sulfasalazine
<b>TCR</b>	: T cell receptor
<b>TLR</b>	: toll-like receptor
<b>TNF</b>	: tumor necrosis factor
<b>tsDMARD</b>	: targeted synthetic disease modifying antirheumatic drug
<b>VS</b>	: vitesse de sédimentation

## Liste des figures

Fig. 1: Séméiotique ou Traité des signes des maladies par Landré-Beauvais (14).....	5
Fig.2: Alfred Barring Garrod (1819–1907)(16). .....	8
Fig.3 : Schéma d'une articulation normale (2).....	13
Fig.4 : Arthrite ou Inflammation d'une articulation (5). .....	13
Fig.5 : Citrullination et développement des anticorps anti-peptides citrullinés (32).....	19
Fig.6 : Nomenclature des allèles HLA de classe II (39).....	21
Fig.7 : Migration cellulaire du sang vers la synoviale(3) .....	22
Fig.8: Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde(28). .....	24
Fig.9: Rôle du Lymphocyte B dans la PR (46). .....	25
Fig.10 : Déséquilibre de production de cytokines au cours de la PR(50). .....	27
Fig.11: Système RANK-RANK ligand (3). .....	29
Fig.12: polyarthrite rhumatoïde débutante : aspect du doigt en fuseau par synovite des interphalangiennes proximales(flèches)(4). .....	34
Figure 13: Ténosynovite de l'extenseur cubital du carpe(4) .....	36
Fig.14: Ténosynovite des extenseurs(4).....	36
Fig.15 : Articulations les plus souvent atteintes dans la PR(39) .....	38
Figure 16 : déviation en coup de vent cubital des doigts(1). .....	39
Figure 17 : Mécanismes des déformations des doigts(3).....	39

Fig.20 : aspect du poignet en dos de chameau(38).....	40
Fig.18 : aspect du pouce en « Z » (6).....	40
Fig.19 : aspect en « pouce adductus »(3). .....	40
Figure 21 : Atteinte des pieds chez les patients atteints de PR(3). .....	41
Fig.22 : Arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker(3). .....	42
Fig.23 :Radiographie de face de l'épaule d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde :Erosions importantes sur la tête humérale (flèches blanches), et pincement de l'espace sous-acromial du fait d'une rupture secondaire de la coiffe des rotateurs(66). .....	43
Fig.24 : Polyarthrite Rhumatoïde bilatérale avec ankylose des deux coudes (67).....	44
Fig.25 : Coxite bilatérale avec protrusion acétabulaire gauche marquée(68). ...	44
Fig.26 : Clichés du rachis cervical de profil (A) en flexion (B) et en extension (C) : Sub-luxation antérieure atloïdo-axoïdienne détectée en flexion (par augmentation de l'intervalle atloïdo-axoïdien antérieur AADI= 10 mm) et réduite en extension(69).....	45
Fig.27 : Volumineuse ténosynovite des extenseurs des doigts(1).....	46
Fig.28 : Détection des facteurs rhumatoïde(74). .....	51
Fig.29 : Aspects histologiques de la synovite rhumatoïde(4). .....	57
Fig.30 : Érosions typiques de la 5 <sup>ème</sup> tête métatarsienne (flèches)(4). .....	59

Fig.31 : Lésions radiographiques de la Polyarthrite rhumatoïde : a) épaissement des parties molles – (b) : ostéoporose péri-articulaire en bande – (c) : géodes sous chondrales(91).....	60
Fig.32 : Arthrite (pincement et érosions) radio-carpienne gauche (flèche noire) et des métacarpo-phalangiennes droites (flèches blanches)(4). ....	60
Fig.33 : Coupe longitudinale au bord radial de la 2 <sup>ème</sup> métacarpo-phalangienn	62
Fig.34 : IRM pondérées en T1 en coupe coronale montrant des érosions des têtes des phalanges en hyposignal bien limité para-articulaire avec rupture de la corticale(a) Les images (b-c-d) montrent l'évolution des érosions (99).....	64
Fig.35 : Squeeze test au niveau des métacarpophalangiennes(94). ....	65
Fig.36 : Squeeze test au niveau des métacarpophalangiennes(94). ....	66
Fig.37 : Articulations explorées et Formule mathématique du DAS-28(3). ....	72
Fig.38 : Score de Sharp(a) et Score de Sharp modifié par Van Der Heijde(b)(115).....	74
Fig. 39 : Indice de Larsen(116).....	75
Fig.40: Principales cibles thérapeutiques des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde(28).....	88
Fig.41 :Diagramme simplifié des structures moléculaires des 5 anti-TNF (162).....	94

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA, anticorps antifillagrine ou anti protéines citrullinées et antipérimucléaires au cours de la PR[23]..	16
<b>Tableau II :</b> Principaux modes de début de la polyarthrite rhumatoïde.....	33
<b>Tableau III :</b> Liste non exhaustive des principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde[70]. .....	48
<b>Tableau IV :</b> Fréquence des facteurs rhumatoïdes décelables par les techniques d'agglutination[76].....	52
<b>Tableau V :</b> Diagnostic différentiel de la polyarthrite rhumatoïde [101, 102]..	66
<b>Tableau VI :</b> Principaux facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire au cours de la PR[94].....	67
<b>Tableau VII :</b> Les critères d'ACR 1987 et les modifications proposées par Liao et al avec leurs valeurs diagnostiques respectives [105].....	68
<b>Tableau VIII :</b> Les nouveaux critères American college of rheumatology / European league against rheumatism de prédiction de l'instauration d'un traitement de fond pour polyarthrite rhumatoïde[107]. .....	70
<b>Tableau IX :</b> Niveau d'activité de la PR en fonction du score DAS28, SDAI, CDAI [110]. .....	77
<b>Tableau X :</b> Principaux effets indésirables et surveillance des traitements de fond synthétiques [127]. .....	84
<b>Tableau XI :</b> Posologie et modalités des biothérapies utilisées dans la PR [175].....	97



*Sommaire*

<b>I.Introduction</b> .....	1
<b>II.Historique</b> .....	4
<b>III.Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde</b> .....	9
<b>IV.Rappel histologique</b> .....	12
<b>V.Marqueurs immunologiques dans la polyarthrite rhumatoïde</b> .....	15
<b>VI.Etio-Physiopathologie</b> .....	17
VI.1.Phase de déclenchement de la maladie .....	18
VI.1.1.Facteurs Hormonaux .....	20
VI.1.2.Facteurs psychologiques .....	20
VI.1.3.Facteurs environnementaux .....	20
VI.1.4.Facteurs génétiques .....	21
VI.2.Inflammation de la membrane synoviale .....	22
VI.2.1.Acteurs de l'immunité innée .....	23
VI.2.2.Acteurs de l'immunité adaptative .....	23
VI.2.2.1.Cellules présentatrices d'antigènes .....	23
VI.2.2.2.Lymphocytes T .....	23
VI.2.2.3.Lymphocytes B .....	25
VI.2.3.Rôle des synoviocytes ou cellules synoviales .....	26
VI.2.4.Acteurs inter cellulaires : Cytokines .....	26
VI.2.5.Acteurs intracellulaires : les voies de signalisation .....	28

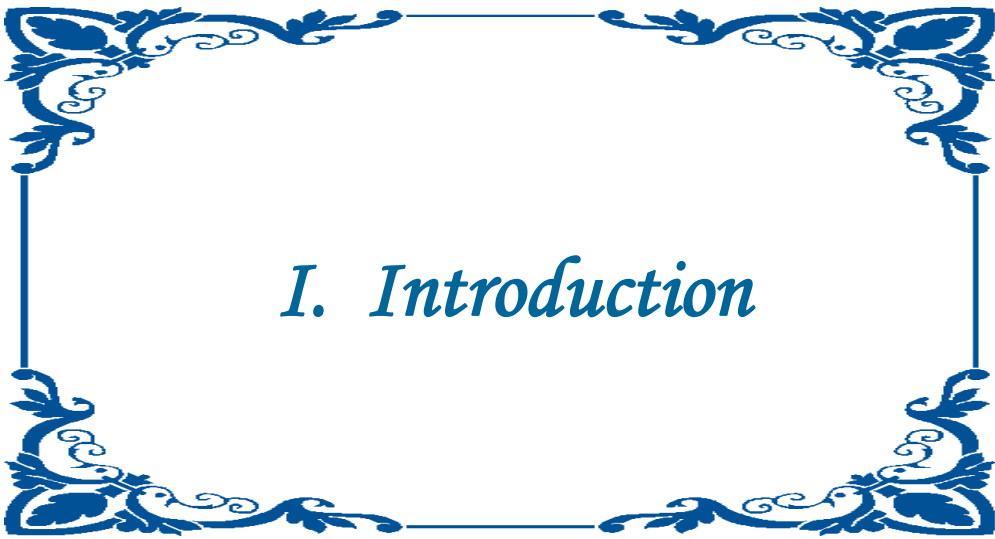
VI.3.Destruction cartilagineuse .....	28
VI.3.1.Erosions osseuses.....	29
VI.3.2.Chondrolyse.....	30
VI.4.Immunopathogénie des lésions extra articulaires.....	31
<b>VII.Diagnostic Positif.....</b>	<b>32</b>
VII.1.Etude clinique.....	33
VII.1.1.PR à l'état initial.....	33
VII.1.1.1.Modes de début.....	33
VII.1.1.2.Evolution.....	36
VII.1.2.PR à la phase d'état.....	37
VII.1.2.1.Manifestations articulaires.....	37
VII.1.2.2.Manifestations extra-articulaires.....	47
VII.2.Etude para clinique.....	49
VII.2.1.Biologie.....	49
VII.2.1.1.Facteur Rhumatoïde.....	49
VII.2.1.1.1.Détection.....	50
VII.2.1.1.2.Intérêt diagnostique.....	51
VII.2.1.2.Anticorps anti protéines citrullinés (ACPA).....	53
VII.2.1.2.1.Détection.....	53
VII.2.1.2.2.Intérêt diagnostique.....	53
VII.2.1.3.Anticorps anti nucléaires(AAN).....	54

VII.2.1.4. Autres auto-anticorps.....	54
VII.2.1.5. Examen du liquide synovial .....	55
VII.2.1.6. Histologie synoviale .....	56
VII.2.1.7. Typage génétique .....	58
VII.2.2. Imagerie .....	58
VII.2.2.1. Radiographie standard .....	58
VII.2.2.2. Echographie .....	61
VII.2.2.3. Tomodensitométrie (TDM) .....	63
VII.2.2.4. Imagerie par résonance magnétique(IRM) .....	63
VII.3. Démarche diagnostique devant une PR débutante .....	64
VII.3.1. Première étape .....	65
VII.3.2. Deuxième étape .....	66
VII.3.3. Troisième étape .....	67
VII.4. Critères de Classification – Critères de prédiction de la PR .....	68
VII.5. Evaluation de la PR .....	71
VII.5.1. Evaluation de l'activité clinique.....	71
VII.5.1.1. Disease Activity Score (DAS) .....	71
VII.5.1.2. Simplified Disease Activity Index (SDAI) et Clinical Disease Activity Index (CDAI) .....	73
VII.5.2. Evaluation radiographique .....	73
VII.5.2.1. Score de Sharp .....	74

VII.5.2.2. Indice de Larsen .....	75
VII.5.2.3. Evaluation du retentissement fonctionnel et de la qualité de vie .....	76
VII.5.2.4. Interprétation de l'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde ....	77
<b>VIII. Approche thérapeutique</b> .....	<b>80</b>
VIII.1. Objectifs généraux .....	81
VIII.2. Moyens .....	81
VIII.2.1. Traitements médicamenteux généraux .....	81
VIII.2.1.1. Traitements symptomatiques .....	81
VIII.2.1.1.1. Antalgiques .....	81
VIII.2.1.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....	82
VIII.2.1.1.3. Glucocorticoïdes .....	82
VIII.2.1.2. Traitements de fond synthétiques conventionnels .....	83
VIII.2.1.2.1. Méthotrexate (MTX) .....	85
VIII.2.1.2.2. Sulfasalazine (SZP) .....	86
VIII.2.1.2.3. Léflunomide (LEF) .....	86
VIII.2.1.2.4. Anti-paludéens de synthèse (APS) .....	87
VIII.2.1.3. Traitements biologiques ou biologic disease modifying antirheumatic drug (bDMARD) .....	87
VIII.2.1.3.1. Traitement ciblant les cytokines .....	89
a) Anti-TNFalpha : .....	89

a-1) Infliximab (Remicade® - Remsima®).....	90
a-2) Adalimumab (Humira®).....	90
a-3) Golimumab (Simponi®).....	91
a-4) Etanercept (Enbrel®).....	92
a-5) Certolizumab pegol (Cimzia®) .....	93
b) Inhibiteur du récepteur de l'Interleukine-1 (IL-1R) : Anakinra .....	94
c) Inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6(IL-6R) : tocilizumab (Actemra®).....	95
VIII.2.1.3.2.Traitements ciblant les cellules immunitaires.....	96
a) Abatacept ou CTLA4-Ig (Orencia®) .....	96
b) Rituximab (Mabthera®) .....	96
VIII.2.1.4.Inhibiteurs des kinases ou targeted synthetic disease modifying antirheumatic drug (ts)DMARD.....	98
VIII.2.1.4.1.Tofacitinib (Xeljanz®) .....	98
VIII.2.2.Traitements médicamenteux locaux .....	98
VIII.2.3.Autres moyens thérapeutiques .....	99
VIII.2.3.1.Traitement chirurgical .....	99
VIII.2.3.2.Réadaptation fonctionnelle .....	100
VIII.2.3.2.1.Education thérapeutique .....	100
VIII.2.3.2.2.Réducation.....	101
VIII.3.Stratégie thérapeutique .....	101

<b>IX.Epigénétique et Polyarthrite rhumatoïde .....</b>	<b>105</b>
<b>X.Rôle du médecin généraliste dans la polyarthrite rhumatoïde .....</b>	<b>108</b>
<b>XI.Conclusion .....</b>	<b>110</b>
<b>XII.Résumé.....</b>	<b>112</b>
<b>XIII.Annexes.....</b>	<b>116</b>
<b>XIV.Références bibliographiques.....</b>	<b>127</b>



*I. Introduction*

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la plus fréquente et la plus grave des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques de l'adulte (7).

Cette pathologie est caractérisée par l'inflammation des membranes synoviales des articulations menant à terme à une destruction du cartilage, des tendons, des ligaments et à des érosions osseuses entraînant des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles pouvant avoir un impact très fort sur la qualité de vie du patient (8, 9).

Bien que son étiologie reste mystérieuse, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde a été approfondie ces dernières décades, ce qui a permis le développement de nouveaux médicaments.

Le clinicien dispose actuellement d'options thérapeutiques supplémentaires sous forme d'anticorps et de récepteurs solubles contre les cytokines pro-inflammatoires (par ex. TNF-alpha). L'emploi ciblé et agressif de ces médicaments peut modifier l'évolution de cette maladie et améliorer sensiblement les résultats du traitement (10-13).

Un diagnostic établi rapidement et une identification des patients à risque d'une mauvaise évolution jouent un rôle déterminant sur le résultat thérapeutique. Le but est de mettre en route un traitement efficace avant la manifestation de lésions irréversibles (érosions osseuses) (13).

A la lumière de ces données, notre étude a pour objectif de:

- Déterminer l'épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde au Maroc et dans le monde;

- Préciser l'apport des auto-anticorps et des analyses anatomopathologiques dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde;
- Détecter les signes avant-coureurs afin d'éviter la polyarthrite rhumatoïde destructive;
- Mettre en place les recommandations à visée thérapeutique.



*II. Historique*

La première description clinique incontestable de la PR est celle d'*Auguste-Jacob Landré-Beauvais* dans sa thèse, qu'il présenta à Paris le 16 thermidor an VIII de la République Française correspondant au 3 août 1800. Elève de Pr. *Pinel*, futur doyen de la Faculté de Médecine, auteur d'un traité de Sémiologie, *Landré-Beauvais*, en quelques observations admirables d'authenticité clinique, dont celle de Marguerite Garnier, décrit une polyarthrite qui aujourd'hui encore répondrait précisément aux recommandations cliniques de l'HAS :

« ...fut attaquée de douleurs dans les membres: les articulations des bras, des avant-bras, des poignets, des genoux, des pieds... La malade éprouva d'abord des engourdissements, ensuite des douleurs lancinantes, de la rougeur, de la tuméfaction et de la difficulté à mouvoir ces parties... enfin tous les symptômes cessèrent et il ne resta que de la difformité et du gonflement aux poignets et aux mains ».



Fig. 1: Séméiotique ou Traité des signes des maladies par Landré-Beauvais (14).

A cette présentation clinique, il ajoutait les résultats pertinents de l'autopsie:

« ...le tissu cellulaire sous-cutané très épais et très dense, les capsules articulaires et les ligaments sensiblement épaissis... la plupart des os du carpe se trouvaient réunis par une vraie continuité de substance osseuse » (15).

Il considéra avec raison qu'il s'agissait d'une nouvelle maladie, ou du moins d'une maladie qui ne devait pas être confondue avec la goutte régulière ni même avec le « rhumatisme ».

Il proposa donc, pour tenir compte de ses particularités cliniques, de la nommer: **Goutte Asthénique Primitive**. Les patientes étaient en effet « d'une constitution faible et spasmodique » et aucun symptôme n'annonçait la survenue de la maladie contrairement à la goutte.

Après *Landré-Beauvais*, tout au long du XIXème siècle, *C. Lasègue*, *A. Trousseau*, *J. Cruveilhier* et d'autres encore ajoutèrent une pierre à l'édifice, sans ajouter rien de plus à la description originelle. En 1853, *J.M. Charcot* soutient sa thèse sur: Le rhumatisme articulaire chronique où il reprend les données cliniques de *Landré Beauvais* en donnant une description achevée de la maladie et en précisant même mieux les déformations si caractéristiques des mains ; il en propose une nouvelle dénomination, qu'il sépare bien de la goutte, il nomme même la forme clinique la plus sévère: Rhumatisme articulaire chronique progressif. Malheureusement pour lui, il met dans le même sac nosologique ce rhumatisme inflammatoire spécifique avec l'arthrose et les nodosités d'*Heberden*: « nous n'y voyons que les formes diverses d'une seule et même maladie ». En France, l'autorité de *Charcot* gèlera longtemps les

entreprises de nomenclature des maladies rhumatismales. C'est ainsi qu'en 1910, *Roque et Vidal* proposeront comme classement:

- le rhumatisme chronique déformant progressif;
- le rhumatisme d'infection (la syphilis, la tuberculose, la gonococcie, la scarlatine);
- le rhumatisme chronique d'intoxication avec entre autre la goutte.

*Marinesco* proposera au même moment une classification à peu près comparable. *Ramond*, le grand clinicien, en 1929, reprendra à son compte dans ses cliniques la classification de *Charcot*. Il faut attendre la publication dans le n° 20 du 11 mars 1931 de la Presse Médicale de *F.Coste, J. Lacapère* et *J. Forestier* pour enfin y voir plus clair! La confusion avait assez duré, le moment était venu de séparer en deux grands types les rhumatismes: les arthrites et les arthroses. Ce schisme \* se fondait sur la séparation des caractères cliniques, biologiques et radiologiques des deux protagonistes : la douleur inflammatoire opposée à la douleur mécanique, la vitesse de sédimentation augmentée dans l'arthrite et enfin le modèle arthritique opposé au modèle arthrosique.

On n'imagine pas, 80 ans plus tard, combien cette vision essentiellement clinique était révolutionnaire à l'époque. Ce n° 20 signe véritablement l'acte de naissance de la rhumatologie française contemporaine. On parlera dès ce moment là et jusqu'en 1970 environ, de **Polyarthrite chronique évolutive (PCE)** mais aussi encore de **Rhumatisme chronique progressif infectieux**.

Bien sûr, au fil du temps, le profil de la maladie ne cessera de se préciser, ainsi que son étio-pathogénie et ses traitements. À la dénomination de PCE succèdera celle de **Polyarthrite rhumatoïde** et ce sous l'influence, sinon de la

pression des anglo-américains qui depuis 1859 nommaient et nomment toujours la maladie **Rheumatoid Arthritis**; c'est *Alfred Baring Garrod* physicien anglais (figure 2) qui lui donna ce nom qui évoque « sa condition inflammatoire ».



**Fig.2: Alfred Baring Garrod (1819–1907)(16).**

On parle aujourd'hui aussi de **Maladie rhumatoïde**. Est-ce là son dernier patronyme ? La classification des maladies en général témoigne des limites de tout système taxonomique. La nosologie n'est pas une science définie une fois pour toute, elle évolue au fur et à mesure de l'acquisition des connaissances et reste en perpétuel devenir (17, 18).



*III. Epidémiologie  
de la polyarthrite  
rhumatoïde*

- **Prévalence et incidence :**

Il s'agit d'une affection relativement fréquente. Sa prévalence mondiale varie entre 0,2 et 1,2% tandis que son incidence varie entre 20 et 50 cas par 100 000 habitants (19).

Au Maroc, sa prévalence est estimée à environ 0,7% de la population (soit environ 200 000 patients) (20). Il existe une nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 4/1 mais cette différence semble s'atténuer avec l'âge. Le pic de fréquence se situe autour de la quarantaine, cependant la maladie peut débuter à tout âge y compris chez l'enfant (21, 22).

- **Evolution naturelle de la maladie :**

Les conséquences de la PR sont d'une part un handicap responsable de la désinsertion croissante des patients et d'autre part une réduction de l'espérance de vie estimée à 10 ans (23).

Une étude marocaine (20) a démontré que la PR a un retentissement important sur l'activité socioprofessionnelle et sur la situation financière des malades, du fait de la maladie elle-même, du bas niveau socioéconomique et du manque de couverture sociale pour la majorité des patients (20).

- **Mortalité :**

La PR est associée à une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale. Les maladies cardiovasculaires comptent pour environ 40% des causes de décès, les cancers pour 17 %, les infections pour 14 %, les autres causes principales étant gastro-intestinales, respiratoires ou rénales (24).

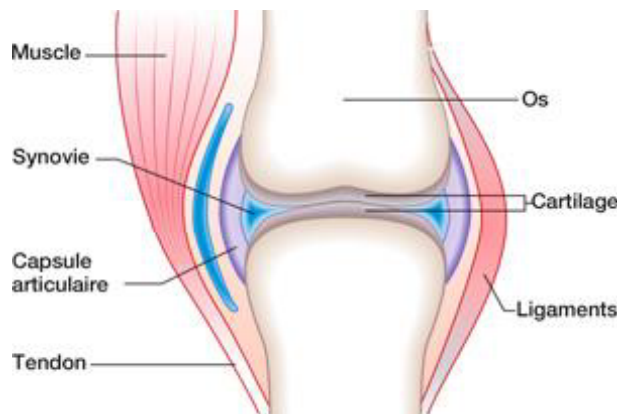
- **Co-morbidités :**

Les patients atteints de PR ont en moyenne 1,6 co-morbidité, principalement d'ordre cardiovasculaire (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque), carcinologique et infectieux (2,5% par rapport à la population générale lorsque la PR est active) (25).

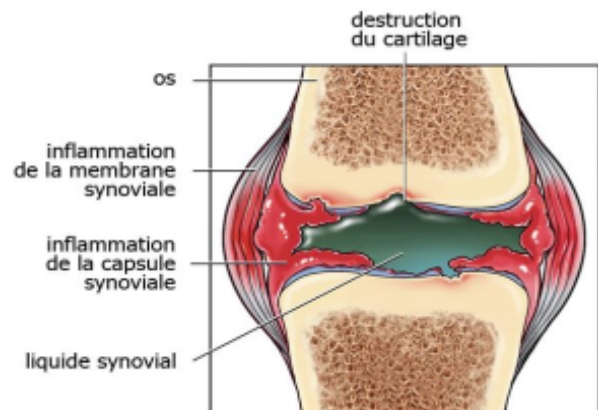


*IV. Rappel histologique*

Les éléments constituant une articulation saine (Figure 3) sont les suivants: on retrouve notamment le cartilage qui recouvre les extrémités des os et des ligaments les reliant entre eux. Cet ensemble est enveloppé dans une capsule dont l'intérieur est tapissé par la membrane synoviale. Celle-ci est l'origine de la sécrétion de la synovie ou liquide synovial dont le rôle est de lubrifier afin de faciliter les mouvements (26).



**Fig.3 : Schéma d'une articulation normale (2).**



**Fig.4 : Arthrite ou Inflammation d'une articulation (5).**

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale (synovite) qui va sécréter de la synovie\* en quantité anormale et qui va s'accumuler dans l'articulation et produire un épanchement de synovie. La synovite va engendrer un gonflement de l'articulation et la rendre douloureuse (Figure 4). Ce phénomène se définit par la multiplication anormale des cellules de la membrane synoviale provoquant ainsi son épaissement que l'on appelle pannus synovial (26).

En cas de persistance de l'inflammation, l'articulation subit des conséquences sur l'ensemble de sa structure (cartilage, os situé sous le cartilage) mais également sur son entourage (ligaments, tendons). Ainsi, les lésions du cartilage et des os surviennent lorsque le pannus synovial et les enzymes inflammatoires contenues dans le liquide se mettent à agresser ces structures. Les tendons qui entourent l'articulation sont également touchés et participent, en l'absence de traitement, au développement des dégâts puis à des déformations articulaires caractéristiques de la PR.

La douleur et la gêne fonctionnelle qui caractérisent la PR sont dues soit à l'inflammation soit aux lésions résultant de l'inflammation (5).



*V. Marqueurs  
immunologiques dans  
la polyarthrite rhumatoïde*

Ayant une composante auto-immune, la recherche des auto-anticorps dans le cadre de la PR est importante pour poser le diagnostic. Les principaux anticorps recherchés sont présentés dans le tableau suivant avec leurs sensibilités et spécificités respectives.

**Tableau I: Facteurs rhumatoïdes IgM et IgA, anticorps anti-fillagrine ou anti-protéines citrullinées et antipérimucléaires au cours de la PR (3).**

Anticorps	Fréquence dans la population générale	Sensibilité	Spécificité	Valeur pronostique	Valeur évolutive
FR IgM	5 à 10%	70-85%	65-85%	Oui	Non
FR IgA	5 à 10%	60-80%	60-80%	Oui	Non
Anticorps antifillagrine	1%	36-55%	90-99%	Oui	Non
Anticorps antipérimucléaires	3%	40-90%	73-90%	Oui	Non

La Haute Autorité de la Santé (HAS) recommande au minimum la recherche des facteurs rhumatoïdes (FR), des anticorps anti-fillagrine (ou anti-protéine citrullinée) et des anticorps antinucléaires (27). Ces derniers seront dosés pour écarter un diagnostic différentiel.



*VI. Etio-Physiopathologie*

Le mécanisme exact de la polyarthrite rhumatoïde (PR) n'est pas encore connu. Cependant, la découverte d'anticorps spécifiques dirigés contre des protéines citrullinées a permis d'élaborer de nouveaux concepts physiopathologiques.

Il est donc primordial d'aborder la citrullination\* qui correspond à la modification chimique d'un peptide, processus indispensable au déclenchement de la PR, ensuite seront décrits les mécanismes qui interviennent dans la reconnaissance de ces protéines citrullinées anormales et qui aboutiraient au développement d'anticorps spécifiques appelés « anticorps anti-peptides citrullinés » [ACPA].

Au décours de ces événements qui surviennent avant l'apparition des symptômes, seront rappelés l'activation du système immunitaire adaptatif et inné et la réaction inflammatoire locale, voire systémique, qui entraîne les manifestations cliniques, dont le principal mobile étant l'inflammation persistante des articulations aboutissant à la destruction osseuse et cartilagineuse qui se caractérise par des érosions osseuses et une chondrolyse.

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 (28)**.

## **VI.1.Phase de déclenchement de la maladie**

Lors de la phase préclinique, le système immunitaire est stimulé comme en témoigne la présence des ACPA bien avant les premiers symptômes de la PR (29, 30).

Les ACPA sont des anticorps qui réagissent avec des protéines et des peptides contenant de la citrulline, une forme modifiée de l'arginine. La citrullination des protéines constitue un processus physiologique essentiel dans la régulation de la différenciation cellulaire et dans la mort cellulaire programmée (apoptose).

Il est aujourd'hui soupçonné que chez certaines personnes, les cellules apoptotiques ne soient pas correctement éliminées des articulations enflammées, ce qui serait à l'origine d'un excès de protéines et de peptides citrullinés extracellulaires (31).

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la PR en favorisant la citrullination des peptides : des facteurs hormonaux, environnementaux, psychologiques ainsi que le terrain génétique. De tels peptides modifiés déclenchent une réponse auto-immune avec formation d'ACPA (Figure 5).

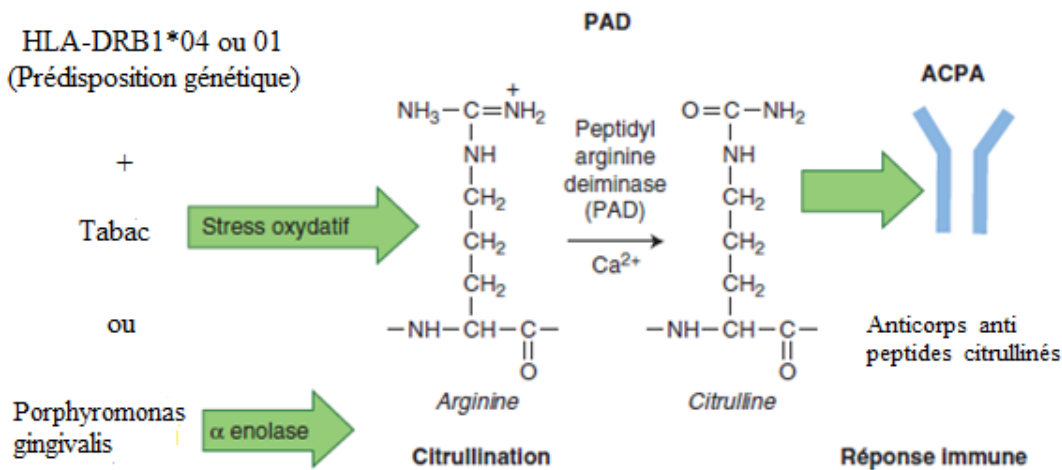


Fig.5 : Citrullination et développement des anticorps anti-peptides citrullinés (32).

### **VI.1.1. Facteurs hormonaux**

L'implication de facteurs hormonaux dans la prédisposition à la PR est fortement suggérée par sa prédominance féminine essentiellement en période péri-ménopausique. Par ailleurs, les patientes enceintes présentent des rémissions au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse alors que les poussées ne s'observent qu'en post-partum et lors de l'allaitement.

La production des glucocorticoïdes endogènes est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il a été mis en évidence un dysfonctionnement de cet axe chez des modèles animaux de PR (33) ce qui réduit la synthèse endogène de cortisol et de la DHEAS ou sulfate de déhydro-épiandrostérone chez les femmes atteintes de PR (34, 35).

De ce fait, une contraception orale ou un traitement hormonal substitutif atténuent les poussées de la PR. Chez les hommes, un défaut de testostérone est prédisposant (1).

### **VI.1.2. Facteurs psychologiques**

Il n'existe pas de terrain psychologique particulier qui prédispose à la PR. Cependant, des événements stressants (deuil, accident ou accouchement) qui entraîneraient souvent une dérégulation du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien sont incriminés (3).

### **VI.1.3. Facteurs environnementaux**

Le tabagisme et certaines infections liées à l'Epstein Barr virus (EBV) et au Porphyromonas gingivalis sont fortement impliqués dans la PR par mimétisme moléculaire\* (36, 37).

#### VI.1.4. Facteurs génétiques

Les facteurs de risque génétiques sont utiles pour le diagnostic et le pronostic.

Le taux de concordance est de 15 à 30 % chez les jumeaux homozygotes et de 5 à 10 % chez les jumeaux dizygotes.

Il existe une relation étroite entre le développement de la PR et l'expression d'allèles HLA de classe II (Figure.6). L'étude de cas témoins indique une association génétique avec HLA-DR4 et DR1. L'allèle DR1 associé à la maladie est l'allèle DRB1\*01\*04 (38).

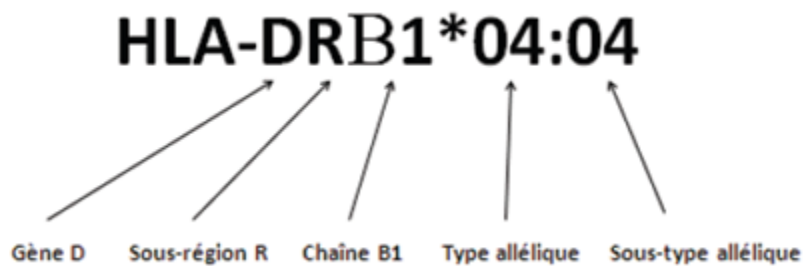


Fig.6 : Nomenclature des allèles HLA de classe II (39).

L'influence de la génétique et du complexe HLA dans la susceptibilité des patients à la PR est actuellement admise sans explication des modalités de cette prédisposition.

## VI.2. Inflammation de la membrane synoviale

La synoviale normale a une structure pauci-cellulaire alors que la synovite rhumatoïde est infiltrée par de nombreuses cellules telles que les lymphocytes T CD4+, les lymphocytes B, les macrophages et les synoviocytes qui s'organisent en agrégats lymphoïdes (Figure 7) avec prolifération de la couche bordante et de néo-vaisseaux (40).

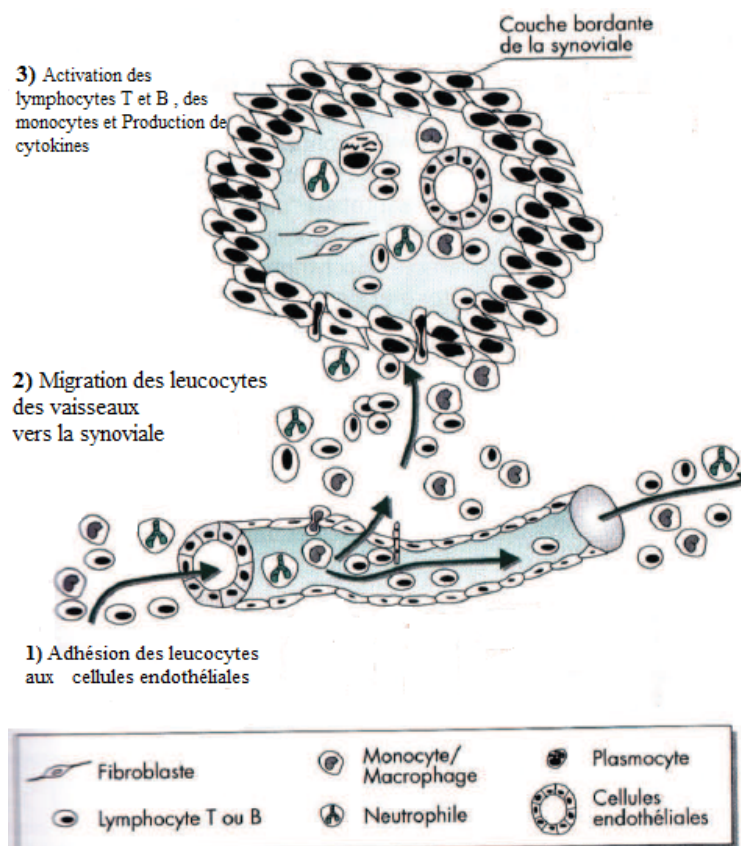


Fig.7 : Migration cellulaire du sang vers la synoviale (3).

Tous ces acteurs cellulaires de l'immunité innée et adaptative contribuent à la destruction articulaire (41).

### **VI.2.1. Acteurs de l'immunité innée**

Les cellules dendritiques, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et les mastocytes interviennent dans l'activation de la réponse innée non spécifique dont l'implication dans la PR a été suggérée par la mise en évidence d'une expression plus importante des récepteurs de type toll-like (TLR) dans la synoviale rhumatoïde (42).

Ces TLR sont exprimés sur les macrophages et les mastocytes ce qui induit une réponse inflammatoire incontrôlée.

### **VI.2.2. Acteurs de l'immunité adaptative**

Les cellules présentant l'antigène, les lymphocytes T, les lymphocytes B sont les principaux acteurs cellulaires de l'immunité acquise.

#### **VI.2.2.1. Cellules présentatrices d'antigènes**

Certaines cellules de l'immunité innée comme les macrophages et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T pour déclencher la réponse immunitaire adaptative, elles sont donc appelées Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA).

Ces CPAs, ainsi que leurs protéines effectrices (HLA), ont été retrouvées dans le liquide synovial de patients atteints de PR, ce qui indique qu'elles sont impliquées dans l'inflammation articulaire et la destruction du cartilage et de l'os (43).

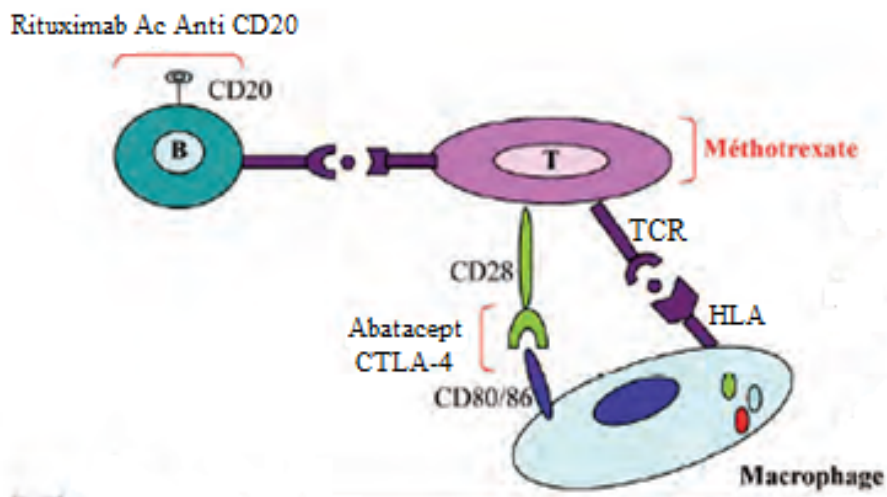
#### **VI.2.2.2. Lymphocytes T**

Les lymphocytes T (LTs) auto-réactifs sont capables de réagir avec les molécules du soi. La proportion de ces lymphocytes T chez les patients atteints

de PR est plus élevée que chez les individus sains et serait due à une dérégulation lors de la sélection thymique. En effet, lors de la maturation des LTs dans le thymus, ceux qui reconnaissent les auto-peptides associés aux molécules HLA de classe II présentées par les CPA, sont éliminés par apoptose.

Au cours de la PR, il est supposé que cette sélection négative est déficiente, ce qui a pour conséquence la survie d'un grand nombre de LTs auto-réactifs (43).

Les lymphocytes T peuvent être activés par les CPA par engagement des molécules du récepteur cellulaire T (T cell receptor [TCR]), des molécules HLA-DR mais aussi de molécules de co-stimulation comme CD28 et son ligand CD80-CD86.

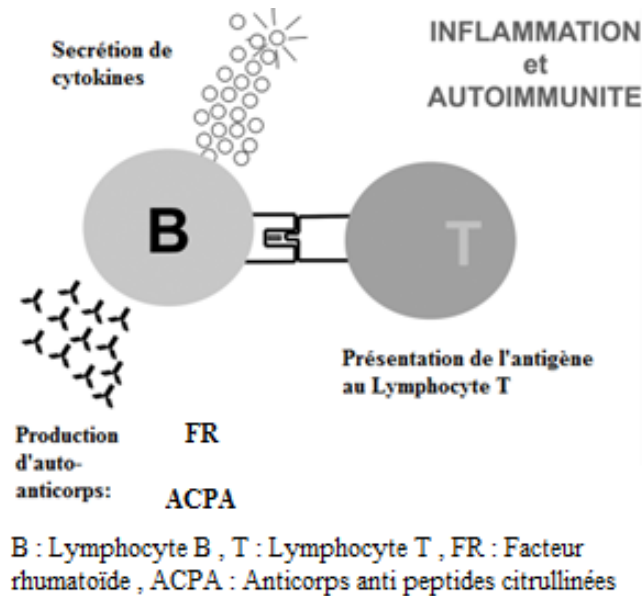


**Fig.8: Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (28).**

Un traitement basé sur une administration de CTLA-4 (abatacept) qui inhibe la CD28 a démontré son efficacité dans la PR soulignant l'importance de cette voie de co-stimulation (Figure 8) (44).

### VI.2.2.3. Lymphocytes B

Les lymphocytes B (LBs) peuvent endosser le rôle de véritable CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4+. Ils produisent certains auto-anticorps détectés chez les patients atteints de PR tels que le facteur rhumatoïde et les anticorps dirigés contre les peptides citrullinés (Figure 9) (45).



**Fig.9: Rôle du Lymphocyte B dans la PR (46).**

Le rôle des LBs a été minimisé pendant longtemps à la présentation antigénique et à la sécrétion d'auto-anticorps. Cependant, l'efficacité des biothérapies avec un anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des LBs (le rituximab), qui induit le blocage des LBs chez les patients atteints de PR, souligne leur importance dans la physiopathologie (47).

### **VI.2.3. Rôle des synoviocytes ou cellules synoviales**

Les synoviocytes constituent le principal composant cellulaire de la synoviale avec deux types distincts : les macrophagiques et les fibroblastiques.

Les premiers appartiennent, comme les cellules dendritiques, à la lignée monocyttaire, tandis que les seconds ont une origine mésenchymateuse.

Les synoviocytes macrophagiques activés seraient les véritables moteurs de la réaction inflammatoire en produisant deux types de médiateurs : des médiateurs « primaires » ne nécessitant pas de synthèse protéique, tels que les prostaglandines, les leucotriènes, les radicaux libres et les enzymes contenus dans les granules et qui participent de façon importante à la destruction tissulaire, et des médiateurs « secondaires » requérant une synthèse protéique constituée principalement par les cytokines pro-inflammatoires (48).

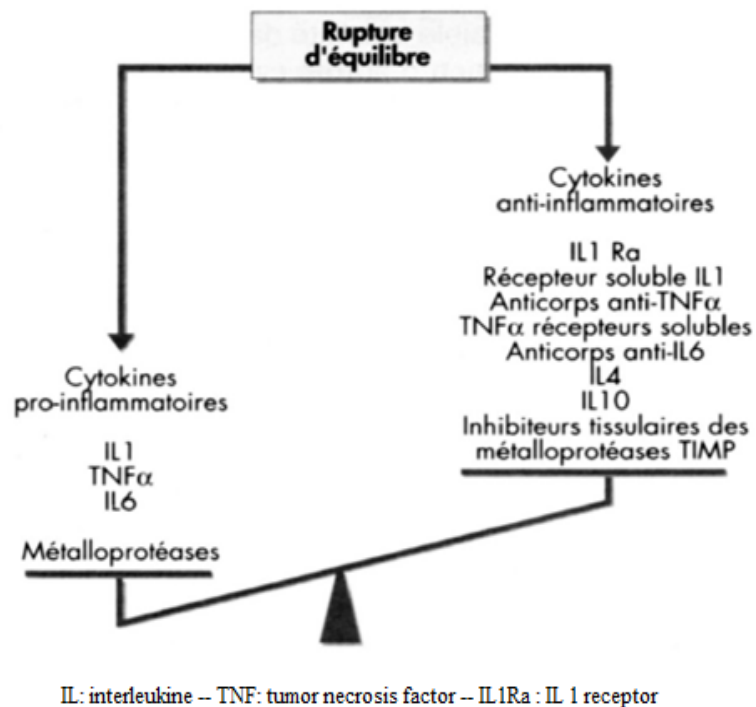
Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble à celle des cellules cancéreuses constituant ainsi le pannus (49).

Sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires, ils produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéo-cartilagineuse tels que la prostaglandine E2 (PG E2), les métallo-protéinases (matrix métalloprotéinases [MMPs]) et l'IL-6 (49).

### **VI.2.4. Acteurs inter cellulaires : Cytokines**

Les cytokines sont des messagers intercellulaires capables de transmettre un message à une autre cellule distante. Il existe quatre grandes familles de cytokines : les interleukines, les interférons, les facteurs de croissance et les chimiokines.

Dans la PR, on trouve un déséquilibre entre les cytokines pro et anti inflammatoires (Figure 10).



**Fig.10 : Déséquilibre de production de cytokines au cours de la PR (50).**

Les cytokines pro-inflammatoires induisent la synthèse de médiateurs primaires par une action autocrine et paracrine sur les cellules avoisinantes comme les chondrocytes, les cellules endothéliales, les cellules de l'immunité innée et les synoviocytes.

De nombreuses cytokines ont été impliquées dans la physiopathologie de la PR. Aujourd'hui, seuls les traitements ciblant l'IL-6, le TNF-alpha et l'IL-1 ont démontré une efficacité dans la PR soulignant leur importance dans l'inflammation observée au cours de cette maladie. D'autres cytokines identifiées comme importantes comme l'IL-15 et IL-18 ne se sont pas révélées

être des cibles efficaces dans les essais thérapeutiques minimisant ainsi leur rôle dans l'inflammation.

Des traitements ciblant des chimiokines ont également été peu concluants suggérant qu'elles étaient soit trop en amont, soit trop en aval de la réaction inflammatoire médiée par les cytokines TNF, IL-6 et IL-1 (48).

### **VI.2.5. Acteurs intracellulaires : les voies de signalisation**

La fixation d'une cytokine à son récepteur membranaire entraîne des phosphorylations en cascade sur des enzymes appelées protéines kinases qui vont activer à leur tour des facteurs de transcription qui régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes codant pour des protéines de l'inflammation, en particulier les métallo-protéinases (39).

Dans la PR, les voies de signalisation des MAP-kinases (Mitogen Activated Protein kinases) et les facteurs de transcription NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa B) contribuent à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métallo-protéinases responsables de la destruction cartilagineuse et constituent des cibles potentielles (51).

### **VI.3. Destruction cartilagineuse**

La destruction ostéo-articulaire 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'IL-6 et du TNF-alpha démontre clairement le rôle destructeur des cytokines (52).

### VI.3.1. Erosions osseuses

L'implication du système RANK/RANK Ligand (RANK /RANK L) dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de PR est démontrée (53). Le récepteur activateur du NFκB ligand (RANK L) 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 cette cytokine (RANK L) est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL1, le TNF-alpha et l'IL17.

RANK est le récepteur membranaire de RANK L et l'ostéoprotégérine (OPG) est la forme soluble du récepteur.

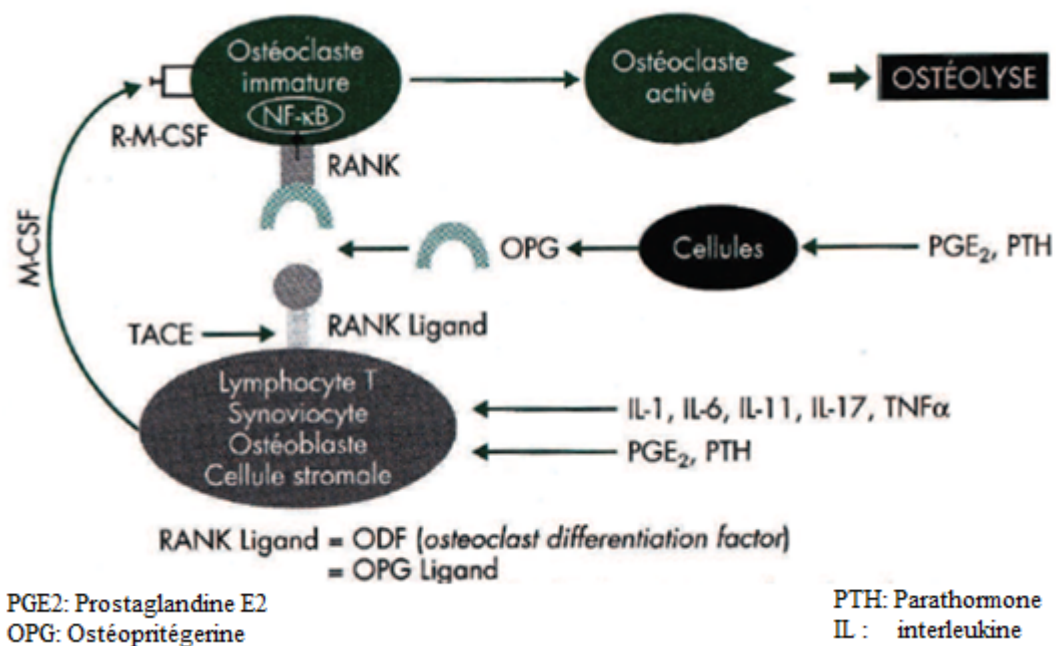


Fig.11: Système RANK-RANK ligand (3).

La liaison de RANK L à son récepteur membranaire RANK, présent sur les pré-ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes (Figure 11).

RANK L est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR (54).

Les synoviocytes fibroblastiques participent à la destruction articulaire par leur capacité à exprimer du RANK L lorsqu'ils sont stimulés (55).

L'efficacité d'un anticorps monoclonal anti-RANK L, le Dénozumab, sur la réduction du nombre d'érosions chez des patients atteints de PR, confirme l'importance de RANK L dans les érosions osseuses observées dans ce rhumatisme (55).

### **VI.3.2. Chondrolyse**

La chondrolyse correspond à une dégradation cartilagineuse qui s'accélère sous l'action de l'hyperplasie synoviale. Les synoviocytes de PR se distinguent de ceux des sujets normaux ou arthrosiques par leur capacité à adhérer fortement au cartilage, à l'envahir et enfin à le détruire (56).

Les synoviocytes fibroblastiques produisent de nombreuses métalloprotéinases (MMP-1, 3, 8, 13, 14 et 16) qui entraînent une dissociation du collagène de type II altérant les glycosaminoglycanes et la rétention d'eau dans le cartilage aboutissant à sa destruction (57).

## **VI.4.Immunopathogénie des lésions extra articulaires**

Les manifestations extra-articulaires de la PR sont très inconstantes et variées.

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 les manifestations cardiaques, rénales, oculaires, pulmonaires et cutanées observées au cours de la PR (58).



*VII. Diagnostic Positif*

## VII.1. Etude clinique

La PR se caractérise par une grande hétérogénéité clinique. Le mode d'entrée de la pathologie varie grandement d'un patient à l'autre. Cette phase initiale peut durer de quelques mois à quelques années. Ce n'est alors qu'à la phase d'état que la pathologie développe certaines lésions caractéristiques.

### VII.1.1. PR à l'état initial

#### VII.1.1.1. Modes de début

**Tableau II : Principaux modes de début de la polyarthrite rhumatoïde.**

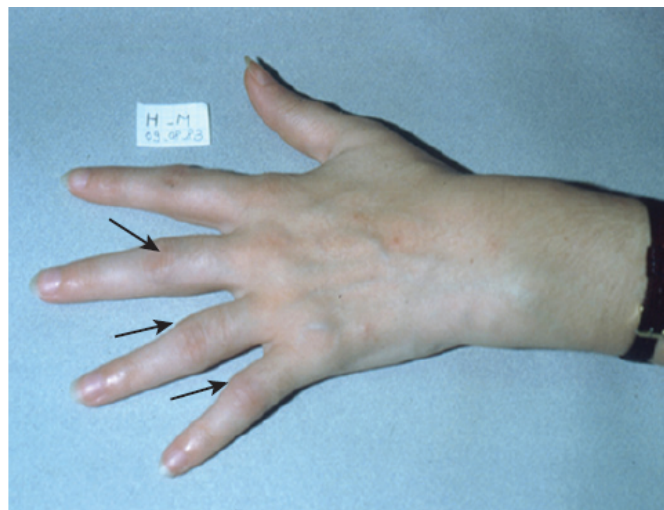
Oligo ou poly-arthrite distale	70%
Polyarthrite aiguë fébrile	20%
Atteinte rhizomélique	5%
Atteinte tendineuse	5%
Monoarthrite	Rare
Mono ou oligo-arthrite intermittente	Rare
Polyarthralgies isolées	Rare
Post - traumatique	Rare
Manifestations extra-articulaires	Rare

- Il s'agit, dans la majorité des cas (70 %), d'une oligo ou polyarthrite distale d'apparition progressive intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes (MTP) (notamment la 2<sup>ème</sup> ou la 3<sup>ème</sup> MTP) ou interphalangiennes proximales (IPP), parfois les avant-pieds. Les articulations concernées sont douloureuses, partiellement enraidies.

Le rythme des douleurs est caractéristique d'un rhumatisme inflammatoire: nocturnes, réveillant les malades, elles sont maximales le matin au réveil, entraînant un enraidissement articulaire qui cède dans la matinée. L'atteinte articulaire est fixe et relativement symétrique.

- Les signes cliniques objectifs sont discrets au début. Ils sont plus nets le matin qu'en fin de soirée. Les articulations concernées sont parfois légèrement enflées, les doigts prennent un aspect en « fuseau » très évocateur (Figure 12). Il n'y a habituellement jamais d'atteintes des interphalangiennes distales (IPD). Des signes généraux avec discrète altération de l'état général : fébricule à 38°C, amaigrissement et surtout asthénie, sont fréquents. Dans certains cas, l'atteinte articulaire peut commencer par les genoux, les coudes ou les épaules (Tableau II).

- Dans 20 % des cas environ, la PR commence comme une polyarthrite aiguë fébrile avec une importante altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux.



**Fig.12: Polyarthrite rhumatoïde débutante : aspect du doigt en fuseau par synovite des interphalangiennes proximales (flèches) (4).**

- D'autres modes de début sont possibles mais plus rares :
  - L'atteinte rhizomélique\* touchant les hanches et les épaules (5 % des cas) après la soixantaine pouvant poser un problème diagnostique difficile avec la pseudo-polyarthrite rhizomélique\* (PPR);
  - Une mono-arthrite (poignets ou genoux surtout) peut précéder l'apparition d'une PR de plusieurs mois ou même de plusieurs années. Cependant, dans ce cas, il va falloir éliminer une atteinte infectieuse (4);
  - Des manifestations articulaires inflammatoires intermittentes mono ou oligo-articulaires : le rhumatisme palindromique\* peut, en effet, dans 25 % des cas environ, correspondre au mode de début d'une PR. Il s'agit d'accès généralement mono articulaires, très inflammatoires, d'évolution spontanément régressive en 24 à 48 heures sans séquelles mais récidivants ;
  - Des polyarthralgies sans signes objectifs persistants pendant plusieurs mois;
  - Un début après un traumatisme: exceptionnellement la PR peut apparaître au décours d'un traumatisme. Pour retenir l'imputabilité médico-légale, il faut qu'elle commence par l'articulation ou les articulations traumatisées;
  - La PR peut exceptionnellement commencer par des manifestations extra-articulaires isolées, comme la vascularite, l'atteinte pleuro-pulmonaire et les nodules rhumatoïdes.
- Manifestations tendineuses : dans tous les cas, il faut rechercher une atteinte tendineuse. En effet les ténosynovites, fréquentes au début de la PR, ont une grande valeur diagnostique. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts, constituant alors une tuméfaction mobile avec les tendons sur le dos du poignet (Figure 13), les fléchisseurs des doigts, déterminant volontiers un syndrome du canal carpien ou le tendon de l'extenseur cubital du carpe.



**Fig.13: Ténosynovite des extenseurs (4).**



**Fig.14: Ténosynovite de l'extenseur cubital du carpe (4).**

Cette dernière localisation étant particulièrement évocatrice (Figure 14), (4).

#### **VII.1.1.2. Evolution**

La PR une fois installée évolue classiquement progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cette extension se fait souvent à l'occasion de poussées évolutives, classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies.

Le déclenchement des poussées reste mal compris. Il peut s'agir d'infections, de traumatismes ou souvent de chocs ou de conflits psychologiques (4).

Le handicap fonctionnel engendré par la PR est variable, il est habituellement évalué par le score Health Assessment Questionnaire (HAQ) (Annexe 2) (59).

Près de la moitié des malades ont un handicap fonctionnel important après dix ans d'évolution nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle (60). Dans

10 % des cas, la PR engendre une invalidité grave en moins de deux ans. Après cinq ans d'évolution, des travaux ont montré que les patients atteints de PR perdaient plus de 10 % de leurs activités initiales (61, 62).

Néanmoins, la PR est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Dans l'évolution habituelle, l'atteinte articulaire s'étale sur de nombreuses années mais il existe certaines formes graves où cette évolution est beaucoup plus rapide aboutissant en un à deux ans à une polyarthrite généralisée, très inflammatoire, souvent très destructrice.

Il existe ainsi des formes particulièrement sévères avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides sources d'un handicap fonctionnel important. Ce sont souvent ces formes qui se compliquent de vascularites et de manifestations extra-articulaires graves (63).

À l'opposé, la PR peut être bénigne pouvant soit guérir complètement, soit entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle avec des lésions radiographiques et des déformations minimales, voire inexistantes, même après de longues années d'évolution (4).

La HAS a pu définir un certain nombre de facteurs pronostiques et de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde initiale dont la présence précoce constitue un facteur de mauvais pronostic (27).

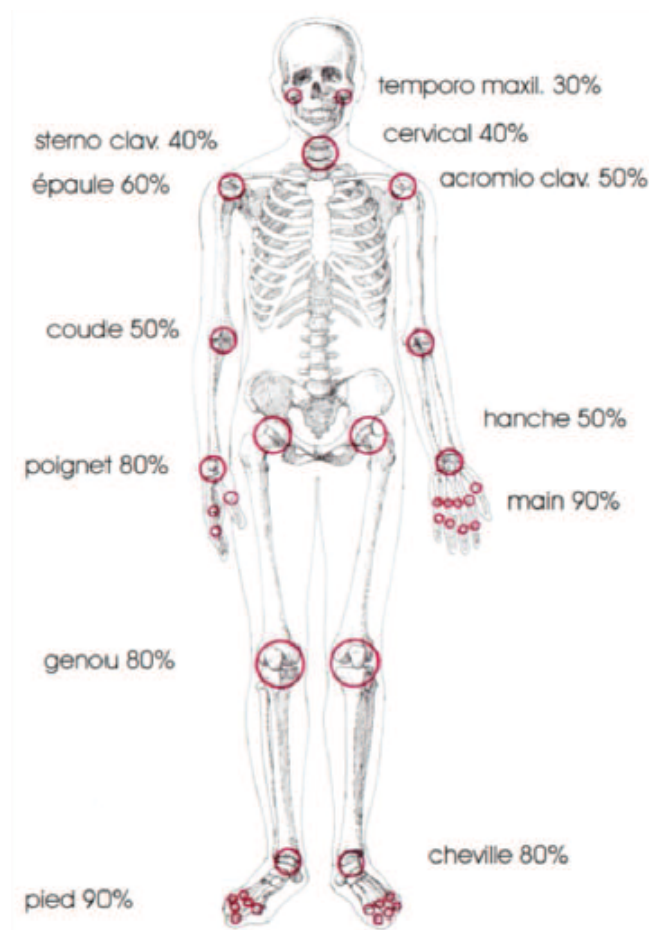
## **VII.1.2. PR à la phase d'état**

### **VII.1.2.1. Manifestations articulaires**

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un

épaississement considérable de la synoviale et secondairement des lésions ligamentaires et ostéo-cartilagineuses et des déformations irréversibles. Les déformations articulaires de la PR sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques (3, 64).

Cette pathologie peut concerner toutes les articulations du corps hormis le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques qui ne sont jamais touchés. A l'inverse, les mains et les pieds sont les articulations les plus fréquemment ciblées lors de la PR (Figure 15).

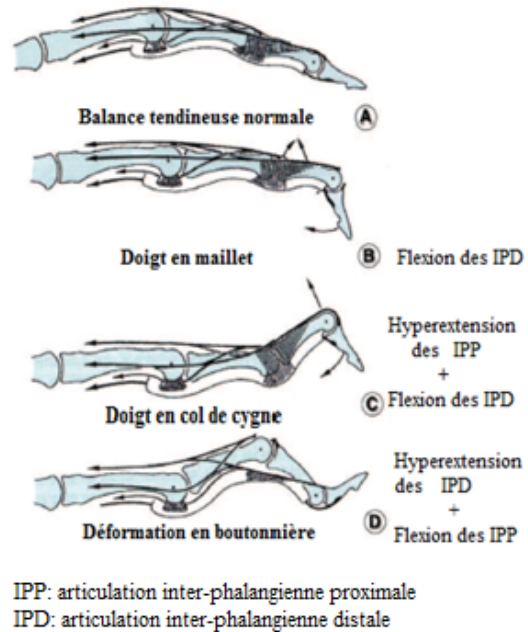


**Fig.13 : Articulations les plus souvent atteintes dans la PR (39).**

- **L'atteinte des mains** est la plus fréquente et souvent inaugurale (90% des cas). La corrélation entre les déformations et la fonction de la main n'est pas bonne : certains malades ayant des mains très déformées conservent une fonction satisfaisante.



**Fig.15 : Déviation en coup de vent cubital des doigts (1).**



**Fig.14 : Mécanismes des déformations des doigts (3).**

Les déformations classiques les plus caractéristiques à la main sont la déviation cubitale des doigts “en coup de vent” (Figure 16), la déformation en “col de cygne” qui touche plus particulièrement l’index et le médus, la déformation en boutonnière qui est particulièrement fréquente (36 à 64% des patients) et la déformation du doigt en “maillet” ou en marteau qui est plus rare (Figure 17) (65).

Enfin, l'atteinte du pouce est particulièrement fréquente (60%) prenant soit l'aspect du "pouce en Z" (Figure 18) liée à l'arthrite métacarpo-phalangienne, soit l'aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne (Figure 19) (65).



Fig.16 : Aspect du pouce en « Z » (6).



Fig.17 : Aspect en « pouce adductus » (3).

- Les **poignets** sont le siège d'une arthrite dans plus de 70% des cas, avec une atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure, luxation de la styloïde cubitale et arthrite radio-carpienne réalisant un aspect « en dos de chameau » dans les cas évolués favorisant ainsi la limitation articulaire et l'instabilité douloureuse du carpe (Figure 20) (65).



Fig.18 : Aspect du poignet en dos de chameau (38).

• L'atteinte des  **pieds**  survient chez 90% des patients. Les arthrites métatarso-phalangiennes sont souvent inauguraux entraînant progressivement un avant-pied plat puis rond avec subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens. Des arthrites talo-naviculaires et sous-taliennes sont également fréquentes, souvent plus tardives et très douloureuses, gênant la marche et contribuant à l'affaissement de l'arche plantaire interne. L'atteinte tibio-tarsienne est plus rare mais douloureuse et source d'instabilité (Figure 21) (65).



**Fig.19 : Atteinte des pieds chez les patients atteints de PR (3).**

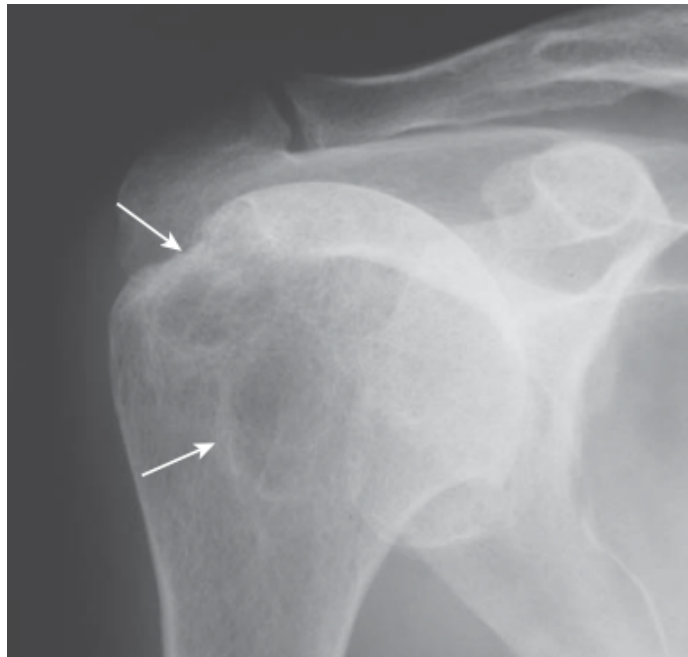
**A :** Avant-pieds plats triangulaires; **B :** Luxation du 1<sup>er</sup> métatarse.

- Les **genoux** sont touchés dans plus de la moitié des cas avec une arthrite prédominante dans le compartiment fémoro-tibial externe. On observe parfois un kyste du creux poplité appelé « kyste de Baker » (Figure 22) qui peut parfois se rompre et donner un tableau “pseudo-phlébitique” mais qui se complique rarement de compression veineuse (65).



**Fig.20 : Arthrographie du genou avec présence d'un kyste de Baker (3).**

- Les **épaules** sont également fréquemment touchées, avec initialement une synovite scapulo-humérale et souvent une bursite sous-deltoïdienne entraînant non seulement des lésions cartilagineuses puis osseuses mais également des lésions péri-articulaires notamment de la coiffe des rotateurs (Figure 23) (65).



**Fig.21 :Radiographie de face de l'épaule d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde: Erosions importantes sur la tête humérale (flèches blanches) et pincement de l'espace sous-acromial du fait d'une rupture secondaire de la coiffe des rotateurs (66).**

- Les **coudes** sont touchés dans 40% des cas environ. Leur atteinte s'accompagne d'une attitude antalgique en flexion pouvant évoluer dans les cas extrêmes vers une destruction et une ankylose (Figure 24) (65).



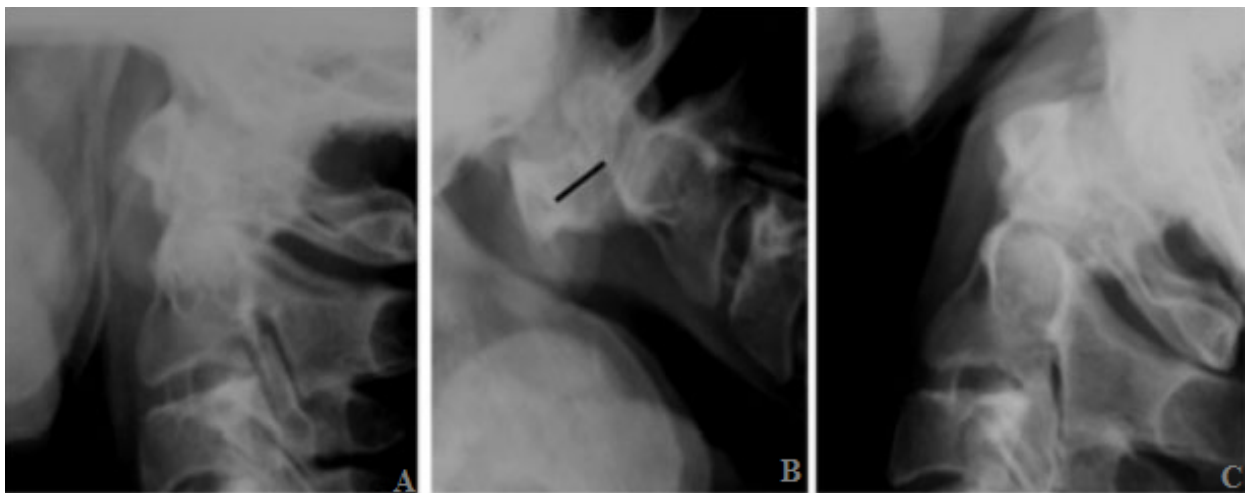
**Fig.22 : Polyarthrite Rhumatoïde bilatérale avec ankylose des deux coudes (67).**

- La **coxite rhumatoïde** est retrouvée dans environ 15% des cas. Il s'agit d'une localisation particulièrement grave du point de vue fonctionnel (Figure 25) et souvent peu accessible aux traitements généraux ou locaux d'où la nécessité d'une surveillance particulière (65).



**Fig.23 : Coxite bilatérale avec protrusion acétabulaire gauche marquée (68).**

- Le **rachis cervical** est intéressé dans près de 40% des cas et surtout dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires. L'arthrite de la charnière cervico-occipitale est la plus classique. Il peut s'agir d'une arthrite occipito-atloïdienne et surtout atloïdo-axoïdienne qui peut se traduire par des douleurs cervicales hautes ou par une luxation atloïdo-axoïdienne secondaire à la destruction du ligament transverse et souvent asymptomatique. Cette lésion, surtout si elle est instable, peut entraîner une compression médullaire cervicale haute. Le dépistage de l'atteinte cervico-occipitale est nécessaire par une radiographie du rachis cervical de face bouche ouverte et de profil ainsi que des clichés dynamiques en extension et en flexion (Figure 26) (65).



**Fig.24 : Clichés du rachis cervical de profil (A) en flexion (B) et en extension (C) : Subluxation antérieure atloïdo-axoïdienne détectée en flexion (par augmentation de l'intervalle atloïdo-axoïdien antérieur AADI= 10 mm) et réduite en extension (69).**

L'IRM pourra préciser les lésions et leur retentissement neurologique. Plus rarement il existe une atteinte du rachis cervical moyen ou bas.

D'autres atteintes telles que celles des articulations temporo-mandibulaires, des sterno-claviculaires, manubrio-sternales ou crico-arythénoïdiennes sont rares (65).

- Manifestations tendineuses :

La survenue et la fréquence de ces manifestations s'expliquent par la similitude histologique entre la synoviale et les gaines péri-tendineuses. Les gaines tendineuses sont donc le siège des mêmes mécanismes physiopathologiques que les membranes synoviales des articulations. Encore une fois, rappelons l'importance des ténosynovites inaugurales dans le diagnostic précoce de la PR. Ces ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR et concernent principalement les mains, les pieds et les chevilles (1).

Au niveau de la main, il est souvent constaté une ténosynovite des extenseurs des doigts (Figure 27), du cubital postérieur très évocatrice ou encore des fléchisseurs des doigts pouvant alors intéresser le canal carpien.



**Fig.25 : Volumineuse ténosynovite des extenseurs des doigts (1).**

Aux niveaux des pieds et des chevilles, les mécanismes tendineux mis en jeu sont les mêmes, ils concernent alors le plus souvent les péroniers latéraux, les jambiers postérieurs et antérieurs ainsi que les extenseurs des orteils.

Les ténosynovites peuvent dans près de 25% des cas se compliquer d'une rupture tendineuse. Elles sont généralement spontanées et peuvent passer inaperçues quand les articulations sont déjà très déformées (1).

#### **VII.1.2.2. Manifestations extra-articulaires**

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus (Tableau III). Elles sont parfois au premier plan et la gravité de certaines localisations peut mettre en jeu le pronostic vital.

Ces manifestations systémiques s'observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives (Facteur Rhumatoïde > 3 fois le seuil) et ayant des anticorps antinucléaires. Les gènes HLA DRB1\*0401 et 0404 sont souvent présents de manière homozygote chez les malades présentant des signes d'atteinte systémique (4).

**Tableau III : Liste non exhaustive des principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde (70).**

Organes hématopoïétiques	Anémie presque constante Hyperplaquettose : 22-33 % Adénopathies : 30-70 % Splénomégalie : 6,5 %* Syndrome de Felty
Signes généraux	Fièvre Altération de l'état général fréquente (asthénie-anorexie-amaigrissement)
Tendons	Ténosynovites presque constantes (à la phase d'état)
Muscles	Amyotrophie Myosite Atteinte d'origine médicamenteuse
Peau	Nodules rhumatoïdes sous-cutanés : 10 à 30 % Phénomène de Raynaud Vascularite cutanée
Poumon	Pleurésie : 2 à 4 % (40 %)* Fibrose interstitielle diffuse : 1 à 2% Nodules rhumatoïdes pulmonaires : 0,4 %
Cœur et vaisseaux	Péricardite : 2 à 10 % (40 %)* Lésions valvulaires spécifiques : 3 % Trouble de la conduction Vascularite : 1 % (25 %)*
Système nerveux	Névrite d'origine ischémique : 1 % Névrites sensitives distales Neuropathie par compression juxta-articulaire ou cervicale
Œil	Syndrome de Gougerot-sjögren : 21 % Sclérite ou épisclérite : 2 à 5 %
Amylose	5 % (14 à 26 %)*

\* : chiffres correspondant aux données autopsiques

Les Co-morbidités , cardiovasculaires notamment, sont significativement sur-représentées dans la PR et sont à l'origine d'une augmentation de la morbidité, de difficultés thérapeutiques potentielles, et expliquent l'augmentation de la mortalité globale observée chez ces malades (4).

## **VII.2. Etude para clinique**

### **VII.2.1. Biologie**

Dans un premier temps, il est souhaitable de demander une numération de la formule sanguine (NFS), une vitesse de sédimentation (VS) et un dosage de la protéine C réactive (CRP) (71).

La NFS pourra révéler dans près d'un tiers des cas une thrombocytose inflammatoire (Plaquettes  $> 500\ 000 /\text{mm}^3$ ) et plus rarement une anémie modérée d'origine inflammatoire, une leucocytose ou encore une leuco-neutropénie (leucocytes  $<4000/\text{mm}^3$ ) s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty\* (Annexe1 : Glossaire).

Dans 90% des cas, la VS est supérieure à 20mm à la 1<sup>ère</sup> heure et la CRP est supérieure à 10mg/ml.

Ces variations n'étant pas spécifiques de la PR, elles permettent ni d'affirmer ni d'infirmier le diagnostic.

En cas d'atteinte articulaire non pathognomonique de la PR ou dans un second temps pour écarter une arthrite septique, une hépatite ou une atteinte rénale, seront demandés une hémoculture, un bilan hépatique (transaminases) et un bilan rénal (dosage de créatinine avec une bandelette urinaire).

Afin de confirmer la PR, des analyses immunologiques sont nécessaires :

#### **VII.2.1.1. Facteur Rhumatoïde**

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des auto-anticorps, principalement d'isotype\* IgM (parfois d'isotype IgG ou IgA), dirigés contre le fragment Fc (la partie constante) d'IgG humaines et/ou animales. Certains FR sont hétéro-

spécifiques et réagissent avec des IgG animales (par exemple le lapin dans la réaction de Waaler-Rose), d'autres sont homo-spécifiques réagissant avec des IgG humaines (test au latex) ou auto-spécifiques réagissant alors avec les allotypes des IgG du malade lui-même (72).

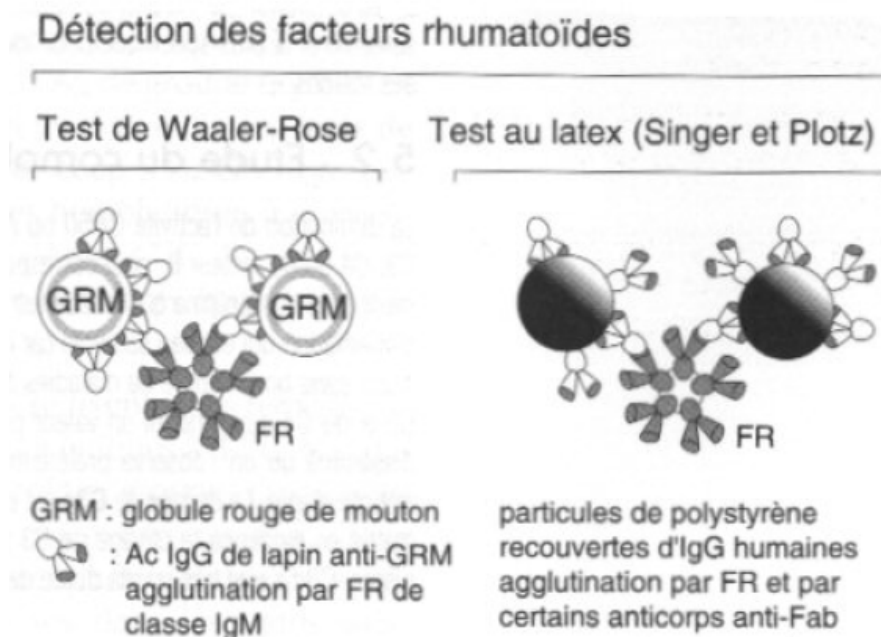
#### VII.2.1.1.1. Détection

Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type **IgM** qui sont seuls **agglutinants**.

- La réaction de « **Waaler-Rose** » est encore la plus utilisée (Figure 28). Elle est réalisée au moyen de globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum de lapin anti-globules rouges de mouton et peut être considérée comme positive en pratique à partir du titre de  $1/64^e$  (test en tube).

- Le test au latex de **Singer** et **Plotz** utilise des particules de polystyrène recouvertes d'immunoglobulines humaines (Figure 28) et peut être considéré comme positif à partir de la dilution au  $1/80^e$ .

- Enfin, il est possible de détecter le FR par ELISA, méthode très sensible et qui peut déterminer les différents isotypes (IgM, IgA, IgG). Cette méthode est de plus en plus utilisée (73).



**Fig.26 : Détection des facteurs rhumatoïdes (74).**

Les résultats sont exprimés en UI/ml à partir d'un étalonnage basé sur le standard de l'OMS et le seuil de positivité varie en fonction de la technique utilisée. En règle générale, les tests de Waaler-Rose et au latex sont positifs en même temps. Cependant, des réactions dissociées sont possibles, ce qui peut s'expliquer par la plus grande sensibilité du test au latex et par la nature différente des immunoglobulines avec lesquelles réagissent les FR dans ces deux réactions (75).

#### **VII.2.1.1.2. Intérêt diagnostique**

Au début de la PR, la recherche du FR est souvent négative. Elle ne se positive qu'au bout de la première année d'évolution, et de manière inconstante.

La présence d'un taux significatif de FR dès le début de la maladie est un élément de mauvais pronostic. Chez certains patients, le FR peut être présent

dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant l'apparition de la PR.

A la phase d'état, le FR est présent dans 70% (réaction de Waaler-Rose) à 80 % (test au latex) des cas, ce qui correspond aux PR dites « séropositives » par opposition aux PR « séronégatives » chez lesquelles il n'y a pas de FR décelable.

**Tableau IV : Fréquence des facteurs rhumatoïdes décelables par les techniques d'agglutination (76).**

Situation	Fréquence de détection
Sujet normal (<65ans)	<5%
Sujet normal âgé (>65ans)	5-10%
<i>Pathologies avec manifestation articulaires</i>	
.Polyarthrite rhumatoïde	60-80%
.Syndrome de Sjögren primitif	70-90%
.Lupus érythémateux systémique	25-40%
.Sclérodemie systémique	20-30%
.Hépatite chronique auto-immune	10-45%
.Connectivite mixte	40-50%
.Sarcoïdose	10-25%
.Endocardite bactérienne subaiguë	20-45%
<i>Pathologies sans manifestations articulaires</i>	
.Infections bactériennes	10-20%
.Infections virale (EBV surtout)	20-60%
.Infections parasitaires (leishmaniose. . .)	50-80%
.Cirrhose biliaire primitive	50-60%

La présence de FR est loin d'être synonyme de PR ; elle n'est ni indispensable ni suffisante pour affirmer le diagnostic. La **spécificité** du FR est de **89 %** et sa **sensibilité**, assez faible, de **62 %**. On trouve en effet du FR dans de nombreuses situations pathologiques (Tableau IV).

Certains isotypes des FR auraient un **intérêt pronostique**. La présence de FR IgA serait, pour certains, associée à une PR plus sévère et accompagnée de manifestations extra-articulaires (syndrome sec, nodules rhumatoïdes) (77).

#### **VII.2.1.2. Anticorps anti protéines citrullinés (ACPA)**

Ces auto-anticorps ont reçu successivement plusieurs appellations : *anti-périnucléaires* (1964), *anti-kératine* (1979), *anti-filagrine* (1993), *anti-peptides cycliques citrullinés* (anti-CCP), ou *anti-peptides* ou *protéines citrullinées* (ACPA) (2000) (78).

##### **VII.2.1.2.1. Détection**

Ces anticorps ont comme cible commune des épitopes citrullinés générés par la citrullination de différentes protéines fréquentes au cours de l'inflammation, d'où l'idée de produire un peptide de synthèse (dérivé de la filagrine humaine) qui soit citrulliné et cyclisé.

Les ACPA sont ainsi recherchés par des techniques immuno-enzymatiques de type Elisa qui permettent leur quantification. En l'absence de standardisation, les unités sont des unités arbitraires qui varient selon le réactif utilisé, mais ces chiffres permettent de différencier les patients avec un taux faible et ceux avec un taux élevé (supérieur à 3 fois la valeur seuil de positivité du test utilisé) (79).

##### **VII.2.1.2.2. Intérêt diagnostique**

L'intérêt essentiel des marqueurs biologiques de la PR réside dans leur présence à un stade précoce de la maladie de façon à pouvoir traiter le plus tôt possible pour bloquer son évolution. Ainsi, des études se sont intéressées à la présence d'anti-CCP dans des PR de moins d'un an d'évolution et montrent une **sensibilité** entre **52 et 58 %**. La **spécificité** évaluée par rapport à des sujets sains est excellente, supérieure à **99 %** (80).

### **VII.2.1.3. Anticorps anti-nucléaires (AAN)**

Ce sont des auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques du noyau mais aussi du cytoplasme des cellules de l'organisme. Ces anticorps sont successivement recherchés par une technique de dépistage (par immunofluorescence indirecte) puis identifiés à l'aide de tests spécifiques.

Leur recherche doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique. On trouve dans la PR des AAN dans 15 à 30 % des cas à un titre généralement assez faible.

Les anticorps anti-acide désoxyribonucléique (ADN) natif, caractéristiques de la maladie lupique, sont très rares au cours de la PR (moins de 5 % des cas par la méthode de Farr\*, plus fréquents par tests Elisa qui sont plus sensibles mais moins spécifiques aux titres faibles).

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti ribonucléo-protéines [RNP], anti-SSA ou anti-SSB) sont rares dans la PR.

Les PR ayant des AAN s'accompagnent plus fréquemment de manifestations extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de Gougerot-Sjögren). Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires (4).

### **VII.2.1.4. Autres auto-anticorps**

D'autres auto-anticorps associés à la PR ont été décrits : auto-anticorps *anti-alpha-énolase* , *anti-calpastatine*, *anti-glucose-6-phosphate isomérase* (GPI), *anti-RA33*, *anti-major microtubule organizing center* (MTOC) , *anti-peptidyl arginine déiminase* (PAD)(81, 82).

Cependant, leurs performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) sont moins bonnes que celles des ACPA et ils ne sont pas recherchés en pratique courante.

Récemment, l'analyse de liquides synoviaux de patients atteints de PR a défini un inventaire de protéines citrullinées dans l'articulation dénommé « citrullinome\* » (83).

Parmi ces protéines : *l'apolipoprotéine E*, le *myeloid nuclear differentiation antigen* (MNDA) et la *béta -actine* sont montrés comme des cibles du système immunitaire dans la PR.

D'autres auto-anticorps, distincts des ACPA et dirigés contre des protéines modifiées par carbamylation\* (modification post-traductionnelle de résidus lysine en homocitrulline) ont été rapportés (84). Ces anticorps *anti-protéines carbamylées* (anti-CarP) ont été mis en évidence chez 45 % des patients atteints de PR. Dans cette étude, parmi les patients avec PR mais sans ACPA, 30 % avaient des anticorps anti-CarP d'isotype IgA et 16 % d'isotype IgG (35 % avaient l'un ou l'autre isotype). Ainsi, la recherche de ces anticorps pourrait avoir un intérêt chez les patients séronégatifs (sans anticorps anti-protéines citrullinées) mais cette notion doit être renforcée par des études complémentaires (71).

#### **VII.2.1.5. Examen du liquide synovial**

Pour compléter le diagnostic et écarter une éventuelle arthrite non inflammatoire (septique ou microcristalline), un prélèvement de liquide synovial doit être envisagé.

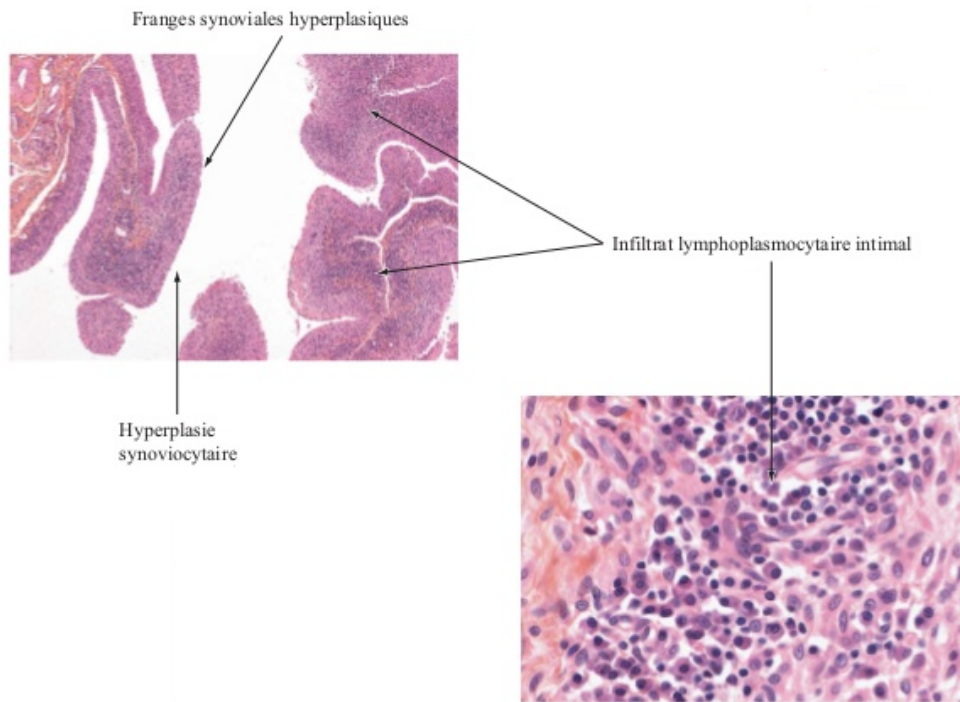
Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules et constitué en majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois la formule est à prédominance lymphocytaire.

On peut retrouver du FR dans le liquide synovial ainsi qu'une baisse des taux du complément et de certaines de ses fractions à cause de leur consommation par les complexes immuns. Cependant, le dosage synovial de ces éléments n'a pas d'intérêt clinique (4).

#### **VII.2.1.6. Histologie synoviale**

Il s'agit d'un geste médical simple qui se réalise sous anesthésie locale à l'aide d'un trocart. Elle est surtout utile dans les mono-arthrites pour éliminer une origine infectieuse.

La synovite est hétérogène d'un malade à l'autre et parfois chez le même sujet d'un site à un autre. Elle est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. Il existe une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives (Figure 29).



**Fig.27 : Aspects histologiques de la synovite rhumatoïde (4).**

Les lésions initiales sont vasculaires associant une augmentation du nombre de vaisseaux synoviaux avec hypertrophie de leurs parois et un infiltrat lymphocytaire périphérique. Parallèlement, la synoviale se trouve infiltrée par de nombreux polynucléaires neutrophiles et macrophages.

Des nodules lymphoïdes constitués en majorité de lymphocytes T CD4+ s'organisent en follicules péri vasculaires. Il s'y associe une inflammation vasculaire avec une néo-vascularisation et une congestion capillaire. Si l'ensemble de ces lésions est évocateur de la PR, aucune n'est totalement spécifique (4).

### **VII.2.1.7. Typage génétique**

La PR est associée à certains allèles HLA DRB1\*04 et DRB1\*01. Les allèles DRB1\*04 sont présents chez environ 60 % des patients et 20 % des témoins et les allèles DR1 chez environ 30 % des malades et 20 % des témoins. Du fait de cette très forte représentation dans la population générale, la détermination des gènes *HLA DRB1\** n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de la PR mais a une certaine valeur pronostique (85).

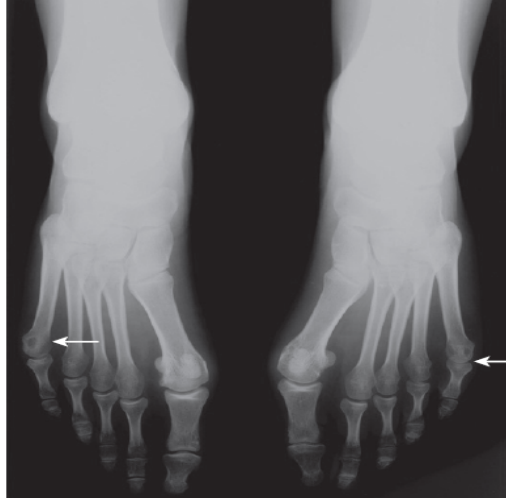
## **VII.2.2. Imagerie**

### **VII.2.2.1. Radiographie standard**

L'exploration radiographique standard est primordiale dans la PR. Elle fournit des renseignements diagnostiques et pronostiques mais surtout pour le suivi des patients. Elle permet en effet d'apprécier la sévérité de la dégradation articulaire et son évolution au cours du suivi. Elle doit être effectuée systématiquement dès suspicion de la maladie puis régulièrement en fonction de l'évolutivité (86, 87).

Le bilan initial comporte : des radiographies comparatives des mains et des poignets de face, des radiographies des pieds de face et trois quarts, complétées par la radiographie de poumon et des radiographies des articulations douloureuses (27).

La radiographie n'est pas très utile dans le diagnostic précoce de la PR puisqu'on estime que ce sont seulement 15 à 30 % des patients qui présentent des anomalies à la radiographie des mains et des pieds au moment de la présentation initiale de la maladie. Le signe radiographique le plus typique à ce stade est la présence d'érosions marginales précocement observées au niveau des pieds particulièrement au niveau de la 5<sup>ème</sup> tête métatarsienne (Figure 30) (88).



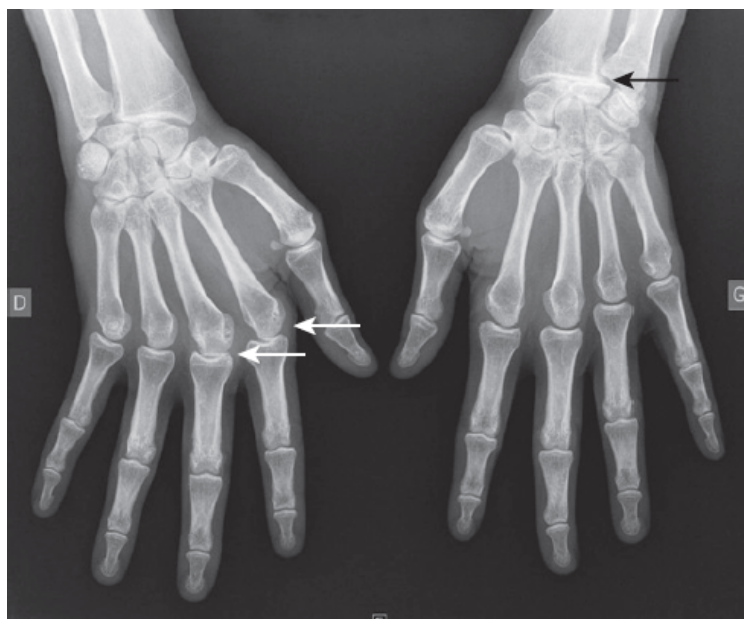
**Fig.28 : Érosions typiques de la 5<sup>ème</sup> tête métatarsienne (flèches) (4).**

L'évolution radiographique est relativement linéaire mais progresserait plus rapidement pendant les trois premières années de la maladie (89).

Les signes élémentaires articulaires caractéristiques de la PR comportent au début un épaissement des parties molles, une augmentation non spécifique de la transparence radiologique épiphysaire « l'ostéoporose en bande », ensuite apparaissent les érosions péri-articulaires puis des géodes intraosseuses juxta-articulaires caractéristiques (Figure 31) et secondairement le pincement de l'interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage faisant toute la gravité de la PR notamment dans les formes sévères (Figure 32) (90).



**Fig.29 : Lésions radiographiques de la polyarthrite rhumatoïde : a) épaissement des parties molles ; (b) : ostéoporose péri-articulaire en bande ; (c) : géodes sous chondrales (91).**



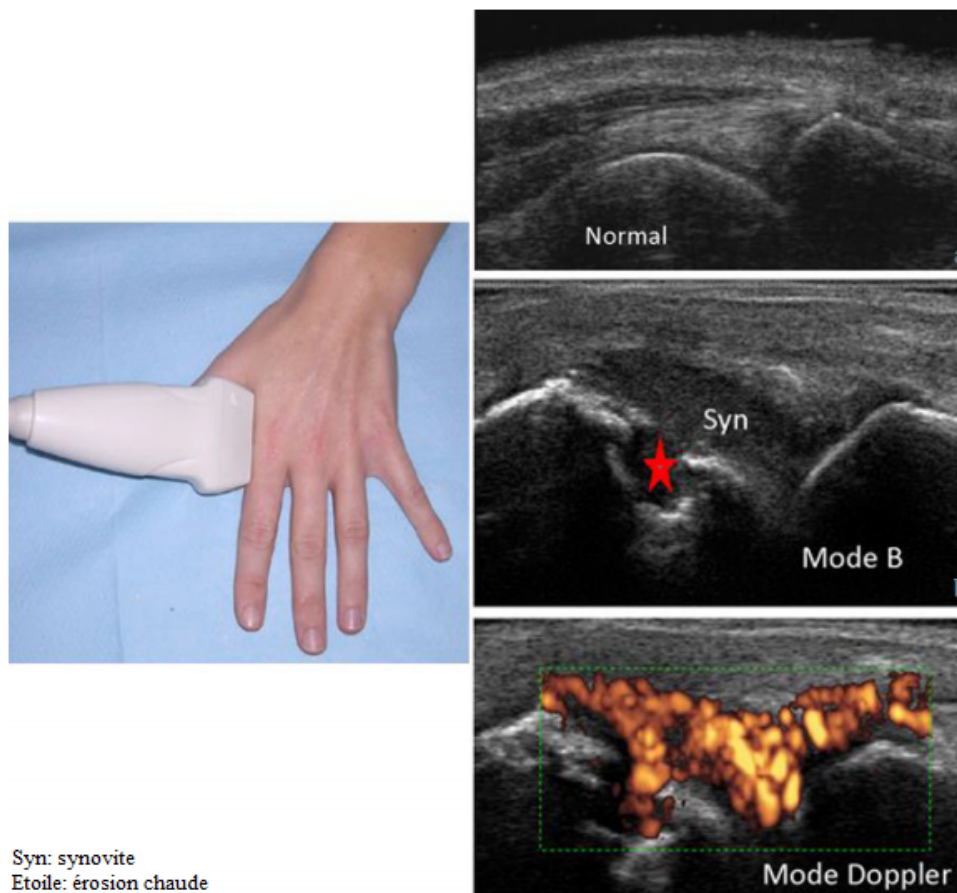
**Fig.30 : Arthrite (pincement et érosions) radio-carpienne gauche (flèche noire) et des métacarpo-phalangiennes droites (flèches blanches) (4).**

Des scores radiographiques (Score de Sharpe Van Der Heidje par exemple) ont été validés et sont actuellement utilisés dans les études pour quantifier les érosions ou la destruction ostéo-articulaire pour évaluer ainsi la progression de la maladie ou l'efficacité des traitements (88).

#### **VII.2.2.2. Echographie**

L'intérêt de cette technique dans la PR est triple : pouvoir faire un diagnostic précoce, connaître l'activité de la maladie et assurer le suivi de la maladie sous traitement. 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 (92) 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.



**Fig.31 : Coupe longitudinale au bord radial de la 2<sup>ème</sup> métacarpo-phalangienne :**  
**a)** articulation normale ; **b)** présence d'une érosion contenant une synovite – doppler positif (93).

De plus, le mode doppler donne des observations sur le caractère inflammatoire des synovites en permettant de détecter et de quantifier la vascularisation (Figure 33) (94).

Cependant, il existe des difficultés pratiques liées à la méthode non standardisée et au manque de personnel entraîné (95, 96).

### **VII.2.2.3. Tomodensitométrie (TDM)**

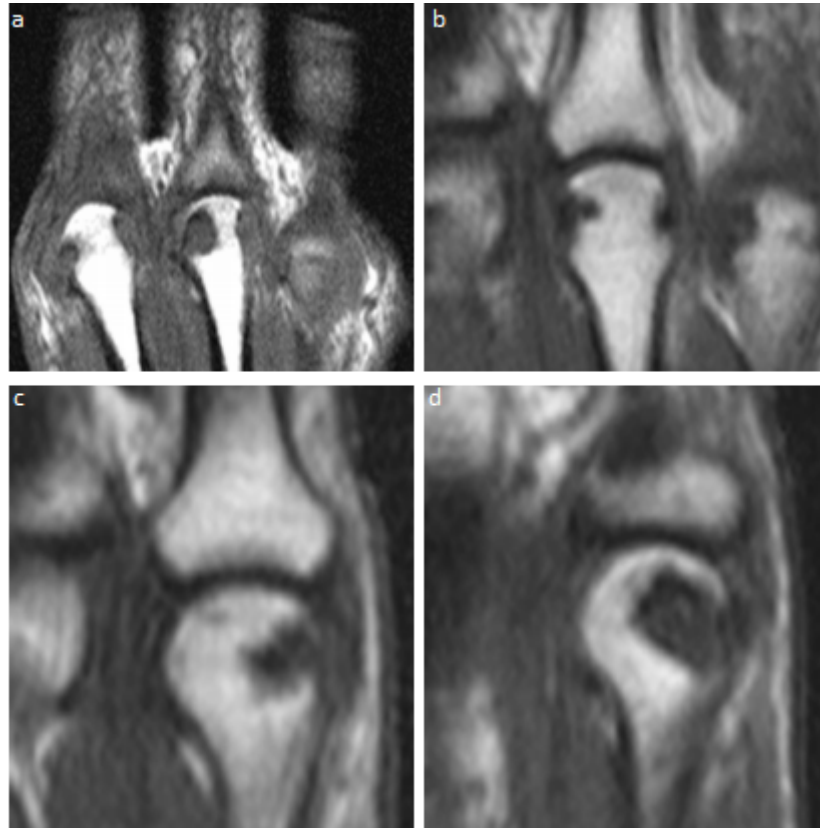
Il n'existe aucun article sur l'utilité diagnostique du scanner dans la polyarthrite rhumatoïde récente. La plupart des études scannographiques concernent les grosses articulations telles que les épaules ou les genoux.

Cependant, le recours à la TDM se trouve utile dans le cadre d'atteinte pulmonaire rhumatoïde ou lors de l'évaluation de certaines atteintes du rachis cervical à la phase d'état.

Le scanner fournit, à ce niveau, des coupes axiales perpendiculaires au grand axe du rachis particulièrement informatives (97).

### **VII.2.2.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Elle permet une évaluation des lésions osseuses précoces à type d'œdèmes, de géodes et d'érosions (Figure 34) , 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 (95). De plus, l'IRM précoce pourrait avoir un intérêt pronostique. L'œdème articulaire pourrait prédire la destruction articulaire ultérieure (98).



**Fig.32 : IRM pondérées en T1 en coupe coronale montrant des érosions des têtes des phalanges en hyposignal bien limité para-articulaire avec rupture de la corticale(a) Les images (b-c-d) montrent l'évolution des érosions (99).**

### **VII.3. Démarche diagnostique devant une PR débutante**

La nécessité d'une prise en charge très précoce de la PR justifie un diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes (100). Le diagnostic d'une PR débutante peut cependant être difficile. Il s'applique autour d'un faisceau d'arguments comportant essentiellement des manifestations cliniques et parfois biologiques évocatrices.

Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, le consensus international actuel qui a été repris par la Haute Autorité de la Santé (HAS) propose d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes (86) :

### **VII.3.1. Première étape**

Il s'agit de reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR. Ceci repose sur des arguments cliniques dont le meilleur est l'existence d'au moins deux articulations gonflées mais également un dérouillage matinal de plus de 30 minutes sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpo-phalangiennes (Squeeze Test) (Figures 35-36)



**Fig.33 : Squeeze test au niveau des métacarpo-phalangiennes (94).**



**Fig.34: Squeeze test au niveau des métacarpo-phalangiennes (94).**

### **VII.3.2. Deuxième étape**

Il faut éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini ou une affection générale pouvant constituer un diagnostic différentiel dont les principaux éléments sont résumés dans le Tableau V.

**Tableau V : Diagnostic différentiel de la polyarthrite rhumatoïde (101, 102).**

Arthrite infectieuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthrite septique : Gonocoque, tuberculose.</li> <li>• Arthrite aseptique : Maladie d'Osler, Arthrite réactionnelle.</li> <li>• Arthrite virale : Hépatite B, C, Parvovirus B19</li> <li>• Arthrite de Lyme</li> </ul>
Autres rhumatismes inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhumatisme psoriasique</li> <li>• Spondylarthropathie à début périphérique</li> <li>• Syndrome de Gougerot-Sjögren</li> <li>• Rhumatisme des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).</li> </ul>
Affections générales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Connectivites : Polymyosite</li> <li>• Sclérodermie</li> <li>• Lupus</li> <li>• Sarcoïdose</li> </ul>
Rhumatisme métabolique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goutte</li> <li>• Chondrocalcinose</li> </ul>
Rhumatisme associé à une hémopathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudo-polyarthrite rhizomélique</li> </ul>

### VII.3.3. Troisième étape

Il s'agit de rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice.

**Tableau VI : Principaux facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire au cours de la PR (94).**

Sur Plan Clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Début à un âge jeune</li> <li>• Atteinte poly-articulaire d'emblée</li> <li>• Durée d'évolution &gt; 3mois</li> <li>• Importance du HAQ initial</li> <li>• Présence du départ des critères ACR 1987</li> </ul>
Sur le Plan Biologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Importance du syndrome inflammatoire</li> <li>• Forte positivité du FR (&gt; 3X valeur de positivité)</li> <li>• Présence des ACPA</li> <li>• Présence de CTX dans les urines</li> </ul>
Sur le Plan Génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence des Antigènes HLA DRB1*04</li> </ul>
Sur le Plan radiologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'érosions précoces à l'échographie et surtout à l'IRM (Figures 33-b et 34-b)</li> </ul>
HAQ :Health Assessment Questionnaire . ACR : American college of Rheumatology. ACPA : Anticorps anti peptides citrullinés .	
CTX : C-terminal cross-linking télopeptide . IRM : Imagerie par résonance magnétique.	

L'identification de ces facteurs permettra ainsi d'adapter la prise en charge de la maladie en fonction de sa probable évolution. Les facteurs pronostics sont d'ordre clinique, biologique, génétique et radiologique (Tableau VI).

## VII.4. Critères de Classification – Critères de prédiction de la PR

En 1987, l'American College of Rheumatology (ACR) a développé des critères de classification pour la PR afin d'améliorer l'homogénéité des populations de patients inclus dans les essais cliniques (103). Ces critères ont progressivement gagné en popularité pour le diagnostic de la PR en pratique clinique quotidienne. Cependant, les critères de l'ACR 1987 avaient une valeur diagnostique limitée pour les stades précoces de la PR (104) même après l'ajout du titre en anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP) par Liao et al (Tableau VII) (105).

**Tableau VII : Les critères d'ACR 1987 et les modifications proposées par Liao et al avec leurs valeurs diagnostiques respectives (105).**

<b>1 – Les critères ACR 1987</b> <b>Sensibilité : 25% - Spécificité : 86%</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Raideur articulaire matinale supérieure à 1 heure</li><li>2. Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires</li><li>3. Arthrite des articulations de la main</li><li>4. Arthrites symétriques</li><li>5. Nodules rhumatoïdes</li><li>6. Facteur rhumatoïde sérique</li><li>7. Modifications radiologiques typiques (érosions et/ou déminéralisation en bande) aux mains</li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis plus de 6 semaines pour être considérés comme présents.</li><li>• Les critères ACR ont été considérés comme positifs chez les patients répondant à au moins 4/7 des critères ci-dessus</li></ul>
<b>2 – Les critères modifiés par Liao sont au nombre de trois</b> <b>Sensibilité : 63% - Spécificité : 72%</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Critères ACR + anti-CCP (ACPA)</li><li>2. Critères ACR sans les nodules + anti-CCP (ACPA)</li><li>3. Critères ACR sans les nodules ni les érosions + anti-CCP (ACPA)</li></ol>

En 2009, un panel d'experts de l'ACR et de la Ligue Européenne contre le rhumatisme (EULAR) a rendu public un nouveau set de critères pour la PR ayant pour but d'identifier les rhumatismes inflammatoires débutants susceptibles d'évoluer vers une indication de recours précoce à un traitement de fond et notamment le méthotrexate (106). Le clinicien doit ainsi évoquer la possibilité d'une PR en présence au moins d'une synovite (clinique ou sur examen complémentaire) et après exclusion d'un autre diagnostic. Dans ce cas, le diagnostic est retenu si le patient a au moins une érosion radiographique ou alors si le patient a plus de six points selon la cotation proposée sur le Tableau VIII (107).

**Tableau VIII : Les nouveaux critères de l’American College of Rheumatology /  
European league against rheumatism de prédiction de l’instauration d’un traitement de  
fond pour polyarthrite rhumatoïde(107).**

<b>Atteinte articulaire (0-5)</b>	
1 grosse articulation	0
2–10 grosses articulations	1
1–3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4–10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
<b>Sérologie (0-3)</b>	
FR négatif ET ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 X normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 X normale)	2
FR fortement positif (>3 * normale) OU ACPA fortement positif (> 3 * normale)	3
<b>Durée des symptômes (0-1)</b>	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
<b>Biologie inflammatoire (0-1)</b>	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1
FR : facteur rhumatoïde ACPA : anticorps anti peptides citrullinés CRP : protéine C réactive VS : vitesse de sédimentation	

Selon une étude (108) réalisée par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2012, ces nouveaux critères identifient plus de patients comme souffrant de PR que les critères de 1987 mais ils reconnaissent plus difficilement ceux atteints d’oligo/polyarthrites symétriques séronégatives (108). Toujours est-il que ces nouveaux critères permettront probablement une instauration plus précoce d’un traitement de fond pour les patients atteints de PR et donc amélioreront la prise en charge thérapeutique globale des PR débutantes (103).

## **VII.5. Evaluation de la PR**

L'évaluation de la PR est complexe et porte sur de nombreux aspects. Dès le diagnostic posé, il est nécessaire de pouvoir mesurer l'activité clinique et radiographique de la maladie ainsi que d'évaluer son retentissement et ses conséquences sur la qualité de vie du patient.

Une telle évaluation permettra de définir une stratégie thérapeutique adaptée au patient, d'assurer son suivi régulier et de moduler sa prise en charge. Ainsi, les différents critères d'évaluation pourront objectiver et quantifier une amélioration, une rémission ou au contraire une poussée.

C'est ainsi que des indices composites ont été développés et validés afin d'essayer d'avoir un seul critère de jugement pour apprécier l'activité de la PR et la qualité de la réponse clinique à un traitement.

### **VII.5.1. Evaluation de l'activité clinique**

#### **VII.5.1.1. Disease Activity Score (DAS)**

Le DAS et ses dérivés sont considérés par l'European League Against Rheumatism (EULAR) comme le critère de référence d'activité de la PR (109).

Le DAS-28 est actuellement le score le plus fréquemment utilisé, il intéresse 28 articulations et repose sur une formule mathématique (Figure 37) complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec l'aide de calculatrices ou sur l'ordinateur en combinant :

- Le nombre d'articulations douloureuses à la pression (NAD) ;
- Le nombre d'articulations gonflées (NAG) ;

- La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS) ou la protéine C-réactive (CRP) ;
- L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm (110).



$$\begin{aligned}
 \text{DAS28} = & (0.56 \times \sqrt{(\text{Nombre articulations douloureuses})}) \\
 & + \\
 & 0.28 \times \sqrt{(\text{Nombre de synovites})} \\
 & + \\
 & 0.7 \times \ln(\text{VS}) \\
 & + \\
 & 0.014 \times (\text{Appréciation globale du patient})
 \end{aligned}$$

Fig.35 : Articulations explorées et Formule mathématique du DAS-28 (3).

### **VII.5.1.2. Simplified Disease Activity Index (SDAI) et Clinical Disease Activity Index (CDAI)**

Le SDAI est un score composite simplifié et destiné à la pratique clinique puisqu' il ne dépend pas d'une formule mathématique complexe. En effet, il correspond à la somme algébrique de cinq paramètres (111) :

- Nombre d'articulations gonflées (28 articulations étudiées) ;
- Nombre d'articulations douloureuses (28 articulations étudiées) ;
- Activité de la maladie jugée par le patient et le praticien (échelle visuelle analogique de 0 à 10 (Annexe 3) ;
- C-réactive protéine (mg/dl).

Le CDAI est calculé de la même manière que le SDAI à l'exception près qu'il ne prend pas en compte l'évaluation biologique du syndrome inflammatoire. En ne tenant pas compte du dosage de la CRP, l'avantage du CDAI est qu'il peut être calculé rapidement en consultation avant même l'obtention des résultats d'analyse sanguine nécessaire pour le dosage de la CRP (112).

### **VII.5.2. Evaluation radiographique**

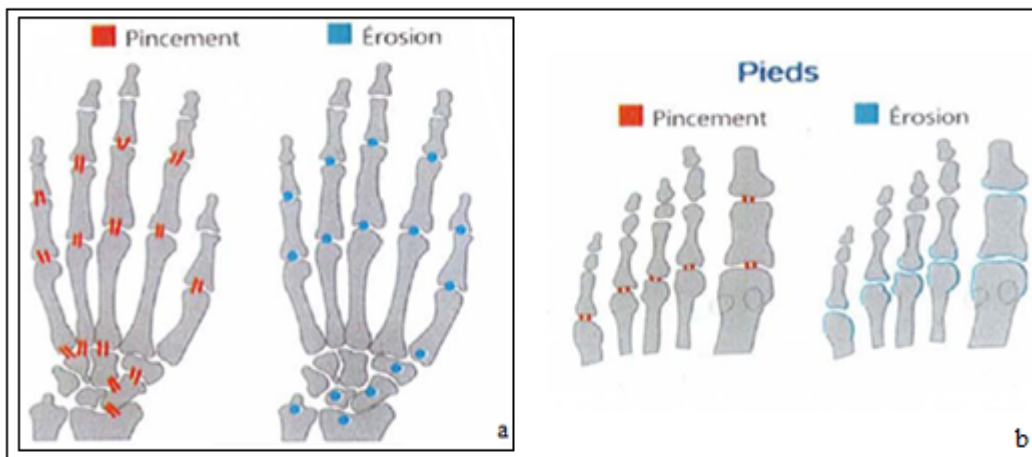
Une surveillance radiographique régulière est nécessaire même chez les sujets qui vont cliniquement bien car il peut y avoir une dissociation radio-clinique (113).

Les radiographies simples suffisent pour le suivi de la PR. Bien que cela soit d'ordinaire réservé aux essais cliniques, des indices validés et fiables existent pour les analyser. Il s'agit de scores quantitatifs destinés à évaluer les destructions ostéo-cartilagineuses (érosions osseuses et pincements articulaires).

Ce sont principalement l'indice de Sharp et l'indice de Sharp modifié ainsi que l'indice de Larsen qui sont utilisés (1).

### VII.5.2.1. Score de Sharp

Le score de Sharp étudie les articulations des mains et des poignets (Figure 38-a). 17 sites articulaires ont été retenus pour noter l'érosion et 18 pour le pincement articular. Pour chaque site, une note d'érosion (entre 0 et 5) et une note de pincement articular (entre 0 et 4) sont attribuées. Le score global de l'indice de Sharp est la somme des scores d'érosions et de pincements (114).

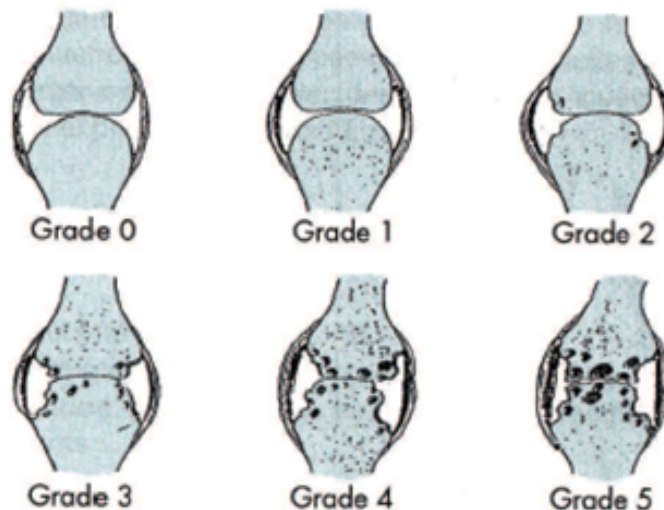


**Fig.36 : Score de Sharp (a) et Score de Sharp modifié par Van Der Heijde (b) (115).**

Cet indice a fait l'objet de modification par D. Van der Heijde (115) (Figure 38-b) afin de prendre en compte les articulations de l'avant-pied ainsi que les subluxations et luxations (115).

### VII.5.2.2. Indice de Larsen

L'indice de Larsen évalue à la fois l'ostéopénie, les érosions et le pincement de l'interligne articulaire. C'est une évaluation globale plus rapide que celle de Sharp. Chaque articulation est notée de 0 à 5 en fonction de la sévérité de l'atteinte radiologique en faisant référence à un atlas de radiographies comportant les différents stades (Figure 39). Le score des poignets doit être multiplié par 5, ainsi le score maximal est de 160. Cet indice permet de coter de façon quantitative non seulement les lésions des poignets et des mains mais aussi de la plupart des articulations. L'intérêt majeur de cet indice est d'être rapidement réalisable en pratique courante (116).



**Fig. 37 : Indice de Larsen (116).**

Grade 0 : Pas de lésions osseuses ou articulaire

Grade 1 : Lésions minimales. Une ou plusieurs lésions : œdème des parties molles, déminéralisation, léger pincement articulaire

Grade 2 : Lésions avérées. Erosions marginales + pincement articulaire mineur. Pas d'érosion au niveau des surfaces articulaires portantes

Grade 3 : Lésions destructrices moyennes. Erosions + pincement articulaire modéré. Erosions présentes dans toutes les articulations

Grade 4 : Lésions destructrices sévères. Erosions + pincement articulaire majeur. Déformations présentes en regard des articulations portantes.

Grade 5 : Lésions mutilantes. Disparition des surfaces articulaires. Déformation osseuse importante.

### **VII.5.2.3. Evaluation du retentissement fonctionnel et de la qualité de vie**

Le retentissement fonctionnel peut également être évalué simplement en pratique, surtout par le score Health Assessment Questionnaire(HAQ), qui est un auto-questionnaire rempli par le patient (4). Il est recommandé annuellement et explore la capacité à effectuer les gestes de la vie courante dans huit domaines d'activité sur les huit derniers jours.

Il permet non seulement de faire le bilan de la situation actuelle mais il est également prédictif de l'évolution future (clinique, structurale, professionnelle, mortalité) (117).

Au début de la maladie et pendant les premières années, le handicap fonctionnel est très corrélé à l'activité de la PR, alors que plus tard entre la 8<sup>e</sup> et la 15<sup>e</sup> année d'évolution, il est plus lié à l'importance de la destruction articulaire (4).

Cet indice est à différencier des indices de qualité de vie utilisés pour les essais cliniques et les études de cohorte qui contiennent des éléments psychologiques et sociaux.

Le plus utilisé est l'Echelle de Mesure de l'Impact de la Polyarthrite Rhumatoïde (EMIR) qui constitue une adaptation française de l'indice Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS). Il évalue la mobilité, l'activité physique, la dextérité\*, le rôle social, les activités sociales et celles de la vie quotidienne notamment la douleur, la dépression et l'anxiété.

#### VII.5.2.4. Interprétation de l'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde

L'évaluation de la PR par les scores vus ci-dessus permet de juger de l'activité de la maladie comme suit (Tableau IX) :

**Tableau IX : Niveau d'activité de la PR en fonction du score DAS28, SDAI, CDAI (110).**

Niveau d'activité	DAS28	SDAI	CDAI
Rémission	$\leq 2,6$	$\leq 3,3$	$\leq 2,8$
léger	$2,6 < \text{DAS28} \leq 3,2$	$\leq 11$	$\leq 10$
Modéré	$3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$	$11 < \text{SDAI} \leq 26$	$10 < \text{CDAI} \leq 22$
Sévère	$> 5,1$	$> 26$	$> 22$

La rémission de la maladie est l'objectif principal de sa prise en charge. Elle se définit par « une quasi-suppression de l'activité inflammatoire de la maladie » (118).

La rémission se mesure par les critères de l'EULAR et/ou les critères de l'ACR.

➤ **Selon les critères de la Ligue Européenne contre le rhumatisme (EULAR)**

Un patient est en rémission quand le DAS28 est inférieur à 2,6 ou par un SDAI inférieur ou égal à 3,3 ou un CDAI inférieur ou égal à 2,8 (119, 120).

➤ **Selon les critères de l’American College of Rheumatology (ACR) :**

Un patient est en rémission clinique complète s’il satisfait à au moins 5 des 6 critères suivants pendant au moins 2 mois consécutifs (121) :

- Raideur matinale inférieure à 15minutes ;
- Absence d’asthénie ;
- Absence de douleur articulaire ;
- Absence de douleur articulaire à la mobilisation ;
- Absence de signe inflammatoire des articulations ou des gaines tendineuses ;
- VS < 30mm/h (femmes) ou < 20mm/h (hommes).

➤ **Nouveaux Critères de l’American College of Rheumatology (ACR) / European league against Rheumatism 2011**

Récemment l’ACR, EULAR et Outcome Measures in Rheumatology Initiative (OMERACT) ont établi de nouveaux critères ACR/ EULAR 2011 pour définir la rémission dans la PR (67, 122).

Il s’agit de critères booléens\* comportant :

- Nombre d’articulation douloureuse  $\leq 1$  ;
- Nombre d’articulation gonflée  $\leq 1$  ;

- CRP  $\leq 1$ mg/dl ;
- Une évaluation globale du patient  $\leq 1$  ;
- Ou un SDAI  $\leq 3,3$ .

➤ **En pratique quotidienne**

Le principe d'évoluer vers la rémission est désormais acquis. En France comme au Maroc, il est recommandé de recourir au DAS-28 ou au SDAI/CDAI (122).

En réalité, cet objectif est assez rarement atteint, notamment dans les PR évoluant depuis plusieurs années, d'où l'élaboration du concept de bas niveau d'activité ou de rémission partielle ou de niveau minimum d'activité tolérable (86).



*VIII. Approche  
thérapeutique*

## **VIII.1. Objectifs généraux**

Pour la HAS, l'objectif principal du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est de « contrôler l'activité de la maladie et si possible d'induire la rémission, de réduire la douleur, de prévenir et contrôler les destructions articulaires, de prévenir la perte de fonction dans les activités quotidiennes et au travail et d'optimiser la qualité de vie » (123).

## **VIII.2. Moyens**

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent les traitements médicamenteux généraux et locaux, la réadaptation fonctionnelle et la chirurgie.

### **VIII.2.1. Traitements médicamenteux généraux**

Ils comportent d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes), d'autre part des traitements dits de fond aussi appelés *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD) susceptibles de freiner l'évolution de la maladie notamment la progression des lésions radiographiques.

#### **VIII.2.1.1. Traitements symptomatiques**

##### **VIII.2.1.1.1. Antalgiques**

Ils ont une place importante dans le traitement de la PR. L'antalgique le plus utilisé, en dehors des contre-indications, est le paracétamol, à la posologie de 3 à 4g par jour. Si l'intensité de la douleur est plus marquée, on aura recours au trémadol ou à une association de paracétamol à la codéine ou au dextropropoxyphène. Les morphiniques ont une place limitée, et seront utilisés pour une courte durée (124) (125).

### **VIII.2.1.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (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 rénaux. La présence de facteurs de risque cardiaques ou vasculaires doit être prise en considération ; la majoration du risque cardiovasculaire concerne à la fois les AINS classiques et les coxibs\* (126).

Il est donc recommandé d'être aujourd'hui particulièrement vigilant chez les sujets ayant des antécédents cardiovasculaires à type d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral et de limiter autant que possible la posologie et la durée des traitements notamment chez le sujet âgé (127).

### **VIII.2.1.1.3. Glucocorticoïdes**

La corticothérapie a un intérêt majeur au cours de la PR. Ses indications ont beaucoup évolué depuis quelques années (128, 129).

Aujourd'hui, les corticoïdes servent de traitement d'appoint ou « Bridge therapy » pour laisser le temps au traitement de fond d'être efficace (recommandation n° 8 de l'EULAR) (130).

La corticothérapie orale repose sur les dérivés de la prednisone (Cortancyl®) et de la prednisolone (Solupred®). L'administration se fera le matin en une prise unique ou bien fractionnée en deux prises si la dose est plus importante (2/3 le matin et 1/3 le soir). La posologie initiale est généralement de l'ordre de 10 à 15 mg/j. La dose devra être réduite progressivement et lentement pour éviter un rebond de la maladie (diminution d'1 mg tous les quinze jours à un mois). La diminution se fait au fur et à mesure de l'apparition de l'efficacité

du traitement de fond entrepris. Idéalement, la corticothérapie sera totalement interrompue une fois le traitement de fond efficace (généralement après 3 mois). Dans tous les cas, la posologie utilisée devra être la plus faible possible (inférieure à 10 mg/j) (131).

Cette corticothérapie, même à faible dose, semble nécessiter un régime hyposodé et, si elle est prolongée et supérieure à 7,5 mg/j de prednisone, une prévention éventuelle de l'ostéoporose cortico-induite est réalisée après densitométrie osseuse par un bisphosphonate et une supplémentation vitaminocalcique (132).

Il convient de noter que des travaux récents confortent le rôle potentiellement délétère de la corticothérapie au long cours dans la PR augmentant notamment le risque d'accidents thrombotiques (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) et d'infections sévères (133).

La corticothérapie sous forme intramusculaire, voire intraveineuse à plus fortes doses, est une alternative à la corticothérapie orale et permet d'éviter l'accoutumance et les problèmes de sevrage. Elle est indispensable dans certains cas tels que : poussée polyarticulaire ou complications viscérales notamment vascularite.

On utilise alors de la méthylprednisolone à une posologie variant de 80 mg à 0,5 g/j pendant un à trois jours de suite (127).

#### **VIII.2.1.2. Traitements de fond synthétiques conventionnels**

Ils constituent le pivot du traitement de toute PR. Ils ont, à des degrés divers, la capacité de freiner voire stopper la progression de celle-ci, y compris la destruction ostéo-articulaire.

Dans la dernière nomenclature, le terme de *conventionnal synthetic disease modifying antirheumatic drug* (csDMARD) est proposé (130).

Le tableau X résume les principaux traitements de fond synthétiques, leurs effets indésirables ainsi que leur surveillance.

**Tableau X : Principaux effets indésirables et surveillance des traitements de fond synthétiques (127).**

Traitement de fond	Dose / Voie d'administration	Principaux effets indésirables	Surveillance	Fréquence des contrôles
<b>Méthotrexate</b> Méthotrexate®inj Lederthrexate®inj Novatrex®Cp	0,3 mg/Kg/semaine Intra Musculaire ou Voie Orale	Nausées vomissements, toux, dyspnée fièvre, anomalies hépatiques anomalies hématologiques	NFS Transaminases Créatinine	Tous les mois × 3mois Puis tous les 3 mois
<b>Léflunomide</b> Arava®Cp	20 mg/j par voie orale	Diarrhée, HTA anomalies hépatiques	TA NFS Transaminases	Tous les mois × 3mois Puis tous les 3 mois
<b>Sulfasalazine</b> Salazopyrine®Cp	2 à 3 g/jour par voie orale	Anomalies digestives, éruption, leucopénie	NFS Transaminases	Tous les mois × 3mois Puis tous les 3 mois
<b>Antipaludéens de synthèse</b> Plaquénil®Cp Nivaquine®Cp	6 mg /kg/ jour 4mg/kg/jour	anomalies oculaires, Prurit, Vertiges, Troubles digestifs	Contrôle ophtalmologique	2 fois par an

### VIII.2.1.2.1. Méthotrexate (MTX)

Il constitue le traitement de référence «Gold Standard» de la PR du fait de son efficacité, de sa relative bonne tolérance et de son coût modéré (134).

Les mécanismes d'action sont multiples, le 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 (135).

La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os (Novatrex® comprimé 2,5 mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate®, Ledertrexate®). Une supplémentation d'au moins 5 mg/semaine d'acide folique à distance de la prise de MTX est recommandée (136).

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 (137).

Le bilan nécessaire avant de démarrer le traitement par MTX comprend le dosage des transaminases, les sérologies des hépatites virales B, C et A, une NFS avec le taux des plaquettes, l'albuminémie et la créatinémie. Une radiographie pulmonaire est nécessaire. L'EFR et la mesure DLCO sont utiles

comme élément de référence chez les sujets ayant des antécédents ou des symptômes respiratoires (138).

#### **VIII.2.1.2.2. Sulfasalazine (SZP)**

Le mécanisme d'action est mal connu. La SZP pourrait agir localement sur le tube digestif (induit une diminution des IgA sécrétoires). In vitro, elle inhibe l'activité des Natural-killers et aurait une action probable sur la synthèse des Igs et des radicaux libres ainsi qu'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires (135).

La posologie recommandée est progressive : un comprimé de 500 mg par jour pendant une semaine, deux comprimés par jour la deuxième semaine, trois comprimés par jour la troisième semaine, quatre comprimés (2g) par jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 3 g par jour en cas d'efficacité insuffisante et de bonne tolérance (139). L'effet de la sulfasalazine apparaît à partir du 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> mois (139).

L'efficacité clinique de la sulfasalazine dans le traitement de la PR a été démontrée par des études contre placebo ainsi que des essais comparatifs avec le MTX et le léflunomide (140).

#### **VIII.2.1.2.3. Léflunomide (LEF)**

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques conventionnels de la PR. Pour son métabolisme, la demi-vie du métabolite actif est de 15 à 18 jours, avec une élimination hépatique et rénale. La posologie usuelle est de 20 mg/j par voie orale (141).

Après l'administration quotidienne de 10 à 25 mg de léflunomide (Arava®), cette concentration est atteinte en deux à trois mois (127).

L'efficacité du LEF dans la PR a été démontrée dans plusieurs grandes études contrôlées versus placebo (140). Particulièrement actif sur les LT CD4+ auto-réactifs, il possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-destructrices qui permettent un ralentissement des signes radiologiques de la PR (142).

Une étude (143) a démontré que le léflunomide renforce l'efficacité des biothérapies et représente tant en monothérapie qu'en association la meilleure alternative au MTX (143).

#### **VIII.2.1.2.4. Anti-paludéens de synthèse(APS)**

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

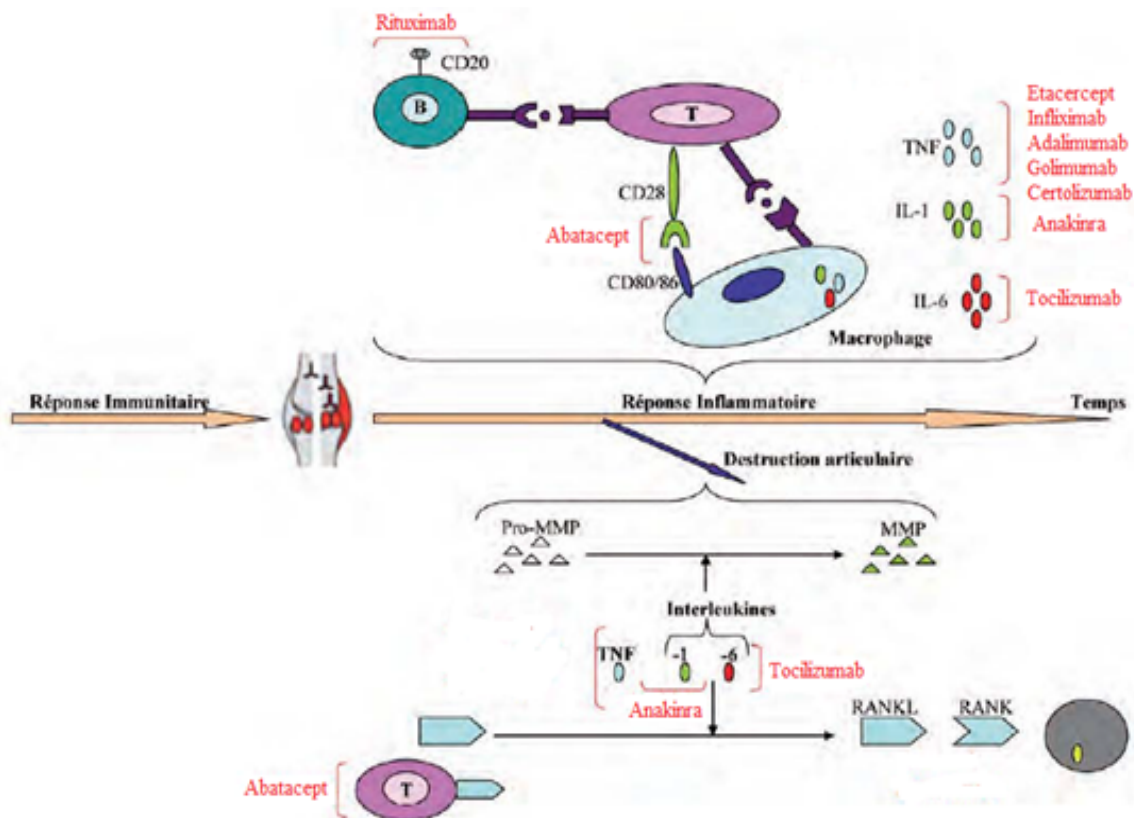
- Le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg) : la posologie d'attaque conseillée est de 6 mg /kg/ j soit 2 comprimés (400 mg j/).
- Le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut également être proposé. La posologie est de 4 mg/kg/ j soit 2 à 3 comprimés (135).

Les effets des APS sont modestes mais réels. L'efficacité clinique n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement (144). En effet, les APS n'ont jamais montré leur efficacité sur la progression radiographique de la PR et, de ce fait, ne doivent pas être proposés, du moins seuls, dans les PR érosives et ils ne sont plus recommandés par l'EULAR comme traitement de fond de la PR (130).

#### **VIII.2.1.3. Traitements biologiques ou *biologic disease modifying antirheumatic drug* (bDMARD)**

Au cours des 20 dernières années, les connaissances pathogéniques dans la PR ont fait des progrès considérables qui ont ouvert des perspectives thérapeutiques fascinantes et très larges (32). Les traitements biologiques sont

produits par génie génétique en transférant la séquence du gène codant pour un antagoniste du TNF humain dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Ces dernières vont produire la protéine qui va ensuite être utilisée comme traitement (127).



B : lymphocyte B - T : lymphocyte T - TNF : Tumor necrosis factor - MMP : matrix métalloprotéinases - RANK : Receptor Activator of NK- $\kappa$ B - RANK-L: Receptor Activator of NK- $\kappa$ B Ligand - IL : interleukine

**Fig.38: Principales cibles thérapeutiques des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde (28).**

Schématiquement, les traitements biologiques ou biothérapies développés dans la polyarthrite rhumatoïde (Figure 40) peuvent être subdivisés en deux groupes :

❖ Les traitements ciblant des cytokines :

- **le TNF alpha :**

- ➔ Anticorps Monoclonaux : Infliximab, Adalimumab, Golimumab. Certolizumab ;

- ➔ Récepteurs solubles : Etanercept.

- **l'interleukine 6 :** Tocilizumab. ;

- **l'interleukine 1 :** Anakinra.

❖ Les traitements ciblant les cellules immunitaires :

- **Lymphocytes B :** Rituximab qui est un anticorps anti CD20 ;

- **Lymphocytes T :** Abatacept qui est une protéine de fusion (CTLA-4-Ig) inhibant les capacités de coopération du LT.

### **VIII.2.1.3.1. Traitement ciblant les cytokines**

#### **a) Anti-TNFalpha**

Les inhibiteurs du TNF-alpha ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR (145). L'utilisation de ces traitements n'est pas simple. En effet, il existe des recommandations (64) d'utilisation pratique et de surveillance à respecter (Annexe 5).

#### a-1) Infliximab (Remicade® - Remsima®)

L'infliximab est le premier anti-TNF-alpha développé et ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 recombinant chimérique composé d'un fragment Fc humain et d'un fragment (Fab') 2 murin ( Figure 41-a) (146).

Ce produit d'une demi-vie de 8 à 9 jours est utilisé à la posologie de 3 mg/kg , administré en perfusion IV d'une durée de 2 h suivie par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite tous les 2mois (147).

**Remicade®** en association au méthotrexate est indiqué pour :

- la PR active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond y compris le MTX est inadéquate.

- La PR non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs (148).

Les principales études cliniques démontrant l'efficacité de l'infliximab sont l'étude ATTRACT et l'étude ASPIRE (149) (150).

#### a-2) Adalimumab (Humira®)

L'adalimumab est un anticorps IgG1 monoclonal recombinant mais totalement humanisé qui inhibe de façon spécifique le TNF-alpha en bloquant l'interaction entre le TNF-alpha et ses récepteurs et donc la cascade inflammatoire qui en découle (Figure 41-c) (146).

Ce produit d'une demi-vie de 14 jours est utilisé en injection sous-cutanée (40 mg toutes les deux semaines) en association au MTX ou en monothérapie (127).

HUMIRA® en association au MTX est indiqué pour :

- la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond y compris le MTX est inadéquate.

- la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX.

HUMIRA® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée (151).

Il a été montré qu'HUMIRA® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX (152).

#### a-3) Golimumab (Simponi®)

Le Golimumab est un anticorps monoclonal humanisé possédant le même fragment constant que l'infliximab mais avec un fragment Fab humain (Figure 41-e). Ce produit d'une demi-vie de 10 à 15 jours est utilisé en une injection sous-cutanée par mois à une posologie de 50 mg (127).

Simponi® est indiqué en association avec le MTX pour :

- la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.

- la PR active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX (153).

Il a été démontré que Simponi® en association au MTX ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire mesurée par radiographie et améliore la fonction physique (154) (155).

#### a-4) Etanercept (Enbrel®)

L'étanercept est une protéine de fusion comportant, d'une part 2 récepteurs p75 du TNF humain et d'autre part un fragment Fc d'une IgG1 humaine (Figure 41-b). Elle imite l'action des récepteurs solubles du TNF bloquant ainsi la cascade inflammatoire (127).

Ce produit d'une demi-vie de 70 heures est utilisé en une injection sous-cutanée de 50 mg par semaine en monothérapie ou en association au MTX.

Enbrel® est indiqué en association au MTX pour :

- la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate.

- la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traités par le MTX.

Enbrel® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée (156).

Plusieurs études contrôlées ont démontré l'efficacité clinique de l'étanercept dans la PR, globalement comparable à ce qui a été observé avec les autres anti-TNF (157) (158).

#### a-5) Certolizumab pegol (Cimzia®) :

Le Certolizumab est le dernier agent anti-TNF ayant fait son apparition sur le marché de la PR. Il s'agit d'un fragment Fab humanisé spécifique du TNF-alpha qui est lié à deux molécules de polyéthylène-glycol (PEG) (Figure 41-d) (127).

Cet anticorps présente deux avantages majeurs : l'absence de fragment Fc qui empêche l'anticorps de traverser la barrière placentaire et la PEGylation qui protège l'anticorps de la dégradation protéolytique ce qui lui procure une meilleure stabilité et un temps de circulation plus long (159).

Ce produit d'une demi-vie de 14 jours est utilisé à une posologie initiale de 400 mg (deux fois 200 mg) à J0, S2 et S4. La dose d'entretien est de 200 mg en une injection sous-cutanée toutes les deux semaines (127).

**Cimzia®** est indiqué en association au MTX pour :

- la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate.

**Cimzia®** peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée (160).

Les données disponibles montrent en règle générale l'obtention d'une réponse clinique dès les 12 premières semaines de traitement (127).

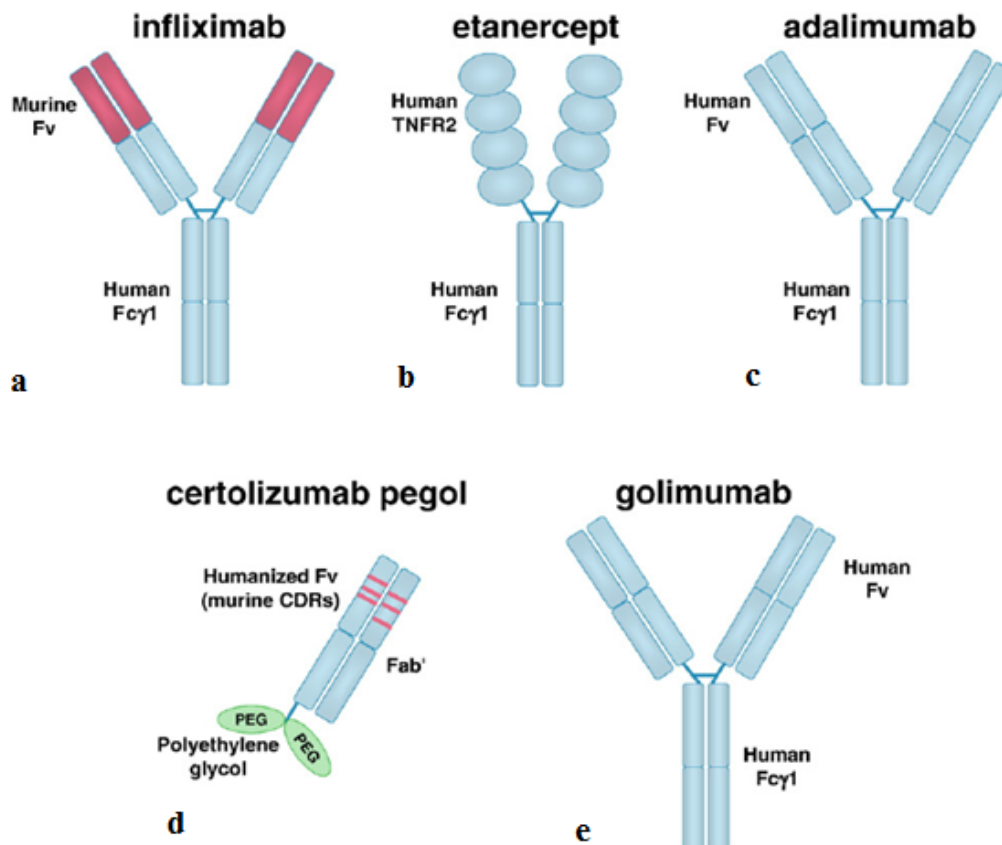


Fig.39 :Diagramme simplifié des structures moléculaires des 5 anti-TNF (161).

**b) Inhibiteur du récepteur de l'Interleukine-1 (IL-1R) :  
Anakinra**

C'est le premier produit des biothérapies développées après les anti-TNF-alpha. Il s'agit d'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL1) validé dans le traitement de la PR mais très peu utilisé du fait d'un rapport bénéfice/risque insuffisant par rapport aux autres biomédicaments (162).

Ce produit s'utilise à la posologie d'une injection sous cutanée de 100mg/jour (127).

Dans la récente méta-analyse de Mertens portant sur 2 065 patients traités par Anakinra pour une PR, une diminution des symptômes n'est observée que chez moins d'un patient sur quatre (163).

**c) Inhibiteur du récepteur de l'interleukine-6(IL-6R) :  
tocilizumab (Actemra®)**

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 spécifique de la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-6 (164).

C'est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique ayant pour cible l'IL-6 indiqué dans le traitement de la PR .Ce produit est utilisé en monothérapie ou en association au MTX à la posologie de 8 mg/kg une fois par mois (165).

**Actemra®**, en association au MTX, est indiqué pour :

-le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX. (TTT de 1<sup>ère</sup> ligne)

-le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les adultes en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à un traitement de fond ou à un ou plusieurs anti-TNF (TTT de 3<sup>ème</sup> ligne).

**Actemra®**est indiqué en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée 2 (TTT 2<sup>ème</sup> ligne) (166).

Il a été démontré que le Tocilizumab en association au MTX, réduit la progression des lésions radiologiques et le handicap fonctionnel par rapport à un traitement par MTX seul (167).

### VIII.2.1.3.2. Traitements ciblant les cellules immunitaires

#### a) Abatacept ou CTLA4-Ig (Orencia®) :

L'Abatacept est une protéine de fusion (CTLA-4-IgG) qui inhibe le signal de co-stimulation par la voie CD 80/86-CD28 nécessaire à l'activation du lymphocyte T.

Ce produit est utilisé en injection intraveineuse à 10 mg/kg à J0, J15, J30 puis tous les mois (147). Une forme sous-cutanée hebdomadaire (125 mg/semaine) est commercialisée depuis 2014 et devrait permettre une utilisation plus large du médicament (127).

**Orencia®** est indiqué en association avec le MTX pour le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) y compris le MTX, a été inadéquate (168).

Plusieurs études ont démontré une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles lors du traitement associant l'abatacept au MTX (169).

#### b) Rituximab (Mabthera®) :

**Le rituximab** est un anticorps monoclonal inhibant spécifiquement le récepteur CD20 des lymphocytes B. Il entraîne une cytotoxicité sur les lymphocytes B et a été initialement indiqué dans le traitement des lymphomes B (170).

Ce produit s'administre sous forme d'une cure de deux perfusions de 1g à 15 jours d'intervalle qui peuvent être renouvelées. Des réactions générales au moment des perfusions (surtout la première) sont possibles justifiant

l'administration de 100 mg de méthylprednisolone, de paracétamol et d'antihistaminiques avant chaque perfusion (127).

**Mabthera®** en association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les adultes en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à un traitement de fond dont au moins un anti-TNF (171).

Plusieurs études ont montré l'intérêt potentiel du rituximab dans certaines maladies auto-immunes comme la maladie lupique et surtout son efficacité chez les patients atteints de PR insuffisamment répondeurs au MTX (étude DANCER) (172).

Cette efficacité clinique a été également prouvée chez les patients réfractaires aux anti-TNF avec de plus, un effet sur la progression radiographique (étude REFLEX) (173).

Le tableau XI résume les principales biothérapies utilisées dans la PR avec les modalités et posologies respectives.

**Tableau XI : Posologie et modalités des biothérapies utilisées dans la PR (174).**

Biothérapies	Posologie	Voie	Modalités
Infliximab (Rémicade)	3mg/Kg à S0, S2, S6 puis 1/S8	IV	Perfusion en hospitalier (7)
Etanercept (Enbrel)	25mg ×2 /Semaine	SC	52 injections/an
Adalimumab (Humira)	40mg/15jours	SC	26 injections/an
Golimumab (Simponi)	50mg/mois	SC	12 injections/an
Certolizumab (Cimzia)	400mg à S0, S2, S4 puis 1/S4	SC	14 injections/an
Rituximab (Mabthera)	1g × 2 à 15jours	IV	Perfusion en hospitalier (2)
Abatacept (Orencia)	500-1000mg à S0, S2, S4 puis 1/S4	IV	Perfusion en hospitalier (13)
Tocilizumab (Actemra)	8mg/Kg/mois	IV	Perfusion en hospitalier (12)

#### **VIII.2.1.4. Inhibiteurs des kinases ou *targeted synthetic disease modifying antirheumatic drug* (ts) DMARD**

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique ciblant les voies de signalisation intracellulaires. Les principales voies de signalisation intracellulaire impliquées dans l'inflammation sont les *mitogen-activated protein* (MAP) kinases, les *phosphoinositide 3* (PI3) kinases, les *janus kinase* (JAK) kinases, le facteur de transcription nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) et bien d'autres encore. (127).

##### **VIII.2.1.4.1. Tofacitinib (Xeljanz®) :**

Le tofacitinib est un inhibiteur de la voie JAK-*signal transducers and activators of transcription* (STAT) qui inhibe spécifiquement les Janus kinases (1 et 3) qui interviennent dans la signalisation intracellulaire des récepteurs des cytokines (127). Leur inhibition bloque ainsi l'action des différentes cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la PR.

Xeljanz® n'est pas considéré comme une biothérapie mais plutôt comme un composé chimique synthétique (tsDMARD). Il s'utilise à la posologie de 10mg/jour per os en deux prises, uniquement après échec d'un bDMARDs (11<sup>ème</sup> recommandation) (174).

Plusieurs études ont montré son efficacité dans l'amélioration des paramètres cliniques, fonctionnels et structurels au cours de la PR (175) (176) (177).

#### **VIII.2.2. Traitements médicamenteux locaux**

Des ponctions articulaires évacuatrices, en particulier sur les grosses articulations, doivent être effectuées chaque fois que nécessaire. Des infiltrations

péri-articulaires de corticoïdes sont parfois réalisées mais on se méfie du risque de rupture tendineuse (127).

Une infiltration de corticoïde intra-articulaire peut être proposée en cas de synovite persistante en dépit du traitement général. Des produits retard sont préférés, en particulier l'hexacétonide de triamcinolone (Hexatrione®). Si la synovite récidive après une à trois infiltrations locales de corticoïdes, on peut avoir recours à une synoviorthèse\* (139).

### **VIII.2.3. Autres moyens thérapeutiques**

#### **VIII.2.3.1. Traitement chirurgical**

La chirurgie fait partie intégrante du traitement de la PR surtout dans les formes anciennes et évoluées. C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défaillante et à apporter l'indolence.

La chirurgie de la PR obéit à certaines règles : il vaut mieux donner la priorité aux membres inférieurs, commencer les gestes chirurgicaux pour les membres inférieurs de l'extrémité vers la racine et, pour les membres supérieurs, au contraire, de la racine vers l'extrémité. Il faut commencer par une intervention dite « gagnante », c'est-à-dire donnant un résultat favorable chez un patient qui risque d'être opéré à plusieurs reprises (127).

Les synovectomies, les arthroplasties prothétiques, voire les arthrodèses, sont les interventions les plus utilisées. Tous ces gestes chirurgicaux nécessitent des équipes spécialisées dans la chirurgie des rhumatismes inflammatoires et une réadaptation fonctionnelle post-opératoire en milieu spécialisé (178).

### **VIII.2.3.2. Réadaptation fonctionnelle**

La réadaptation fonctionnelle fait partie du traitement de la PR et elle est pratiquement indiquée à tous les stades de la maladie.

Elle permet de limiter ou de prévenir les déformations, d'entretenir ou d'améliorer l'atrophie musculaire, la mobilité articulaire et de lutter contre l'enraidissement.

Elle est réalisée par des équipes de kinésithérapeutes et a une action sur l'équilibre psychologique du malade facilitant ainsi son insertion sociale. Elle comporte deux aspects : éducation du malade et rééducation proprement dite (178).

#### **VIII.2.3.2.1. Education thérapeutique**

Dans la PR, les répercussions sur la vie des patients sont très handicapantes tant sur le plan physique que psychologique.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) se définit comme l'aide apportée au patient, à sa famille et/ou son entourage pour mieux prendre soin de soi, comprendre sa maladie chronique et ses traitements, devenir acteur de sa santé et améliorer sa qualité de vie.

Les principes généraux sont les suivants : maintien du mouvement, vie aussi normale que possible, poursuite de l'activité professionnelle si elle est compatible avec l'état articulaire, réduction des interdits (127).

Contrairement à l'idée reçue, le maintien du mouvement est bénéfique. Il a été montré dans une étude randomisée comparant deux programmes thérapeutiques que les patients conservant une activité pratiquement normale

avaient de meilleures fonctions articulaires et une meilleure force de préhension, un enraidissement plus limité et moins d'articulations inflammatoires (179).

#### **VIII.2.3.2.2. Rééducation**

La rééducation doit être proposée le plus tôt possible car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. Cette rééducation doit être douce, indolore, cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. C'est une rééducation globale et non localisée à une articulation. Elle est évidemment personnalisée et nécessite une excellente coopération de la part du malade.

Il est clair qu'avec l'avènement de nouveaux médicaments très efficaces, la place de la rééducation est actuellement moins fondamentale mais elle reste très utile en traitement adjuvant à tous les stades de la maladie (127).

### **VIII.3. Stratégie thérapeutique**

Les stratégies thérapeutiques dans la PR, notamment dans la polyarthrite débutante, ont profondément changé au cours des dernières années. Cela est dû à la mise à disposition des nouveaux outils thérapeutiques mais aussi à la démonstration scientifique de nouveaux concepts de prise en charge des patients (127).

Toutes les recommandations nationales et internationales récentes placent maintenant l'objectif « rémission » comme une priorité (180) (181) (182).

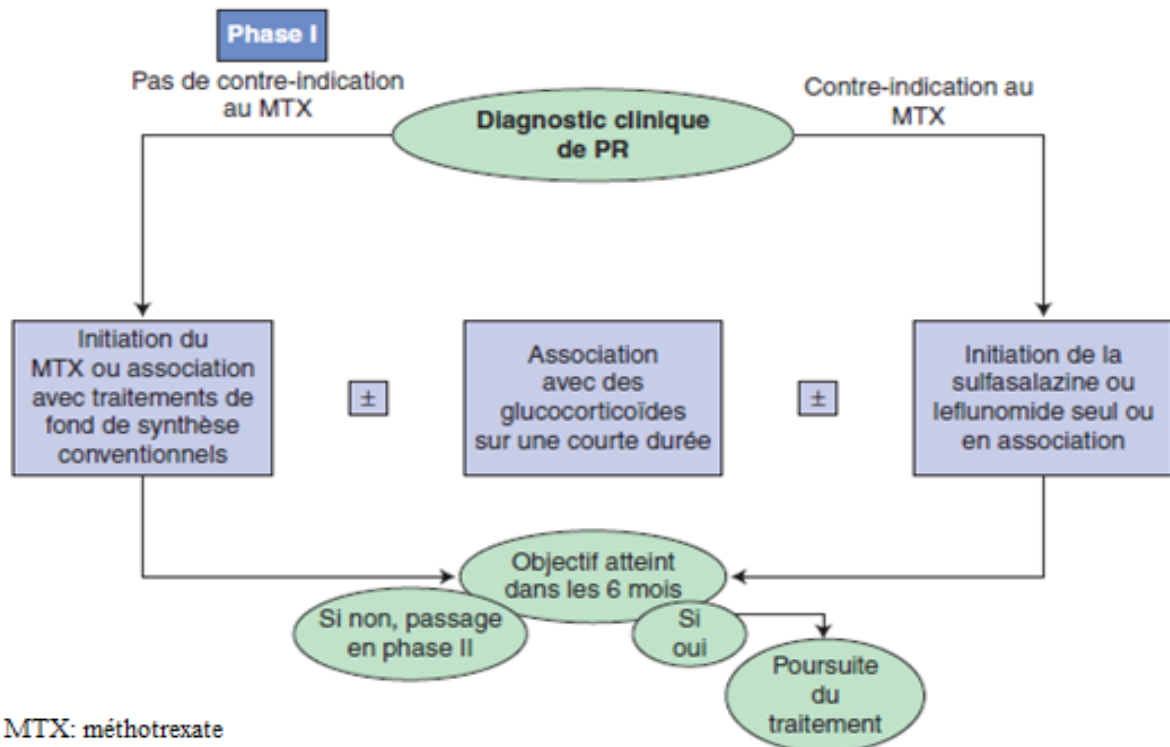
La stratégie thérapeutique, quel que soit le stade de la PR, va se fonder sur l'activité de la maladie à un moment donné, sur la sévérité actuelle ou potentielle de la PR ainsi que le patient, ses souhaits, ses comorbidités et, bien

sûr, l'appréciation du rapport bénéfice/risque individuel des traitements médicamenteux disponibles.

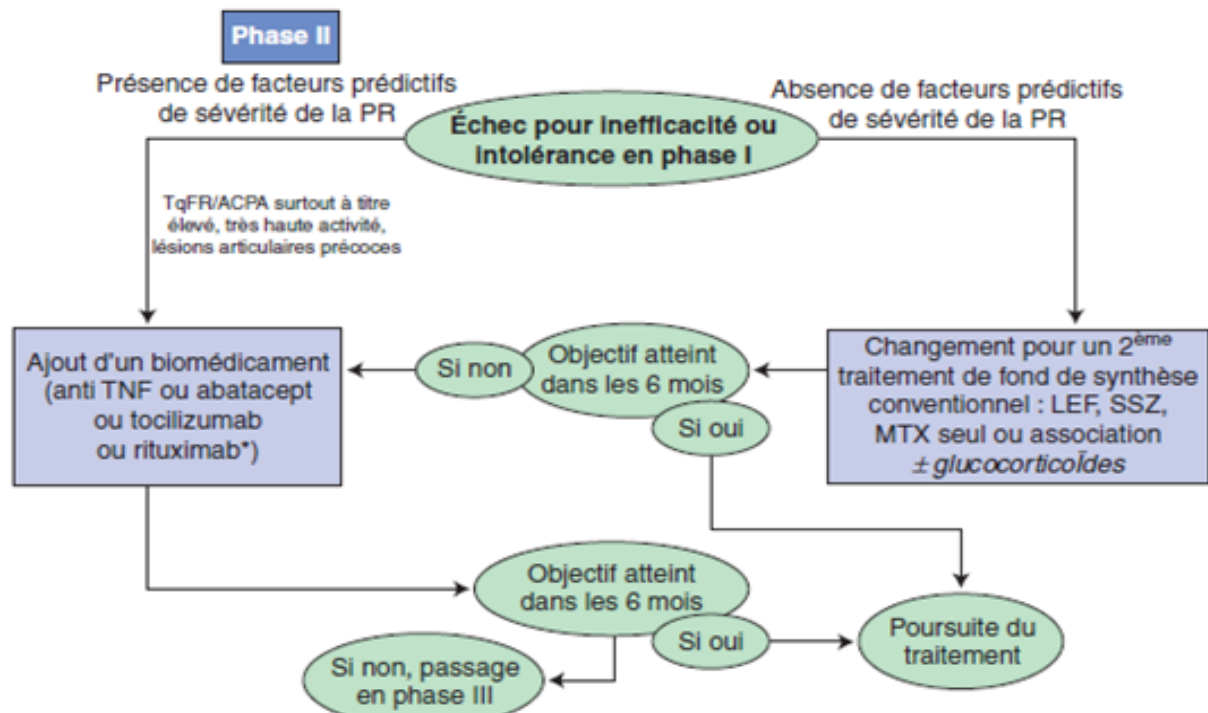
En 2013, les recommandations de l'EULAR ont fait l'objet d'une mise à jour à la lumière des données récentes de la littérature (130). La Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) a proposé aussi une mise à jour de ses recommandations en développant une version adaptée au contexte national, approuvée et validée par un panel d'experts marocains.

Par rapport aux anciennes, les nouvelles recommandations insistent sur l'importance du diagnostic précoce, le contrôle serré de la maladie et proposent des stratégies thérapeutiques de première et de seconde ligne et des modalités d'arrêt des traitements en cas de rémission prolongée (174).

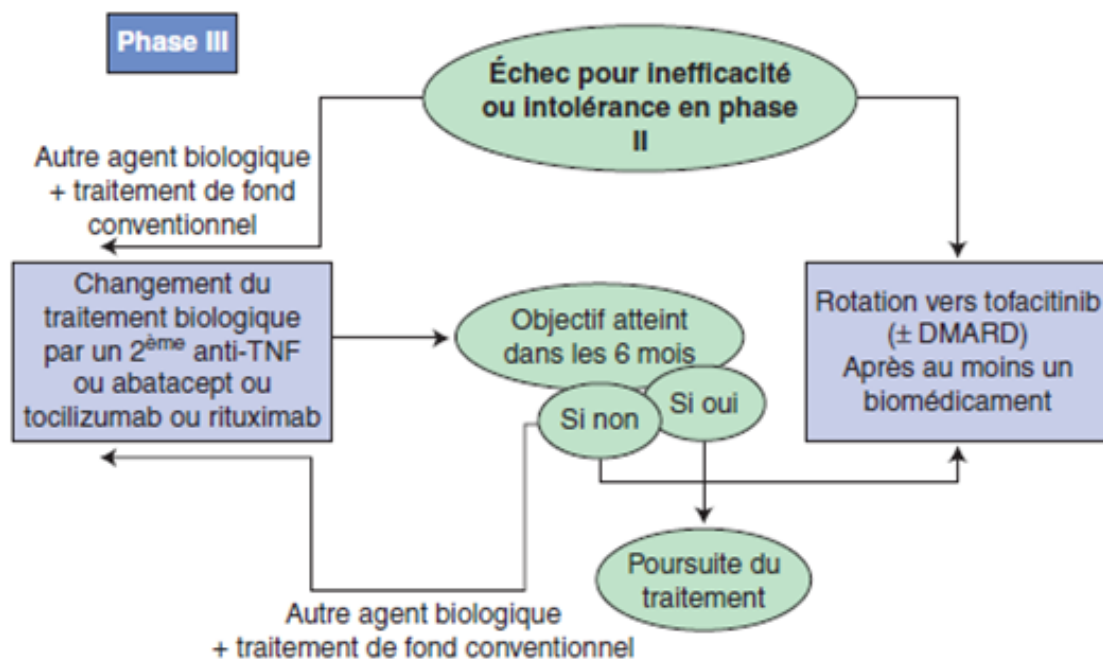
Les recommandations actuelles sont composées de trois principes généraux et de quatorze recommandations (Annexe 4). Elles sont synthétisées sous la forme d'un algorithme simple et pratique divisé en trois phases (Figure 42) (174).



MTX: méthotrexate  
PR: polyarthrite rhumatoïde



TNF: tumor necrosis factor  
LEF : léflunomide  
SSZ: salazopyrine  
MTX:méthotrexate



DMARD: disease modifying antirheumatic drug

**Fig.42: Algorithme résumant les recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (174).**



*IX. Epigénétique  
et Polyarthrite  
rhumatoïde*

L'épigénétique traite des facteurs qui modifient l'expression des gènes (donc du phénotype d'une cellule ou d'un individu) mais non de la séquence d'ADN sans changer le génotype (183).

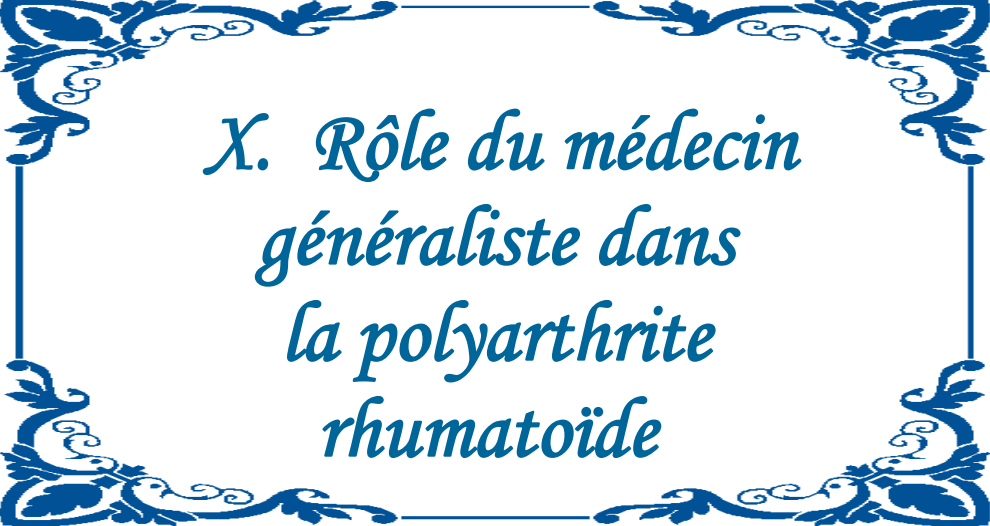
La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde met en jeu certaines cytokines pro-inflammatoires tels que le TNF-alpha, l'IL-1 ou encore l'IL-6, synthétisées par les cellules immunitaires activées mais aussi par les fibroblastes synoviaux. Ces mécanismes ne suffisent pourtant pas à expliquer la totalité de cette pathologie puisque les biothérapies ciblées sur ces facteurs échouent à freiner la destruction articulaire chez plus d'un tiers des patients. Or, un phénotype particulièrement agressif des fibroblastes de l'espace synovial se retrouve chez certains patients. Ces cellules, les fibroblastes synoviaux de l'arthrite rhumatoïde (FSAR) se montrent notamment capables de détruire l'articulation de façon intrinsèque sans faire intervenir un dérèglement de l'immunité (184).

Ce phénotype rappelle celui de certaines pathologies tumorales, chez lesquelles la dérégulation de certains gènes régulateurs résulte d'un mécanisme épigénétique lié à une hypo-méthylation globale de l'ADN, elle-même provoquée par une réduction de l'activité d'une enzyme-clef pour les processus de méthylation : l'ADN méthyl-transférase 1 ou la DNMT(185, 186).

Une équipe suisse a investigué cette piste en comparant tout d'abord le niveau de méthylation globale de l'ADN provenant de ces FSAR avec celui de fibroblastes provenant de patients arthrosiques (FA). L'ADN des FSAR est bien hypométhylé de 13% par rapport au niveau observé chez les FA et cette hypométhylation s'accompagne d'une diminution de l'expression de la DNMT1 analysée en Western Blot (187).

Le travail s'est ainsi poursuivi *in vitro*, en cultivant des fibroblastes issus de patients sains avec un inhibiteur de la DNMT1, la 5-azacytidine. Après 2 semaines de culture, une hypo-méthylation semblable à celle observée sur les FSAR est constatée (188).

Le génotype de ces fibroblastes a alors été analysé par micro puces à ADN qui révèlent l'augmentation de l'expression de 186 gènes dont un grand nombre paraît relevant quant à la physiopathologie de la PR (codant par exemple des facteurs de croissance, des molécules d'adhérence ou d'autres, impliquées dans la dégradation des matrices extracellulaires). Ce dernier résultat confirme l'importance des mécanismes épigénétiques dans la genèse de la PR et ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles dans la prise en charge des formes réfractaires (187).



*X. Rôle du médecin  
généraliste dans  
la polyarthrite  
rhumatoïde*

Le rôle du médecin généraliste dans le diagnostic et la prise en charge de la PR a été bien défini par les recommandations et le guide médecin de la Haute Autorité de la Santé (27).

Outre son rôle clé dans le suivi pour dépister les complications de la maladie et surveiller les traitements en cours, le médecin généraliste est le mieux à même de dépister précocement les signes évoquant un rhumatisme inflammatoire débutant (4).

Selon l'EULAR et la HAS, il est recommandé de référer au plus tôt (moins de six semaines après le début des symptômes) le patient vers un rhumatologue, spécialiste de la maladie, avec ou sans examen complémentaire préalable (86).



*XI. Conclusion*

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa cause exacte demeure inconnue.

Il s'agit d'une polyarthrite bilatérale et symétrique à tendance destructrice et déformante, touchant en particulier les poignets, les mains et les avant-pieds.

Le diagnostic, aussi précoce que possible, repose sur deux piliers : l'existence d'une polyarthrite bilatérale évoluant depuis plus de quatre semaines associée à la présence du facteur rhumatoïde et/ou des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP).

Il existe de nombreux facteurs pronostiques dont la sévérité initiale clinique et biologique et le caractère érosif d'emblée.

La PR nécessite le recours à un rhumatologue pour confirmer le diagnostic et planifier le traitement, au mieux moins de six semaines après le début des symptômes.

Le sujet atteint de PR nécessite une surveillance régulière à la fois clinique, biologique, radiographique et du retentissement sur la qualité de vie.

La corticothérapie, utile pour passer un cap douloureux, n'est pas un traitement de fond.

La rémission doit être un objectif prioritaire par l'utilisation des traitements de fond modernes (méthotrexate, biothérapies) qui doivent permettre d'obtenir la disparition des arthrites et du syndrome inflammatoire pour stopper l'apparition des érosions, des destructions et des déformations articulaires.

Le médecin généraliste a un rôle clé dans le diagnostic précoce, le suivi en dépistant les complications de la maladie et enfin la surveillance des traitements en cours.



*XII. Résumé*

## **RESUME**

**Titre :** La polyarthrite rhumatoïde : Actualités diagnostiques et thérapeutiques

**Auteur :** HIMMI Yassir

**Rapporteur :** Pr EL HAMZAoui Sakina

**Mots clés :** ACPA, facteur rhumatoïde, TNF-alpha, Méthotrexate , Biothérapies

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle se caractérise par des destructions articulaires causées par l'inflammation chronique et la synthèse de médiateurs chimiques qui l'accompagne.

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, c'est une affection poly factorielle relevant de facteurs environnementaux, génétiques, immunologiques, psychologiques et endocriniens. Le diagnostic de la PR est parfois difficile et repose sur la confrontation de manifestations cliniques et de tests biologiques (auto anticorps, biologie inflammatoire). Des critères de classification ont été révisés récemment par le Collège américain de rhumatologie et la Ligue européenne contre les rhumatismes.

Ces dernières années ont clairement révolutionné la prise en charge de la PR en donnant naissance à une nouvelle classe thérapeutique : les biothérapies. Ces nouveaux outils biologiques de pointe, fondés sur l'utilisation de molécules ou de cellules issus du vivant ont permis l'identification de cibles thérapeutiques très spécifiques pour pouvoir agir au cœur de la maladie.

La PR nécessite une évaluation régulière à la fois clinique, biologique et radiographique car on ne peut malheureusement pas encore prédire la réponse du patient au traitement, c'est pourquoi les travaux de recherche doivent encore s'approfondir par des approches génétiques et épigénétiques pour qu'à terme on puisse mettre en place des traitements personnalisés pour chaque patient évitant ainsi la succession de thérapies conséquentes et onéreuses aux effets délétères importants.

## **Abstract**

**Title** : Rheumatoid arthritis: Diagnostic and therapeutic news

**Author** : HIMMI YASSIR

**Rapporteur** : Pr EL HAMZAOUI Sakina

**Keywords** : ACPA, Rheumatoid factor, TNF-alpha, Methotrexate, Biotherapy

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common form of chronic inflammatory rheumatism. It is characterized by articular destruction caused by chronic inflammation and the synthesis of chemical mediators. Like many autoimmune diseases, it is a multifactorial affection due to environmental, genetic, immunological, psychological and endocrine factors. The diagnosis of RA is sometimes difficult and is based on the confrontation of clinical manifestations and biological tests (autoantibodies, inflammatory biology). Classification criteria have recently been revised by the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism.

The last few years have clearly revolutionized the management of RA by giving birth to a new therapeutic class: biotherapies. These new cutting-edge biological tools, based on the use of molecules or cells from living organisms, have led to the identification of very specific therapeutic targets in order to be able to act at the heart of the disease.

The RA requires regular clinical, biological and radiographic assessment because unfortunately, it is not yet possible to predict the patient's response to the treatment, This is why research needs to be further developed through genetic and epigenetic approaches so that ultimately individual treatments can be put in place for each patient, thus avoiding the succession of expensive and consequential therapies with significant deleterious effects.

## المُلخَص

**العنوان:** التهابُ المفاصلِ الرُّوماتويديّ: مستجدات التشخيص والعلاج.

**المؤلف:** حيمي ياسر

**المقررة:** الأستاذة الحمزاوي سكينه

**الكلمات الأساسية:** ضد المضاد لبيتيد السيترولين - العاملُ الرُّوماتويديّ - عاملُ نَحْر الوَرَم ألفا - مَيُوتريكسات - العلاج الحيوي.

يعتبر التهاب المفاصل الروماتويدي الأكثر ترددا من بين الروماتيزمات الالتهابية المزمنة، ويتميز بتخرب المفاصل مسبب بالتهاب مزمن مصحوب بتخليق الوسائط الكيميائية.

تتعدد العوامل المسببة، على غرار مجموعة من أمراض المناعة الذاتية، من عوامل بيئية وجينية ومناعائية ونفسية وصمّاوية. يصعب في بعض الأحيان تشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي، وينبغي على مجابهة أعراض سريرية واختبارات بيولوجية (الضد الذاتي، البيولوجية الالتهابية). لقد تمت مراجعة معايير التصنيف من لدن الكلية الأمريكية لطب الروماتزم والعصبة الأوروبية ضد الروماتزم.

أحدثت السنوات الأخيرة ثورة في تدبير التهاب المفاصل الروماتويدي، وذلك بتوليد صنف علاجي ألا وهو العلاج الحيوي. تأسست هذه الأداة البيولوجية المتقدمة على استعمال جزيئات أو خلايا مأخوذة من شخص حي، مكنت من تحديد الأهداف العلاجية الخاصة جدا، من أجل التحكم في المرض.

يتطلب التهاب المفاصل الروماتويدي تقييما سريريا وبيولوجيا وإشعاعيا منتظما، لأنه لا يمكننا للأسف تكهن استجابة المريض للعلاج، لذلك ينبغي للأبحاث أن تتعمق عن طريق مقاربات جينية و مقاربات متعلقة بالتخلُّق المُتوالي بحيث سننشئ علاجا مشخصنا لكل مريض، مما سيجنبنا تعاقب العلاجات المسببة لآثار جانبية مهمة.



*XIII. Annexes*

## Annexe 1 : Glossaire

**Schisme** : Séparation

**Synovie ou liquide synovial**: liquide clair, incolore, épais et visqueux sécrété par les membranes synoviales ayant 3 fonctions principales : Filtre, lubrifiant et amortisseur de choc.

**Citrullination** : La citrullination est une réaction enzymatique réalisée par des peptidylarginine-déiminases (PAD). Elle consiste à transformer un résidu arginine en un résidu citrulline, plus acide. Cette modification qui entraîne des changements dans la charge, le poids moléculaire peut jouer sur la conformation tri-dimensionnelle et l'immunogénicité des protéines.

**Mimétisme moléculaire** : La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Ainsi, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation de maladies auto-immunes.

**Rhizomélique** : Relatif à la racine des membres ou à leurs segments proximaux.

**Pseudo polyarthrite rhizomélique** : affection qui se caractérise par un enraidissement et des douleurs au niveau des ceintures scapulaires (épaules), et pelviennes (hanches), ainsi que du rachis surtout cervical (nuque).

**Rhumatisme palindromique** : affection clinique rare faite de crises douloureuses articulaires inflammatoires, brèves (mono oligo ou polyarticulaire) et répétitives, entrecoupées de phases de rémission.

**Syndrome de Felty** : syndrome défini par la triade: polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie et neutropénie.

**Isotype** : L'isotype d'une protéine indique la forme spécifique que peut prendre cette protéine au sein d'une même famille.

**Méthode de Farr** : technique de dosage radio-immunologique, elle utilise de l'ADN double brin marqué par un radio-isotope.

**Citrullinome** : fait référence à tout un inventaire de protéines citrullinés présents dans le liquide synovial de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

**Carbamylation** : Il s'agit d'une modification post-traductionnelle caractérisée par la fixation non enzymatique de cyanate, un dérivé réactif de l'urée, sur les groupements NH<sub>2</sub> libres des protéines, affectant plus particulièrement les résidus de lysine, transformés en homocitrulline. Les modifications post-traductionnelles conduisent dans la majorité des cas à une altération des propriétés structurales et fonctionnelles des protéines et de leurs interactions avec les cellules.

**Dextérité** : ensemble d'habiletés motrices, au niveau du membre supérieur et plus particulièrement de la main.

**Booléen** : fait référence à un type de variable à deux états : oui ou non.

**Coxibs** : c'est une forme d'AINS qui ciblent directement la COX-2, une enzyme responsable des états inflammatoires et de la douleur.

**Synoviorthèse** : il s'agit d'un traitement local par injection intra-articulaire, consistant à détruire la membrane synoviale dans un but essentiellement antalgique.

## Annexe 2 : HAQ (Health Assesment Questionnaire) version française.

### INDICE FONCTIONNEL : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<b>Habillement, soins corporels</b>				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
<b>Se lever</b>				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
<b>Les repas</b>				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
<b>La marche</b>				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
<b>Hygiène</b>				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
<b>Attraper</b>				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
<b>Préhension</b>				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?				
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
- ouvrir et fermer un robinet ?				
<b>Autres activités</b>				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?				
- monter et descendre de voiture ?				
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

### **Méthode de calcul :**

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

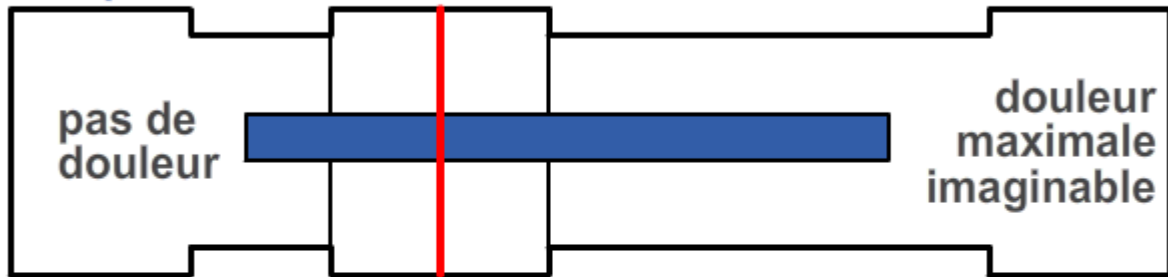
L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8 mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

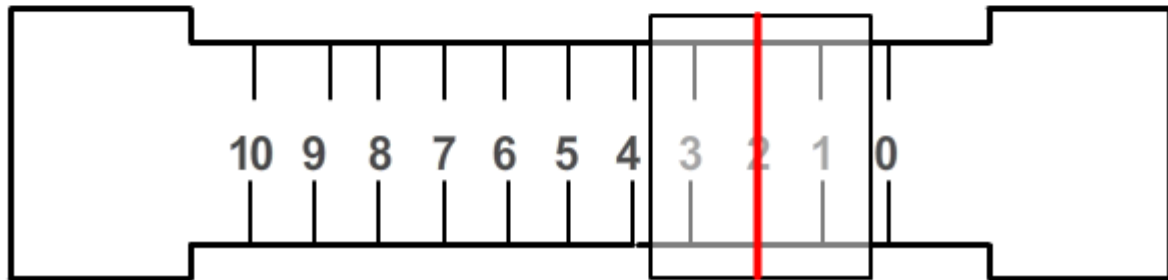
### Annexe 3 :

## EVA : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE

Face patient



Face de mesure



## **Annexe 4 : Recommandations 2014 de la société marocaine de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde(174).**

### **Principes généraux :**

1) Les patients doivent bénéficier du meilleur traitement optimal, la décision devant être débattue entre le rhumatologue et son patient averti des avantages et inconvénients.

2) Les rhumatologues sont les spécialistes qui doivent prendre en charge les patients atteints de PR.

3) La PR est une affection coûteuse. Les prix des traitements doivent être mis en balance avec les bénéfices sur le handicap fonctionnel.

### **Recommandations :**

#### **A- Le diagnostic précoce**

**R-1** Le traitement par les DMARDs doit être démarré dès que le diagnostic de PR est retenu.

#### **B- Le traitement par objectifs – Treat To Target**

**R-2** L'objectif du traitement doit viser la rémission clinique ou au minimum la faible activité chez tous les patients.

**R-3** Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

#### **C- Traitement de première ligne**

**R-4** Le MTX est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active.

**R5** En cas de contre-indications ou d'intolérance précoce au MTX, la sulfasalazine ou le léflunomide devraient être considérés comme une alternative thérapeutique de première ligne.

**R6** Chez les patients naïfs de traitements de fond, indépendamment de la prise des corticoïdes, des csDMARDs en monothérapie ou en association doivent être utilisés.

**R7** Les corticoïdes à faibles doses peuvent être considérés comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale (en combinaison avec un ou plusieurs csDMARDs) pour une durée maximale de 6 mois, mais ils doivent être arrêtés le plus tôt possible.

#### **D- Traitement de seconde ligne**

**R8** Si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint avec le premier traitement de fond, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, un changement de csDMARDs devrait être envisagé. Lorsque les facteurs de mauvais pronostic sont présents, un bDMARDs doit être envisagé.

**R9** Les patients qui n'ont pas répondu de manière suffisante au MTX ou à d'autres csDMARDs, avec ou sans corticoïdes, les bDMARDs (rituximab, anti-TNF, abatacept ou tocilizumab) doivent être entrepris avec le MTX. Le choix se fera sur les modalités de remboursement, les comorbidités et le choix des patients.

**R10** En cas d'échec d'un premier bDMARDs, les patients peuvent être traités avec un autre bDMARDs. S'il s'agit d'un échec à un premier anti-TNF, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un autre bDMARDs ayant un autre mode d'action.

**R11** Le Tofacitinib peut être utilisé après échec par un bDMARDs.

#### **E- Gestion de la rémission sous traitement**

**R12** En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes, on peut envisager de réduire progressivement puis d'arrêter les bDMARDs, en particulier s'ils sont combinés avec les csDMARDs.

**R13** En cas de rémission persistante prolongée, il est désormais précisé que la diminution prudente des csDMARDs peut être considérée. Cette décision doit être partagée avec le patient.

#### **F- Gestion globale de la PR**

**R14** Lors des ajustements thérapeutiques, outre l'activité de la maladie, d'autres paramètres doivent être pris en considération comme la progression structurale, les comorbidités et la tolérance des traitements.

## Annexe 5 : Recommandations d'utilisation des anti-TNF(64).

Tableau 1 : indications des anti-TNFalpha dans la PR

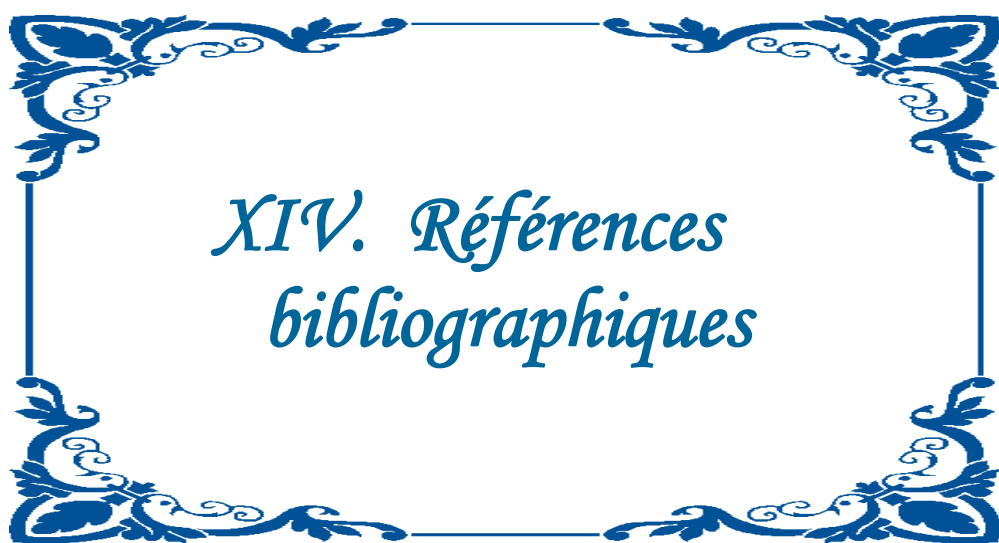
<b>Diagnostic de la PR</b>	<p><b>PR certaine :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– répondant aux critères de l'ACR 1987</li> <li>– diagnostiquée par un médecin spécialiste ayant une expertise dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde</li> </ul>
<b>Activité inflammatoire et sévérité structurale de la PR</b>	<p><b>PR active ou évolutive sur le plan structural :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>activité inflammatoire</b>, persistante depuis au moins un mois, définie par : DAS 28 &gt; 5,1 ou DAS 28 &gt; 3,2 avec une corticodépendance et signes objectifs d'inflammation, cliniques (synovites) ou biologiques (VS ou CRP)</li> <li>– <b>évolutivité structurale</b>, définie par l'apparition et/ou l'aggravation des lésions sur 2 examens radiographiques successifs</li> </ul>
<b>Traitements antérieurs de la PR</b>	<p><b>PR en échec du méthotrexate (MTX), pris pendant au moins 3 mois à dose optimale tolérée (0,3 mg/kg/sem. sans dépasser 25 mg/sem.)</b></p> <p>En cas d'intolérance ou de contre-indication au MTX, d'échec à un autre traitement de fond ayant une efficacité structurale (léflunomide ou sulfasalazine), maintenu(s) pendant au moins 3 mois à dose optimale tolérée (léflunomide 20 mg/j, sulfasalazine 40 mg/kg/j) <b>Exceptionnellement, PR vierge de traitement de fond ayant une atteinte structurale précoce et sévère</b></p>
<b>Co morbidités à rechercher</b>	<p><b>Contre-indications absolues ou relatives :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>infections aiguës ou chroniques</b>, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier la tuberculose, le VIH et l'infection chronique par le VHB)</li> <li>• <b>situation à haut risque d'infection :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ulcère cutané</li> <li>– antécédent de tuberculose non traitée</li> <li>– sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois</li> <li>– cathétérisme urinaire à demeure</li> </ul> </li> <li>• <b>néoplasie ou hémopathie</b>, sauf carcinomes basocellulaires et des cancers traités depuis plus de 5 ans et considérés comme guéris</li> <li>• <b>lésion précancéreuse</b> (polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, gammopathie monoclonale, myélodysplasie) en l'absence de l'avis d'un oncologue ou d'un hématologue</li> <li>• <b>maladie démyélinisante</b></li> <li>• <b>insuffisance cardiaque sévère</b></li> <li>• <b>grossesse ou allaitement</b></li> </ul>

**Tableau 2 : Tableau synthétique des recommandations : initiation des anti-TNFalpha dans la PR.**

<b>Bilan pré-thérapeutique</b>	<p><b>Examens complémentaires à demander</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémogramme</li> <li>• Électrophorèse des protides sériques</li> <li>• Transaminases</li> <li>• Sérologie des hépatites B et C ; sérologie VIH (après accord patient)</li> <li>• Ac antinucléaires ; si significativement positifs, Ac anti-ADN natifs</li> <li>• Radiographie de thorax</li> <li>• Intradermoréaction à la tuberculine (5 unités)</li> <li>• Contrôle et mise à jour des vaccinations</li> </ul>
<b>Choix de la molécule</b>	<p><b>Il n’y a pas de hiérarchie des molécules fondée sur l’efficacité Le choix se fera sur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les caractéristiques du patient et sa préférence</li> <li>– les modalités de prescription et de délivrance</li> <li>– les données de tolérance disponibles</li> </ul>
<b>Traitement associé</b>	<p><b>L’association au méthotrexate (MTX) est recommandée, quel que soit l’anti-TNFα</b></p> <p>En cas d’impossibilité d’utilisation du MTX, il est recommandé de recourir à un autre traitement de fond en association avec l’adalimumab et l’infliximab</p>
<b>Surveillance</b>	<p><b>Le suivi des patients – surveillance de l’efficacité des traitements et de l’apparition d’éventuels effets indésirables – doit comprendre :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>cliniquement</b> : le recueil des éléments nécessaires au calcul du DAS 28</li> <li>– <b>biologiquement</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• une VS, une CRP, un hémogramme, des transaminases,</li> <li>• les paramètres de surveillance du traitement conventionnel associé</li> </ul> </li> <li>– <b>radiologiquement</b> : des radiographies des mains et poignets de face, des radiographies des pieds de face, des radiographies des articulations symptomatiques</li> </ul> <p><b>La surveillance clinique et biologique se fera :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– lors des perfusions : infliximab</li> <li>– à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois : étanercept, adalimumab</li> </ul> <p><b>La surveillance radiographique</b> sera annuelle, voire plus espacée si la PR est ancienne</p>

**Tableau 3 : Tableau synthétique des recommandations : adaptation des anti-TNFalpha dans la PR.**

<b>Objectif thérapeutique</b>	<p><b>L'objectif thérapeutique est la réponse EULAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– DAS 28 &lt; 3,2</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– DAS 28 &lt; 5,1 et une baisse d'au moins 1,2 point du DAS 28</li> </ul> <p>En cas de non-réponse EULAR à 12 semaines, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique</p> <p><b>La progression structurale doit également faire envisager une modification de la stratégie thérapeutique</b></p>
<b>En cas de non-réponse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Si l'anti-TNF est utilisé en monothérapie</b>, il est recommandé de considérer la réintroduction d'un traitement de fond conventionnel, en privilégiant le méthotrexate à dose optimale tolérée, même en cas d'échec préalable</li> <li>– <b>Si l'anti-TNF est utilisé en association</b>, une modification de la fréquence d'injection (pour l'infliximab ou l'adalimumab) ou des doses d'anti-TNFα (pour l'infliximab) peut être envisagée</li> <li>– <b>Le remplacement d'un anti-TNFα par un autre anti-TNFα est possible</b></li> </ul>
<b>En cas d'intolérance</b>	<p><b>La reprise ou le changement d'anti-TNFα doivent être discutés en fonction de la nature de l'effet indésirable</b></p>
<b>En cas de rémission</b>	<p><b>En cas de rémission clinique et biologique</b>, il est recommandé d'envisager une réduction, voire un arrêt, du traitement AINS et de la corticothérapie</p> <p><b>En cas de rémission prolongée</b>, il est possible d'envisager une réduction de l'anti-TNFα ou du traitement de fond conventionnel associé (MTX ou autre)</p>



*XIV. Références  
bibliographiques*

- [1] Baclé M. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. 2012.
- [2] Rhumatologie SFD. Qu'est ce que la rhumatologie ? . 2012.
- [3] Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. John Libbey Eurotext, Montrouge. 2003.
- [4] Combe B, Lukas S, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: épidémiologie, clinique et diagnostic. EMC - Appareil locomoteur. 2015;10:3.
- [5] Les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde. MediPedia L'Encyclopédie des maladies. 2014.
- [6] Henry J, Roulot E, Gaujoux-Viala C. The rheumatoid hand. Presse medicale (Paris, France : 1983). 2013;42(12):1607-15.
- [7] El Bakkouri J, Fellah H. The immunological markers of rheumatoid arthritis. Rev Mar Rhum 2014: 3-9.
- [8] Goldblatt F, Isenberg DA. New therapies for rheumatoid arthritis. Clinical and experimental immunology. 2005;140(2):195-204.
- [9] Hendi R. Evaluation a long terme d'une démarche éducative de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde 2015.

- [10] Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatologia clinica*. 2013;9(2):106-12.
- [11] Trouw LA, Mahler M. Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Auto immun Rev*. 2012 Dec:318-22.
- [12] Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2004;350(21):2167-79.
- [13] Bernasconia L, Schneiderb S, Haslerb P, Andreas RH. Anti-CCP: specific test for rheumatoid arthritis. 2009;9(40):711.
- [14] Landré-Beauvais AJ. In: *maladies SoTdsd*, editor.
- [15] Lamboley C. *La polyarthrite rhumatoïde a deux cents ans*.
- [16] Vinay R, Vivek B. *Sir Alfred Baring Garrod. Pioneers in Rheumatology*. 2014;Research Department, P. D. Hinduja National Hospital and MRC, Mahim, Mumbai.
- [17] Charlier P. *Ce que nous enseigne l'ancien monde à propos de la polyarthrite rhumatoïde*. . *Polyarthrite infos*. 2005.
- [18] Guiraud G. *Histoire de la polyarthrite rhumatoïde Le rhumatologue*. 2010 73:14-5.

- [19] Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006;36(3):182-8.
- [20] Rkain H, Allali F, Jroundi I, Hajjaj-Hassouni N. Socioeconomic impact of rheumatoid arthritis in Morocco. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2006;73(3):278-83.
- [21] Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(3):130-6.
- [22] Drosos AA. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2004;3 Suppl 1:S20-2.
- [23] Rat AC, El Adssi H. Épidémiologie des maladies rhumatismales. *EMC - Appareil locomoteur*. 2013;8(2) 1-15.
- [24] Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(3):229.
- [25] Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(10):1309-13.
- [26] Gerhard W. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : Stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert*. 2014.

- [27] Santé HAd. Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale . synthèse des recommandations. Haute Autorité de Santé. 2007;p.2-9.
- [28] Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, Mounach A, Bezza A, El Maghraoui A. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. Rev Mar Rhum 2012;19:6-9.
- [29] Rantapaa-Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2003;48(10):2741-9.
- [30] Brink M, Hansson M, Mathsson L, Jakobsson PJ, Holmdahl R, Hallmans G, et al. Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2013;65(4):899-910.
- [31] Benza D, Heijnenb I. Anticorps anti-peptides/protéines citrulliné(e)s (ACPA) dans la polyarthrite rhumatoïde. 2012;12:392–3.
- [32] Morel J. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. 2014;Elsevier Masson:3.
- [33] Leech M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis. Immunology and cell biology. 2001;79(4):395-9.

- [34] Wilder RL. Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1996;44:10-2.
- [35] Masi AT, Aldag JC, Chatterton RT, Adams RF, Kitabchi AE. Adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal rheumatoid arthritis: a significant correlate or precursor to onset? *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2000;59 Suppl 2:ii/54-61.
- [36] Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2006;35(3):169-74.
- [37] Auger I, Roudier J. A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK. Implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(8):1818-22.
- [38] Sany J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. 1999.
- [39] Charpin C. *Nouveaux auto-anticorps dans la polyarthrite rhumatoïde*: Université d'Aix-Marseille; 2011.
- [40] Combe B. *La polyarthrite rhumatoïde* [cited 2017]. Available from: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap\\_14.PDF](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_14.PDF).
- [41] Burmester G FE, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(2):77-88.

- [42] Ospelt C, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Synovial activation in rheumatoid arthritis. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2004;9:2323-34.
- [43] Sahbi Ben Kilani M. *Analyses des Variations de Nombre de Copies de gènes candidats dans la Polyarthrite Rhumatoïde: l'Université d'Evry Val d'Essonne*; 2014.
- [44] Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *The New England journal of medicine*. 2003;349(20):1907-15.
- [45] Van Boekel MA, Vossenaar ER, Van den Hoogen FH, Van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis research*. 2002;4(2):87-93.
- [46] Mariette X. Pathophysiological advances underlying the biotherapeutic revolution in inflammatory rheumatism. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 2012;196(7):1261-76; discussion 76-8.
- [47] De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(8):2029-33.
- [48] Morel J. *immunopathologie de la polyarthrite rhumatoide*. Masson E, editor 2014. 5 p.

- [49] Audo R, Combe B, Hahne M, Morel J. The two directions of TNF-related apoptosis-inducing ligand in rheumatoid arthritis. 2013;63(2):81-90.
- [50] Masek F. La polyarthrite rhumatoïde et sa prise en charge médicamenteuse : l'essor des biothérapies: Université de Nantes , Faculté de pharmacie; 2004.
- [51] Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, Mounach A, Bezza A, El Maghraoui A. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. Rev Mar Rhum 2012;19:6-9. 2012.
- [52] Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):Cd007277.
- [53] Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. Nature reviews Rheumatology. 2012;8(11):656-64.
- [54] Yeo L, Toellner KM, Salmon M, Filer A, Buckley CD, Raza K, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2011;70(11):2022-8.
- [55] Walsh NC, Gravallesse EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. Immunological reviews. 2010;233(1):301-12.

- [56] Lefevre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nature medicine*. 2009;15(12):1414-20.
- [57] Sabeh F, Fox D, Weiss SJ. Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2010;184(11):6396-406.
- [58] Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity reviews*. 2011;11(2):123-31.
- [59] Guillemin F, Suurmeijer T, Krol B, Bombardier C, Briancon S, Doeglas D, et al. Functional disability in early rheumatoid arthritis: description and risk factors. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(6):1051-5.
- [60] Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999;38(11):1138-41.
- [61] Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnat MC, Sibilia J, Eliaou JF, et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2344-9.

- [62] Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(7):2072-81.
- [63] Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : Clinique et diagnostic. *Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques* [Internet]. 2009.
- [64] Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loet X, Goupille P, Guillemin F, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2007;74(6):627-37.
- [65] Combe B. Polyarthrite rhumatoïde : Clinique et diagnostic. *Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques*. 2009.
- [66] SAS EM, editor. *Arthrite rhumatoïde de l'articulation glénohumérale*. 2012.
- [67] Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(3):573-86.
- [68] Laredo J-D, Morvan G, editors. *Imagerie ostéo-articulaire* 2002.

- [69] Younes M, Hachfi H, Belghali S, Ben Hammouda SK, S. , Zrour S, Bejia I, et al. Contribution of dynamic radiographs in atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *La Tunisie medicale*. 2014;92(7):467-73.
- [70] Menkès CJ, Allanore Y, Giraudet J, Le Quintrec S, Hilliquin P, Judet H, et al. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Consulter prescrire Masson, Paris. 2004.
- [71] Musset L, Ghillani-Dalbin P. Diagnostic and predictive value of laboratory testing in rheumatoid arthritis 2013.
- [72] De Brandt E. Polyarthrite rhumatoïde: étiologie , diagnostic, évolution, principe de traitement. *La revue du praticien* 1999;49:2019-28.
- [73] Masson C. *DES-DIS d'immunologie*. 2001.
- [74] Revillard M. *Immunologie 4e édition De Boeck université* , p25. 2001.
- [75] Revillard A. *Immunologie 4e édition. De Boeck université* 2001;p257.
- [76] Clot J, Pasquali J. *Les facteurs rhumatoïdes : méthodes de détection et interprétation*. 1999.
- [77] Vittecoq O, De Brandt M, Achulla E, Le Loët X. Les facteurs rhumatoïdes sont-ils utiles au diagnostic nosologique d'un rhumatisme inflammatoire évoluant depuis moins de 12 mois en l'absence de signes cliniques d'orientation ? *Revue du rhumatisme* 2002; 69:135-8.

- [78] Fabien N, Goetz J, Sordet C, Humbel RL, Sibilia J. New autoantibodies in rheumatoid arthritis: anti-citrullinated protein or peptide autoantibodies and the others. *Presse medicale* (Paris, France : 1983). 2008;37(12):1756-66.
- [79] Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I, Petit-Teixeira E, Clavel C, Nogueira L, et al. Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2004;71(6):493-502.
- [80] Nicaise-Rolland P, Delaunay C, Meyer O, Labarre C. Les anticorps anti-peptide cycliques citrullinés : intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde. 2003.
- [81] Terrier B, Degand N, Guilpain P, Servettaz A, Guillevin L, Mouthon L. Alpha-enolase: a target of antibodies in infectious and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2007;6(3):176-82.
- [82] Iwaki-Egawa S, Matsuno H, Yudoh K, Nakazawa F, Miyazaki K, Ochiai A, et al. High diagnostic value of anticalpastatin autoantibodies in rheumatoid arthritis detected by ELISA using human erythrocyte calpastatin as antigen. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(1):17-22.
- [83] Van Beers JJ, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J, Oosterink E, Bozic B, Pruijn GJ. The rheumatoid arthritis synovial fluid citrullinome reveals novel citrullinated epitopes in apolipoprotein E, myeloid nuclear differentiation antigen, and beta-actin. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(1):69-80.

- [84] Shi J, Knevel R, Suwannalai P, Van der Linden MP, Janssen GM, Van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(42):17372-7.
- [85] Combe B, Eliaou JF, Daures JP, Meyer O, Clot J, Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparative study of two subsets of patients according to severity of articular damage. *British journal of rheumatology*. 1995;34(6):529-34.
- [86] Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(1):34-45.
- [87] Gossec L, Fautrel B, Pham T, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2005;72(3):229-34.
- [88] Badot V. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Revue medicale de Bruxelles*. 2014 Sep:215-22.

- [89] Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, Jones PW, Dawes PT. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(10):1808-13.
- [90] Sibilia J. Polyarthrite rhumatoïde. 2011. Université Médicale Virtuelle Francophone.
- [91] Zaghouani H, Berrich A, Zeglaoui H, Rzigua T, Majdoub S, Sridi S, et al. Atlas d'imagerie des atteintes de la polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies standards 2011.
- [92] Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan P, Terslev L, Hensor EM, Freeston JE, et al. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(5):897-903.
- [93] Etchepare F, Gandjbakhch F. Nouvelles imageries de la PR échographie et IRM: critères et interprétation. *Revue du rhum monographe*. 2010:36-42.
- [94] Bezza A, Ghozlani I, Rezqi A, Achemlal L, Mounach A, El Maghraoui A. Diagnosis of recent-onset arthritis rheumatoid. *Rev Mar Rhum*. 2012:3-10.
- [95] Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, G. PC. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2004;8(4):269-85.

- [96] 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. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(6):743-8.
- [97] Morvan G. Imagerie du rachis cervical : Exploration tomodensitométrique normale. *Radiodiagnostic-Squelette normal-Neuroradiologie-Appareil locomoteur* 2005;30-550-A-60.
- [98] McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(7):1814-27.
- [99] Cyteval C. [MR imaging of the hands in rheumatoid arthritis]. *Journal de radiologie*. 2010;91(1 Pt 2):111-9.
- [100] van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(3):274-9.
- [101] Combe B. Faut-il traiter de façon agressive une polyarthrite débutante ? *Rev Rhum*. 2004.

- [102] Aletaha D, Eberl G, Nell VP, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(7):630-4.
- [103] Cornec D, Varache S, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2012;79(6):581-5.
- [104] Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(11):2485-91.
- [105] Liao KP, Batra KL, Chibnik L, Schur PH, Costenbader KH. Anti-cyclic citrullinated peptide revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(11):1557-61.
- [106] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.

- [107] Saraux A, Tobon G, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V. Classification and/or prediction criteria in rheumatoid arthritis. *Revue du rhumatisme monographies* 2010.
- [108] Fautrel B, Rincheval N, Combe B, Dougados M, , editors. Degré de concordance des critères de classification de l'ACR 1987 et ACR/EULAR 2010 : une analyse à partir des données de la cohorte ESPOIR. 23ème congrès Français de rhumatologie 2010 2010.
- [109] van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(3):579-81.
- [110] Bouaddi I, El Badri D, Hassani A, Bahouque H, Rkain H, Allali F, et al. Evaluation criteria in rheumatoid arthritis. *Rev Mar Rhum*. 2012;19(Service de Rhumatologie B, Hôpital El Ayachi, CHU Rabat-Salé):19-23.
- [111] Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003;42(2):244-57.
- [112] Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(4):R796-806.

- [113] Welsing PM, Landewe RB, van Riel PL, Boers M, van Gestel AM, van der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(7):2082-93.
- [114] Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis and rheumatism*. 1985;28(12):1326-35.
- [115] Van Der Heijde D, Simon L, Smolen J. How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum*. 2002;47:215-8.
- [116] Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1987;16(6):395-401.
- [117] Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1980;23(2):137-45.
- [118] Puéchal X. Quelle rémission dans la polyarthrite rhumatoïde ? *Revue du rhumatisme*. 2008:377-81.
- [119] Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(9):2625-36.

- [120] Smolen JS, Aletaha D. What should be our treatment goal in rheumatoid arthritis today? *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(6 Suppl 43):S-7-13.
- [121] Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1981;24(10):1308-15.
- [122] Pham T, Gossec L, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2005;72(3):222-8.
- [123] Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Immunologie Clinique : De la théorie à la pratique, avec cas cliniques*. . De Boeck university , Bruxelles. 2004.
- [124] Kehlet H, Werner MU. [Role of paracetamol in the acute pain management]. *Drugs*. 2003;63 Spec No 2:15-22.
- [125] Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*. 2004;112(3):372-80.
- [126] Bannwarth B. [Antalgic, pharmacologic and non-pharmacologic treatments]. *La Revue du praticien*. 2003;53(16):1819-26.

- [127] Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques. . EMC - Appareil locomoteur. 2016;11(Article 14-220-A-20):1-23.
- [128] Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1010-4.
- [129] Mouterde G, Dernis E, Ruysse-Witrand A, Claudepierre P, Schaeffer T, Cantagrel A, et al. Indications of glucocorticoids in early arthritis and rheumatoid arthritis: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2010;77(6):597-603.
- [130] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.
- [131] Kahn MF, Bardin T, Meyer O, Orcel P. Cortisonothérapie et polyarthrite rhumatoïde. *L'actualité rhumatologique*. 2007(Elsevier Masson,Paris).

- [132] Del Rincon I. Atherothrombotic comorbidity in the rheumatic diseases. The evidence becomes clearer. What should clinicians do? *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(10):1284-6.
- [133] Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(2):415-21.
- [134] Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewe R, Buch MH, Smolen JS, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):510-5.
- [135] Mounach A, Ghozlan I, Rezqi A, El Maghraoui A. Symptomatic and disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rev Mar Rhum* 2012:4-7.
- [136] Visser K, Van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis : a systematic review of the litterature. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009.
- [137] Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Rev Rhum*. 2002:72-83.
- [138] Bardin T, Orcel P. *Traité de thérapeutique rhumatologique*. 2011.

- [139] Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC - Appareil locomoteur. 2006; 14-220-A-20.
- [140] Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, van de Putte LB, Larsen A, Kvien TK, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(10):913-23.
- [141] Jaimes-Hernandez J, Melendez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, Aranda-Pereira P, Castaneda-Hernandez G. Efficacy of leflunomide 100mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial. *Reumatologia clinica*. 2012;8(5):243-9.
- [142] Smolen JS, Emery P, Kalden JR, Van Riel PL, Dougados M, Strand CV, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2004;71:13-20.
- [143] Kalden JR, Antoni C, Alvaro-Gracia JM, Combe B, Emery P, Kremer JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(8):1620-31.
- [144] MacKenzie AH, Scherbel AC. Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. *Antirheumatic drugs*. 1983;623(Huskisson ED, editor):45.

- [145] Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Annual review of medicine. 2000;51:207-29.
- [146] Roberts L, McColl GJ. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. Internal medicine journal. 2004;34(12):687-93.
- [147] Varoquier C, Harifi G, Chatelus E, Sordet C, Chiffot H, Gottenberg JE, et al. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2011 : stratégie et utilité des nouveaux biomédicaments. 2011;17 ((1) ):41-50.
- [148] Santé HAd. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : Humira. 2007.
- [149] Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. The New England journal of medicine. 2000;343(22):1594-602.
- [150] Maini RN, Taylor PC, Paleolog E, Charles P, Ballara S, Brennan FM, et al. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1999;58 Suppl 1:I56-60.
- [151] Santé HAd. Polyarthrite rhumatoïde :Biothérapies. 2010.

- [152] Burmester GR, Matucci-Cerinic M, Mariette X, Navarro-Blasco F, Kary S, Unnebrink K, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 5 years of therapy in a phase 3b and subsequent postmarketing observational study. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1):R24.
- [153] Santé HAd. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : Simponi. 2012.
- [154] Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):789-96.
- [155] Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9685):210-21.
- [156] Santé HAd. Commission de la Transparence : ENBREL. 2013.
- [157] Combe B. Update on the use of etanercept across a spectrum of rheumatoid disorders. *Biologics : targets & therapy*. 2008;2(2):165-73.
- [158] Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(5):Cd004525.

- [159] Kaushik VV, Moots RJ. CDP-870 (certolizumab) in rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy*. 2005;5(4):601-6.
- [160] Santé HAd. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : CIMZIA. 2014.
- [161] Keystone EC, Ware CF. Tumor necrosis factor and anti-tumor necrosis factor therapies. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2010;85:27-39.
- [162] Fleischmann R, Stern R, Iqbal I. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy*. 2004;4(8):1333-44.
- [163] Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(6):1118-25.
- [164] El Maghraoui A, Ghozlani I. Tocilizumab: a new treatment of rheumatoid arthritis. In: *Service de Rhumatologie HMdIMV, Rabat – Maroc 2012*, editor. 2012.
- [165] Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(7):Cd008331.
- [166] Santé HAd. Commission De La Transparence : Tocilizimab. 2015.

- [167] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(10):2968-80.
- [168] Santé HAd. Commission de la Transparence : Abatacept. 2013.
- [169] Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(8):1096-103.
- [170] El Maghraoui A, Ghozlan I. Rituximab : an effective biotherapy in rheumatoid arthritis. *Rev Mar Rhum* 2012.
- [171] Santé HAd. Commission de la Transparence : Rituximab. 2015.
- [172] Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(5):1390-400.

- [173] Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology international*. 2011;31(11):1493-9.
- [174] Niamane R, Bahiri R, El Bouchti I, Harzy T, Hmamouchi I, Ichchou L, et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour du référentiel de 2011. *Rev Mar Rhum*. 2014.
- [175] Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(6):508-19.
- [176] Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9865):451-60.
- [177] Conaghan PG, Ostergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, Van Der Heijde D. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naive, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. 2016;75(6):1024-33.

- [178] Morel J, Combe B. Rheumatoid arthritis. *La Revue du praticien*. 2006;553–62.
- [179] Combe B, Sany C. Quelle éducation pour quelle polyarthrite rhumatoïde? . *Polyarthrite rhumatoïde, traitements locaux et réadaptation*: Masson , Paris; 1986. p. 250-3.
- [180] Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(4):287-97.
- [181] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):631-7.
- [182] Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(5):625-39.
- [183] Morel J, Loeuille D. Polyarthrite rhumatoïde : pathogénie, clinique et imagerie *La Lettre du Rhumatologue • No378*. 2012.

- [184] Muller-Ladner U, Pap T, Gay RE, Neidhart M, Gay S. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2005;1(2):102-10.
- [185] Turek-Plewa J, Jagodzinski PP. The role of mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. *Cellular & molecular biology letters*. 2005;10(4):631-47.
- [186] Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases. *Biochimica et biophysica acta*. 2007;1775(1):138-62.
- [187] Karouzakis E, Gay RE, Michel BA, Gay S, Neidhart M. DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(12):3613-22.
- [188] Schmelz K, Sattler N, Wagner M, Lubbert M, Dorken B, Tamm I. Induction of gene expression by 5-Aza-2'-deoxycytidine in acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) but not epithelial cells by DNA-methylation-dependent and -independent mechanisms. *Leukemia*. 2005;19(1):103-11.

# *Serment d'Hippocrate*

**Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.**

- **Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.**
- **Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.**
- **Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.**
- **Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.**
- **Les médecins seront mes frères.**
- **Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.**
- **Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

## التهاب المفاصل الروماتويدي: مستجدات التشخيص والعلاج

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

السيد: ياسر حمي

المزاد في: 04 يونيو 1991 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الضد المضاد لبيتيد السيترولين – العامل الروماتويدي – عامل نخر الورم ألفا –  
ميتوتريكسات – العلاج الحيوي.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: أحمد كاوزي
مشرف	أستاذ في طب الأطفال السيدة: سكيينة الحمزاوي
أعضاء	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة السيدة: مريم الشادلي
	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة السيدة: نزهة السعودي
	أستاذة في علم الدم البيولوجي السيد: ياسين سخسوخ
ضيف شرف	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد: عبد الحميد ازرارة أستاذ في علم المناعة