



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 193

Les comorbidités au cours de la polyarthrite rhumatoïde

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/06/2018

PAR

Mlle. **Nezha EL BOUHI**

Née Le 14 Juillet 1990 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Polyarthrite rhumatoïde – Comorbidités – Maladies cardiovasculaires –
Infections– Ostéoporose

JURY

Mr.	A. KHATOURI Professeur de Cardiologie	PRESIDENT
Mr.	R. NIAMANE Professeur de Rhumatologie	RAPPORTEUR
Mme.	N.TASSI Professeur de Maladies Infectieuses	} JUGES
Mme.	A. BELKHOU Professeur agrégée de Rhumatologie	

بِسْمِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ
أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ أَدْخِلْنِي
بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A

ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale

BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie

BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018



Je dédie cette thèse à ...

TOUT D'ABORD à ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience
d'accomplir ce modeste travail.*

Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin,

Je lui dois ce que je suis devenue.

Louange et remerciement pour sa clémence et sa miséricorde.

Dédicace à la plus belle des mères : la Mienne

- Madame KELTOUMA AMDKIK-

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le
degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi car rien au monde ne
vaut les efforts que tu as fournis jour et nuit pour mon éducation et mon
bien être. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour son enfant .Tu es
ma mère, mon amie et mon modèle. Ce travail est le fruit des sacrifices
que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. En ce jour
mémorable pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma
grande reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu, le tout
puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

A mon très cher père Mr. JAMAA EL BOUHI-

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mon cher petit frère ISMAIL-

Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux

A mes chères sœurs HAFSA et RADIA et leurs petites familles -

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser vos vœux les plus chers.

A mon cher grand frère CHIHAB-

Merci pour ton amitié pour ton soutien et tendresse.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes chers cousins OMAR et FAISAL-

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A la famille AJEDIG-

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon cher professeur HICHLAM AJANA-

Merci pour vos encouragements, pour votre soutien, pour avoir rendu les maths faciles et amusants. Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond

À mes Chères amies ET collègues : SOUMIA, MALIKA, KELTOUM, NAJWA, GHITA, IMANE, NADIA, SAKINA, SAADIA, KAOUTAR

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A LA MEMOIRE DE NOS DEFUNTS COLLEGUES

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ A L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL, À TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER



REMERCIEMENTS



*A notre maître et rapporteur de thèse,
Monsieur RADOUANE NIAMANE,
Chef du service de Rhumatologie (HMA)*

J'ai eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'ont énormément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et mon profond respect.

*A notre maître et président du jury,
Monsieur. ALI KATOURI,
Chef du service de Cardiologie (HMA),*

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.

A notre maître et juge de thèse,

Madame NOURA TASSI,

Chef du service de Maladies infectieuses (CHU MED VI)

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect

A notre Maître et juge de thèse,

Madame AHLAM BELKHOU,

Professeuse agrégée de Rhumatologie (CHU MED VI)

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. La qualité de votre enseignement et votre sens intellectuel font de vous un maître exemplaire. Je vous remercie et vous prie d'accepter l'assurance de mon profond respect.

A tout le personnel médical et paramédical du service de Rhumatologie

HMA.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

AAP	: Antiagrégant plaquettaire
ATCD	: Antécédents
ACPA	: Anticorps anti-peptides citrullinés
ACR	: American College of Rheumatology
AFSSAPS	: Agence Française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AOMI	: Artériopathies des membres inférieurs
APS	: Antipaludéens de synthèse
DMARDs	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
bDMARDs	: biological DMARDs
bsDMARDs	: biosimilar DMARDs
csDMARDs	: conventional synthetic DMARDs
CRP	: c – reactive protein.
DAS28	: Disease Activity Score
DDB	: Dilatation des branches
DM	: Dérouillage matinale
EULAR	: European League Against Rheumatism
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
FR	: Facteur rhumatoïde
FRAX	: Fracture risk assessment tool
GC	: Glucocorticoïdes
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HP	: Hélicobacter Pylori
HTA	: Hypertension artérielle.
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire

HTP	: Hypertension portale
HVB	: Virus de l'hépatite B
HVC	: Virus de l'hépatite C
HZV	: Herpes Zona Virus
IAo	: Insuffisance aortique
IL	: Interleukine
IM	: Insuffisance mitrale
IR	: Insulinorésistance
IT	: Insuffisance tricuspide
LAA	: Luxation atloïdo-axoïdienne
LEF	: Leflunomide
MCV	: Maladies cardiovasculaires
MCP	: Articulations métacarpophalangiennes
MTP	: Articulations métatarsophalangiennes
MTX	: Méthotrexate
NAD	: Nombre d'articulations douloureuses
NAG	: Nombre d'articulations gonflées
ODM	: Ostéodensitométrie
OP	: Ostéoporose
ORALE	: Outcome of Rheumatoid Arthritis Longitudinal Evaluation
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.
RN	: Réveil nocturne
RTX	: Rituximab
SAHS	: San Antonio Heart Study
SLZ	: Salazopyrine
UGD	: Ulcère gastroduodéal
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VS	: Vitesse de sédimentation



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Type et lieu d'étude.....	4
II. Période de l'étude.....	4
III. Population étudiée.....	4
IV. Considérations éthiques.....	4
V. Méthodes.....	4
1. Les données démographiques.....	4
2. Les caractéristiques cliniques de la polyarthrite rhumatoïde (PR).....	5
3. Les caractéristiques paracliniques de la PR.....	6
4. Les caractéristiques thérapeutiques.....	6
5. Les comorbidités.....	6
6. La prise en charge des comorbidités.....	7
7. Analyse des données.....	7
RÉSULTATS	8
I. Etude descriptive.....	9
1. Données démographiques.....	9
2. Les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR).....	10
3. Evaluation globale de la polyarthrite rhumatoïde (PR).....	14
4. Les thérapeutiques.....	18
5. Evaluation des comorbidités.....	21
6. Evaluation de la prise en charge de ces comorbidités.....	26
DISCUSSION	28
I. GENERALITES SUR LA PR.....	29
1. Epidémiologie.....	29
2. Clinique et diagnostic.....	30
3. Examens complémentaires.....	35
4. Evaluation de l'activité de la PR.....	37
5. Facteurs pronostiques.....	38
6. Traitement et stratégie thérapeutique.....	39
7. Mortalité.....	43
II. COMORBIDITES.....	43
1. PR et risque cardiovasculaire.....	44
2. PR et risque infectieux.....	50
3. PR et ostéoporose (OP).....	65
4. PR et autres comorbidités.....	69
CONCLUSION	71
RECOMMANDATIONS	73

ANNEXES	75
RÉSUMÉS	86
BIBLIOGRAPHIE	93



INTRODUCTION



La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, avec une prévalence moyenne de 0,5 à 1 % dans les pays développés [1], et de 0,3 à 0,5 % dans les pays en voie de développement [2]. Elle est caractérisée par une évolution destructrice des articulations entraînant des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles.

Les comorbidités sont des affections associées à la PR. Les mécanismes de ces associations peuvent être liés à la PR elle-même, aux effets des traitements utilisés pour l'améliorer, ou bien l'apanage d'une coïncidence [1,8].

Les données provenant de plusieurs études menées en Amérique du Nord, en Europe et en Australie avaient montré une forte prévalence des comorbidités chez les patients présentant une PR [1,5-11]. Cependant, l'information sur les comorbidités chez les patients atteints de PR a été moins explorée dans les pays en voie de développement.

Les comorbidités les plus fréquentes observées dans la PR comportent les maladies cardiovasculaires, les cancers, les infections bactériennes, l'anémie chronique, l'ulcère gastroduodéal, la cataracte, l'ostéoporose et la dépression [1,3-10].

Les comorbidités entraînent non seulement une aggravation de la maladie, mais aussi une augmentation de la mortalité et des coûts [8,11].

La prise en charge des comorbidités associées à la PR sont maintenant reconnus comme un problème majeur comme dans toute maladie chronique.

La recherche et la prise en charge de ces comorbidités vise à préserver voire améliorer la qualité de vie du patient et son espérance de vie ainsi pouvoir limiter les conséquences psychosociales.

Notre étude a pour objectif d'étudier la prévalence et le type des comorbidités ainsi que leur prise en charge chez des patients Marocains atteints de PR suivis au service de rhumatologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.



PATIENS
&
MÉTHODES



I. Type et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive de type transversale, réalisée au service de rhumatologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

II. Période de l'étude

Etude menée sur une période de 10 ans allant du 1^{er} janvier 2006 au mars 2016.

III. Population étudiée

Sont inclus dans l'étude les cas de polyarthrites rhumatoïdes diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1987 pour les PR établies et anciennes et les critères de l'ACR/EULAR 2010 (Annexe 1) pour les PR débutantes.

IV. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

V. Méthodes

L'ensemble des données recueillies ont été rapportées sur une fiche d'exploitation, comportant les chapitres suivants :

1. Les données démographiques

Elles comportent l'âge et le sexe.

2. Les caractéristiques cliniques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

- Le délai de diagnostique
- Le délai de prise en charge
- La durée d'évolution
- L'atteinte articulaire
- L'activité

L'indice composite Disease Activity Score (DAS 28) (Annexe 2) a été calculé chez nos patients. Selon la valeur de ce score, les PR ont été définies en « rémission » si le score DAS 28 était < 2.6 , et en « faible activité » si ce score était ≤ 3.2 et > 2.6 . Une PR « active » était définie par un score de DAS 28 > 3.2 , une PR « modérément active » par un score de DAS 28 > 3.2 et ≤ 5.1 , et une PR « très active » était définie par un score > 5.1 .

- L'handicap fonctionnel

Le retentissement fonctionnel de la PR chez nos patients a été apprécié par le HAQ (Annexe 3) (Health Assessment Questionnaire) qui varie entre 0 (pas de retentissement fonctionnel) et 3 (retentissement fonctionnel majeur). Un HAQ ≥ 0.5 signifie l'existence d'un retentissement fonctionnel de la maladie.

- La sévérité

Une PR sévère se définit par l'existence d'un handicap fonctionnel mesuré par le HAQ $\geq 0,5$ (Health Assessment Questionnaire), ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, ou par l'existence de manifestations systémiques. La présence d'un syndrome inflammatoire important et/ou forte positivité du FR/ACPA représentait également un signe de sévérité de la PR.

3. Les caractéristiques paracliniques de la PR

3.1. Bilan biologique

Les examens biologiques réalisés ont inclus :

- le bilan inflammatoire (VS et C-Réactive protéine : CRP),
- le bilan immunologique : Facteur rhumatoïde (FR), et anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP ou ACPA).

3.2. Bilan radiologique

Les radiographies standards des mains et des pieds ont été réalisées chez nos patients pour mettre en évidence les signes radiologiques de la PR.

La radiographie du rachis cervical face et profil en hyper-flexion ont été demandées pour mettre en évidence une luxation atloïdo-axoïdienne. La radiographie du thorax et du bassin ont été réalisées à la recherche d'atteinte pulmonaire et de coxite qui constituent des signes de sévérité de la maladie.

4. Les caractéristiques thérapeutiques

Les traitements reçus ont été précisés pour nos patients atteints de PR.

On a définis 3 chapitres :

- a- Chapitre des traitements symptomatiques (AINS et corticothérapie)
- b- Chapitres des traitements de fond classiques
- c- Chapitre des biothérapies
 - 1- Indications
 - 2- Types de biothérapies

5. Les comorbidités

On a recueillis les données en rapport avec les tares préexistantes chez nos patients ainsi que les comorbidités survenues au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Huit comorbidités ont été étudiées :

- Pathologies cardiovasculaires et pathologies constituant des facteurs de risque pour une cardiopathie ischémique (hypertension artérielle, diabète et dyslipidémie)
- Cancers
- Infections
- Maladies gastro-intestinales
- Ostéoporose
- Dépression
- Pneumopathies
- Et maladies ophtalmiques

Concernant le diabète, l'hypertension artérielle et la dépression, seuls les patients diagnostiqués et mis sous traitement sont inclus dans cette étude.

Pour la dyslipidémie sont inclus tous les patients mis sous hypolipémiants ou présentant un trouble du bilan lipidique.

Seuls les patients dont l'ostéoporose a été diagnostiquée en évaluant la densité minérale osseuse sont inclus dans cette étude.

6. La prise en charge des comorbidités

On a défini trois chapitres :

- Risque Cardiovasculaire
- Ostéoporose
- Infection et vaccination

7. Analyse des données :

La saisie et l'étude statistique ont été faites sur Microsoft Excel 2007.



RÉSULTATS



I. Etude descriptive

Nous avons recruté 135 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

1. Données démographiques :

1.1. Age :

L'âge moyen des patients était de $53,54 \pm 12,25$ ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 97 ans, dont 52% des patients avaient un âge entre 50 et 69 ans (Figure 1).

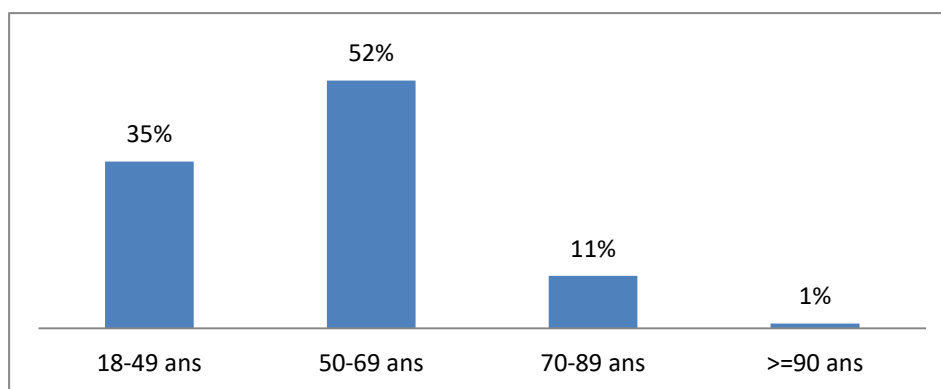


Figure 1: Répartition des patients étudiés selon les tranches d'âge

1.2. Sexe :

Dans la population étudiée, 77% des malades étaient de sexe féminin (Figure 2).

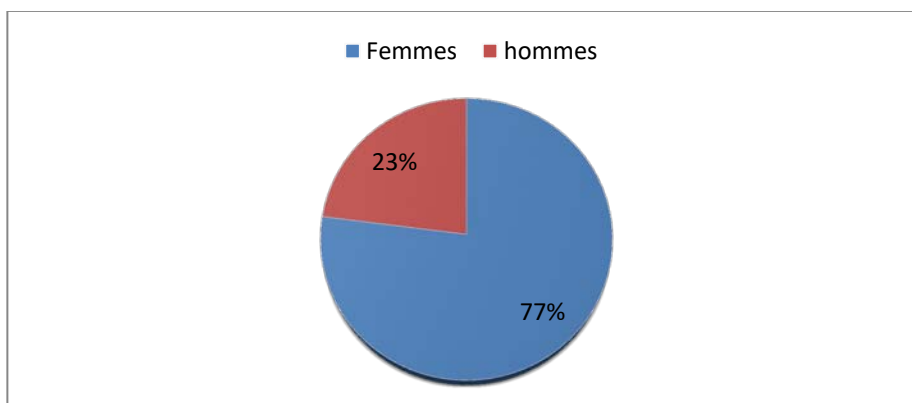


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

1.3. Répartition selon l'âge et le sexe :

Les femmes représentaient 77%, 67%, 80% et 100% respectivement chez les tranches d'âge « 18 à 49 ans », « 50 à 69 ans », « 70 à 89 ans » et « ≥90 ans » (Figure 3).

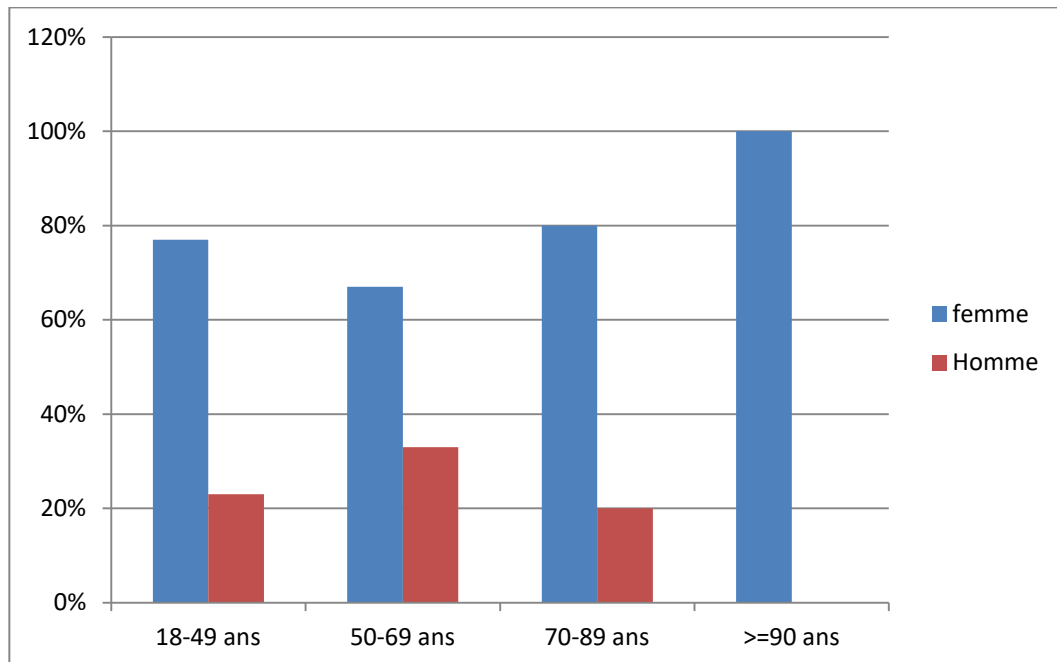


Figure 3 : Répartition des patients étudiés selon l'âge et le sexe.

2. Les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

2.1. Diagnostic de la PR

Tous les malades répondaient aux critères de l'ACR 1987 pour les PR établies et anciennes et les critères de l'ACR/EULAR 2010 (Annexe 1) pour les PR débutantes.

2.2. Durée d'évolution de la PR :

La durée moyenne d'évolution de la PR était de 14 ± 7.13 ans avec des extrêmes allant de 4 ans à 37 ans. Dans notre étude, 74% des patients avaient une PR ancienne de plus de 10 ans. (Figure 4)

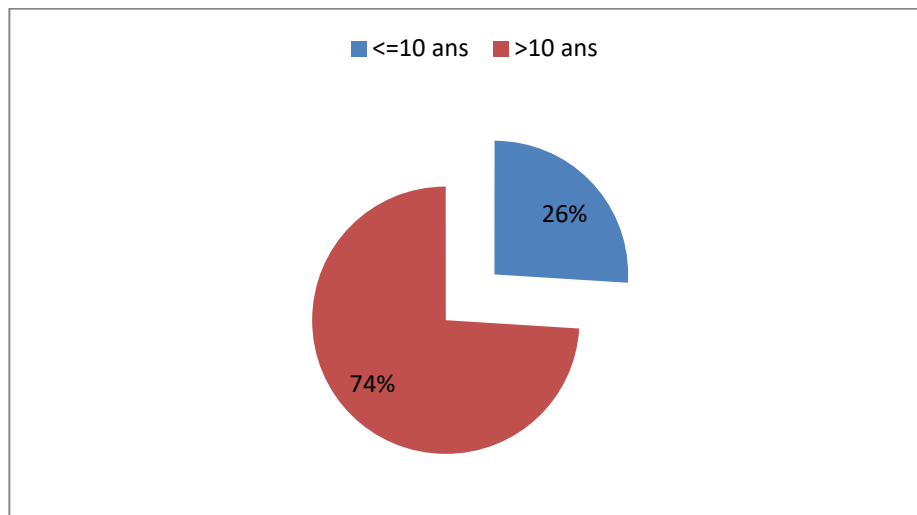


Figure 4: Répartition des malades selon l'ancienneté de la PR

2.3. Délai diagnostique :

Le délai diagnostique moyen était de 3 ± 4.19 ans avec des extrêmes allant de 8 mois jusqu' à 20 ans. Les diagnostics ont été portés dans un délai inférieur à une année dans 36% des cas (Figure 5).

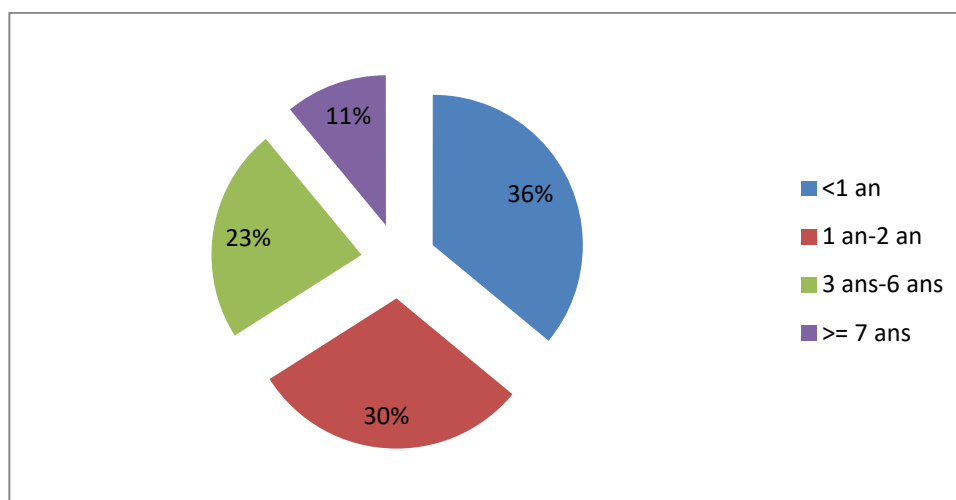


Figure 5: Répartition des malades selon le délai diagnostique de la maladie

2.4. Délai de prise en charge :

Le délai de prise en charge moyen était de 1.8 mois avec des extrêmes allant de 0 mois à 3 ans.

2.5. Atteinte articulaire:

a. Topographie de l'atteinte articulaire:

De façon globale, l'atteinte était poly-articulaire bilatérale et symétrique dans plus de la moitié des cas (83%). Dans l'étude présente, 94.3% des patients avaient une arthrite des petites et moyennes articulations (poignets et MCP) de la main.

b. Etude des déformations articulaires:

Dans notre étude, 44.3% (n=89) des patients recrutés avaient une PR déformante (Figure 6).

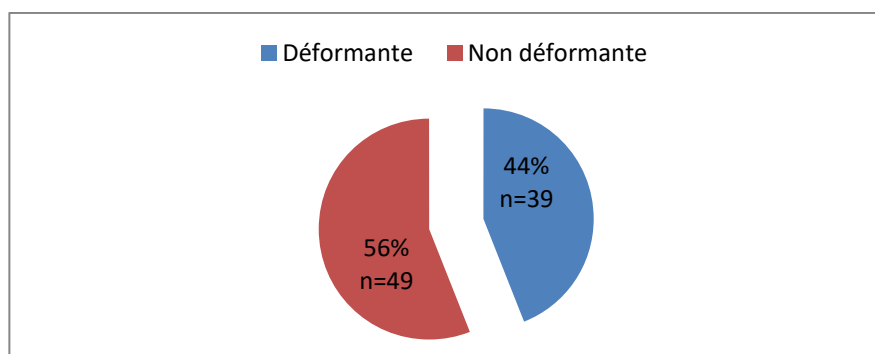


Figure 6: Répartition des malades selon les déformations (N=88).

Les différentes déformations constatées chez nos patients figurent sur le tableau suivant (Tableau):

Tableau I : Etude des déformations articulaires.

Types de déformations (n=88)	Nombre de cas	% de patients
luxation atloïdo-axoïdienne (LAA)	1	1.1%
Mains		
Coup de vent cubital	33	37.5%
Doigt en Boutonnière	26	30%
Pouce en Z	20	23%
Dos de chameau	18	20.4%
Doigt en Maillet	15	17%
Touche de piano	12	13.6%
Doigt en Col de cygne	10	11.36%
Pieds		
Affaissement de la voute plantaire	6	7%
Hallux-valgus	22	25%
Quintus varus	11	12.5%
Valgus de l'arrière pied	4	4.5%
Subluxation des MTP	4	4.5%

Un seul patient avait une luxation atloïdo-axoïdienne (LAA) de 4 mm de diastasis sur la radiographie du rachis cervicale.

2.6. Atteintes extra-articulaires:

Dans notre étude, 81.4% de nos patients soit 110 malades avaient un état général conservé et seulement 18,5% soit 25 malades avaient un état général altéré (Figure 7).

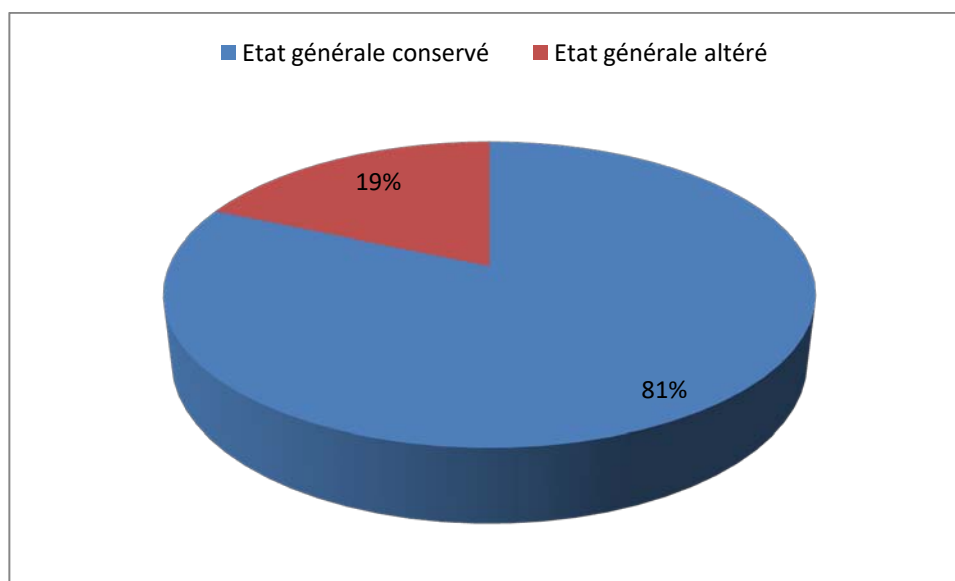


Figure 7 : Répartition des malades selon l'état général (N=135).

Les manifestations extra-articulaires étaient présentes chez 74 malades soit 55 %. Elles sont détaillées dans le tableau II.

Tableau II: Etude des manifestations extra articulaires (n=135)

	Nombre de patients	% de patients
Atteinte extra-articulaire	74	55%
Syndrome de Gougerot Sjögren	54	40%
Nodules rhumatoïdes cutanés	20	14.8%
Atteinte rénale (protéinurie)	1	1%
Vascularite rhumatoïde	0	0%

3. Evaluation globale de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

3.1. Evaluation des paramètres cliniques d'activité de la PR:

a. Dérouillage matinal et réveils nocturnes:

Au moment du diagnostic, le dérouillage matinal (DM) était supérieur à 30 minutes chez 62.5% des cas, et 44% des malades avaient des réveils nocturnes multiples (RN).

b. Indice articulaire et indice synovial

Le nombre élevé d'articulations gonflées (NAG>3) était présent chez 62 malades soit 90% (n=69) et le nombre élevé d'articulations douloureuses (NAD>3) chez 52 patients soit 71% (n=73)

Nombre moyen d'articulations douloureuses (NAD) était de $21,16 \pm 8,11$

Nombre moyen d'articulations gonflées (NAG) était de $8,86 \pm 4,9$

c. Etude de la douleur:

La moyenne de l'EVA douleur (Annexe 4) était de 6.3 ± 2.22 sur une échelle de 0 à 10 cm.

Dans la population étudiée, 50% des malades qualifiaient leur douleur comme étant intense et 44.4% des malades qualifiaient leur douleur comme étant modérée (Figure 8).

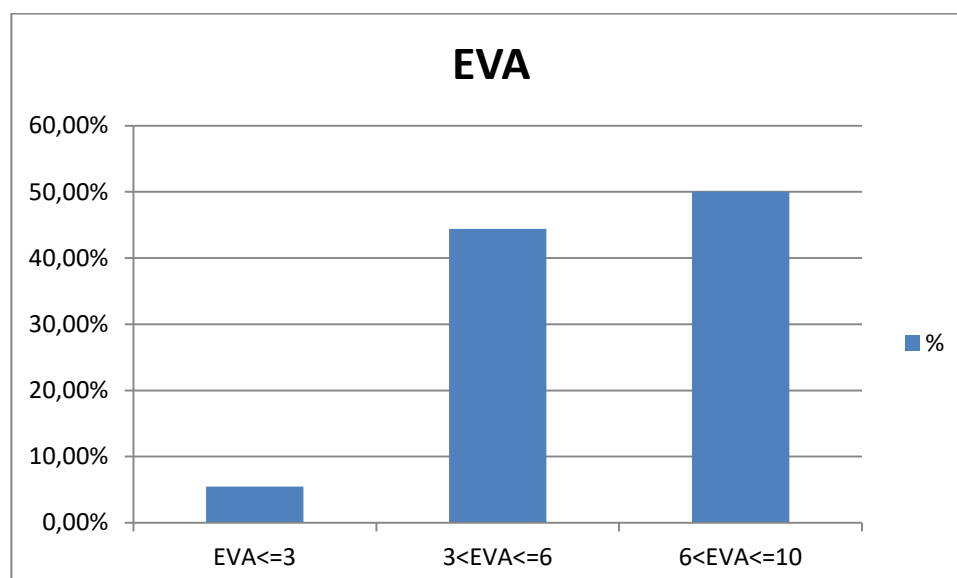


Figure 8: La perception de la douleur chez les patients par l'échelle visuelle analogique (EVA)

d. Score DAS 28:

Au moment du diagnostic, le DAS 28 moyen était de $4,03 \pm 1,5$ allant de 1,36 à 8,11. En effet, parmi 71 patients chez qui le DAS28 a été calculé, 14 malades (19,7%) avaient un score DAS 28 > 5,1 alors que 30 malades (42,3%) avaient une PR modérément active ($3,2 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$) et 22 patients avaient une PR de faible niveau d'activité (31%) et seulement 5 patients (1,4%) étaient en rémission (Figure 9).

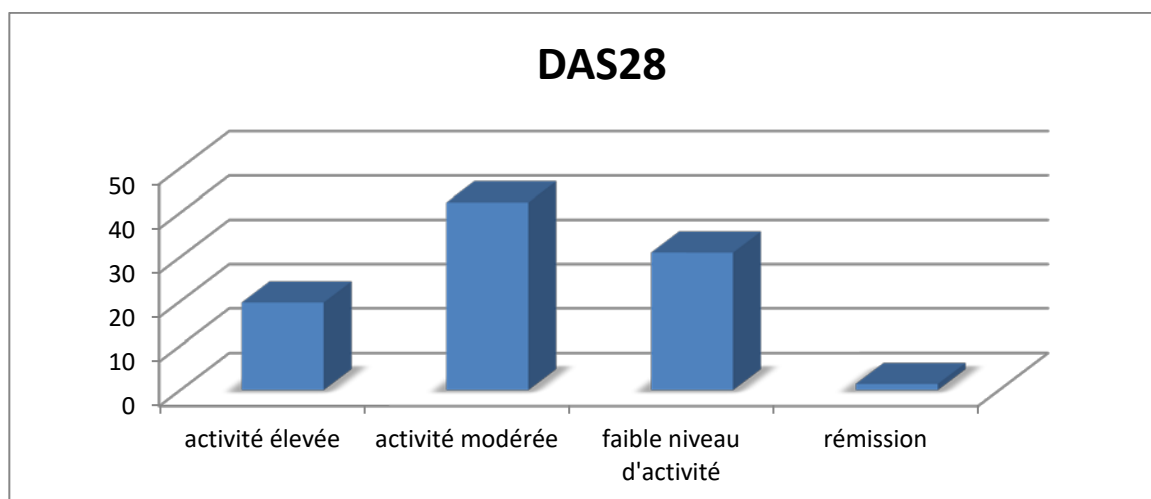


Figure 9: Répartition des patients selon l'activité de la PR évaluée par le DAS 28.

3.2. Evaluation des paramètres biologiques d'activité de la maladie:

a. Syndrome inflammatoire biologique

Dans notre étude, 50 cas soit 60% (n=83) présentaient une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) > 30mm et 65 cas soit 83% (n=78) présentaient une CRP > 20mg/l (Tableau III).

La valeur moyenne de la vitesse de sédimentation (VS) chez nos patients était de $52,6 \pm 20,62$ mm

La valeur moyenne de la CRP chez nos patients était de $30 \pm 13,85$ mg/l

Tableau III : Etude de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive.

	La valeur moyenne	Les extrêmes
VS > 30mm (N=83)	$52,6 \pm 20,62$	[26-95]
CRP > 20mg/l (N=78)	$30 \pm 13,85$	[21-67]

b. Sérologie rhumatoïde et ACPA :

Dans notre étude, 59 soit 67% malades (n=86) étaient positifs pour le facteur rhumatoïde (FR) (Figure 10), alors que 53 malades soit 65% (n=82) étaient positifs pour les ACPA (Figure 11).

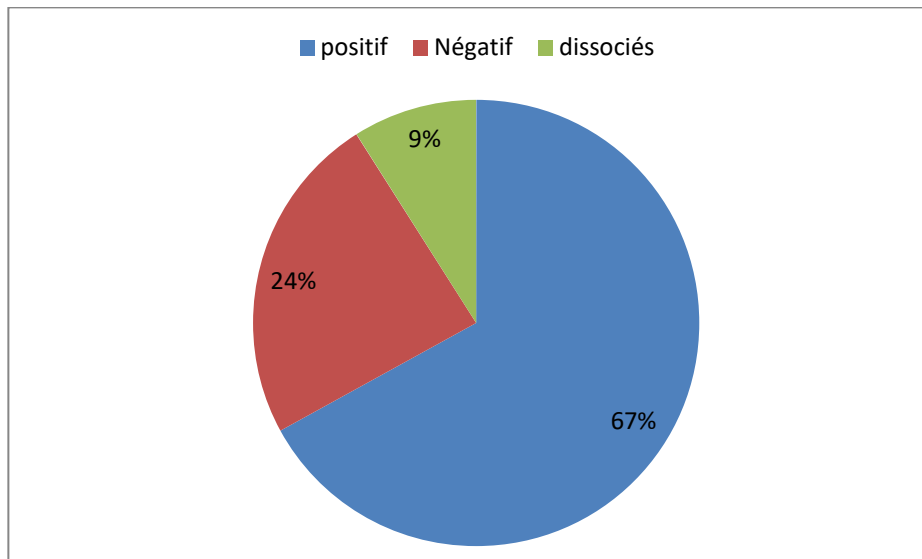


Figure 10: Répartition des patients selon la sérologie rhumatoïde (N=86)

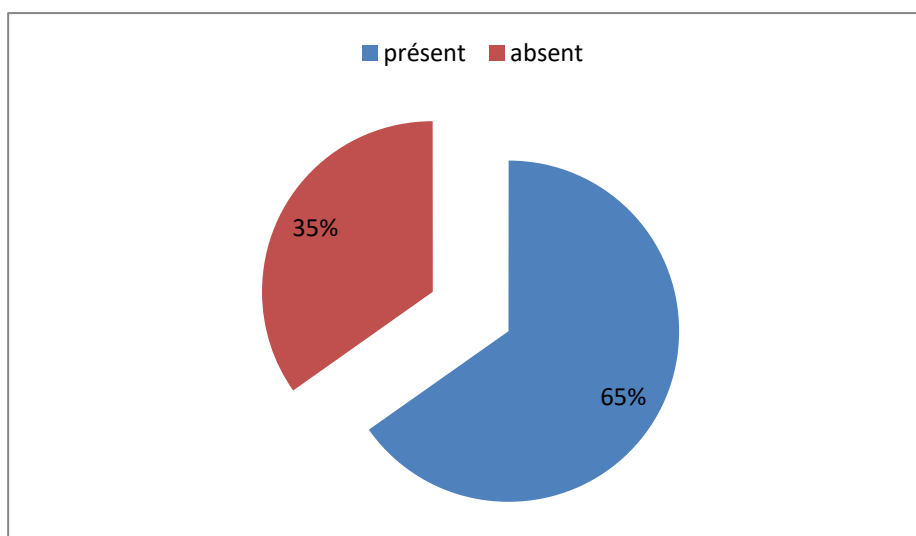


Figure 11: Répartition des patients selon la présence d'ACPA (n=82)

3.3. Evaluation de l'atteinte structurale:

Parmi 76 malades, on avait 58 cas (76%) qui étaient des PR érosives et 12 cas de PR (24%) étaient non érosives (Figure 12).

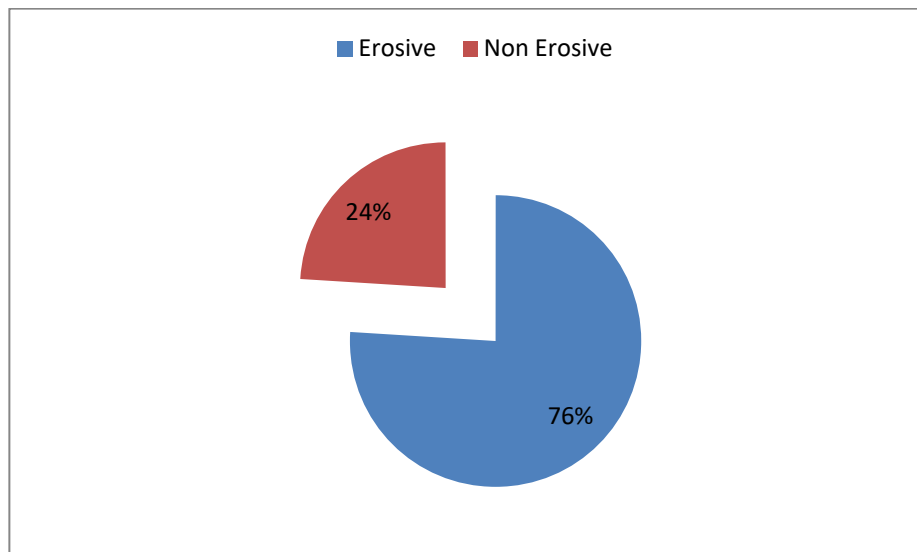


Figure 12: Répartition des malades selon le caractère érosif de la PR (N=76)

Pour le **Sharp pincement** et **Sharp érosion** (Annexe 5) nous disposons de données de deux patients seulement chez qui ces deux indices ont été précisés. Les deux présentaient un Sharp pincement à 65 et un Sharp érosion à 37.

3.4. Evaluation du retentissement socioprofessionnel par l'indice HAQ:

Vu la nature rétrospective de l'étude, nous disposons de données de seulement 17 patients chez qui l'indice HAQ a été calculé. Il était supérieur à 0,5 chez tous ces patients, sa valeur moyenne était de $1,82 \pm 0,47$ avec des extrêmes [1 → 2,9]

3.5. Facteurs pronostiques:

L'évaluation globale des paramètres de sévérité symptomatique, structurale et fonctionnelle a permis de réunir les différents facteurs de mauvais pronostic de la PR.

Dans notre série, nos malades avaient en moyenne 5 facteurs de mauvais pronostic. Ces facteurs sont :(Figure 13)

- L'activité élevée de la maladie (DAS 28 > 3.2) chez 44 patients soit 62 % (n=71).
- Le nombre élevé d'articulations gonflées (NAG > 3) chez 62 soit 90% (n=69) et d'articulations douloureuses (NAD > 3) chez 52 patients soit 71% (n=73).

- L'importance du syndrome inflammatoire biologique : 50 malades soit 60% (n=83) avec une VS>30mm la 1^{ère} heure et 65 malades soit 83% (n=78) avec une CRP>20 mg/l.
- La présence d'ACPA chez 53 malades soit 65% (n=82)
- PR érosive chez 58 malades soit 76% (n=76)
- Les nodules rhumatoïdes cutanés chez 20 cas soit 14.8% malades (n=74)

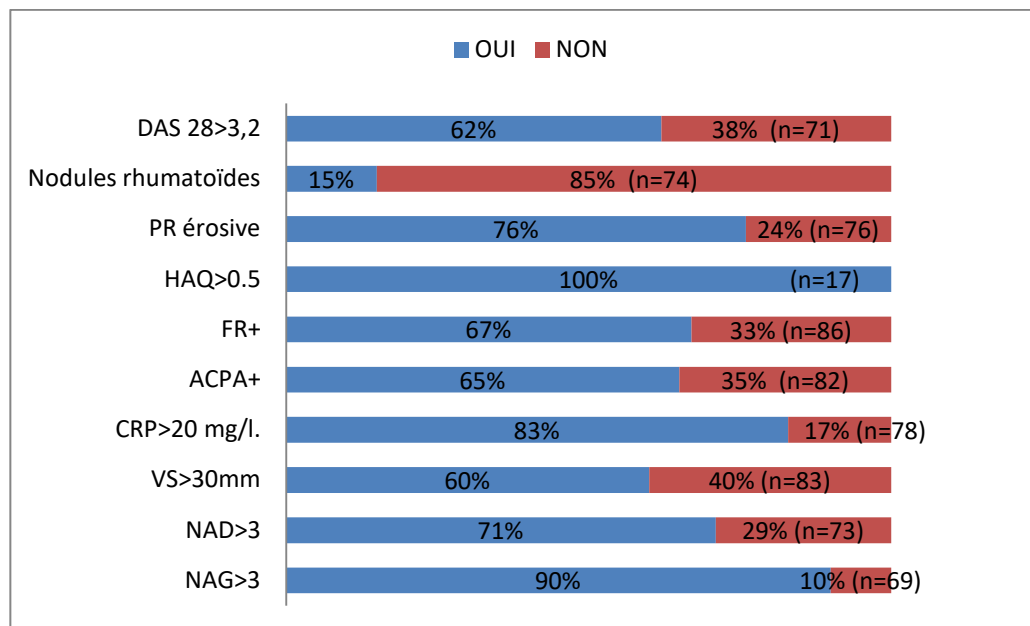


Figure 13: Répartition des malades selon les facteurs de mauvais pronostic de la PR.

4. Les thérapeutiques :

4.1. Traitements symptomatiques :

a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques :

Dans notre étude, 55,6% des patients avaient reçu des AINS comme traitement symptomatique de la douleur.

b. La corticothérapie :

Dans l'étude présente, 87% des patients étaient sous corticothérapie.

b.1. Dose de la corticothérapie :

La dose moyenne de la corticothérapie était de $8,4 \pm 2.58$ mg/j de prédnisone avec des extrêmes de 5 à 15 mg/j.

4.2. Traitements de fond classiques:

Dans notre série, 121 patients soit 90% des cas étaient sous traitement de fond, à savoir le méthotrexate, la salazopyrine, les antipaludéens de synthèse, les sels d'or et Leflunomide (Tableau IV).

Le méthotrexate constituait le traitement de fond classique le plus utilisé et ce dans 81% des cas.

Pour les deux patients qui ont été mis sous traitement de fond « sels d'or », il s'agissait de deux cas de PR séropositive, érosive et déformante, diagnostiquées en 1980 et 1994. Les deux patients ont été mis sous d'autres traitements de fond suite à l'inefficacité des « sels d'or ».

Tableau IV : Répartition des patients selon le type du traitement de fond classique administré.

Type de traitement de fond administré	Nombre de patients	% des patients
Méthotrexate (MTX)	98	81%
Salazopyrine (SLZ)	45	37%
Anti paludéens de synthèse (APS)	13	11%
Sels d'or	2	2%
Leflunomide (LEF)	1	1%

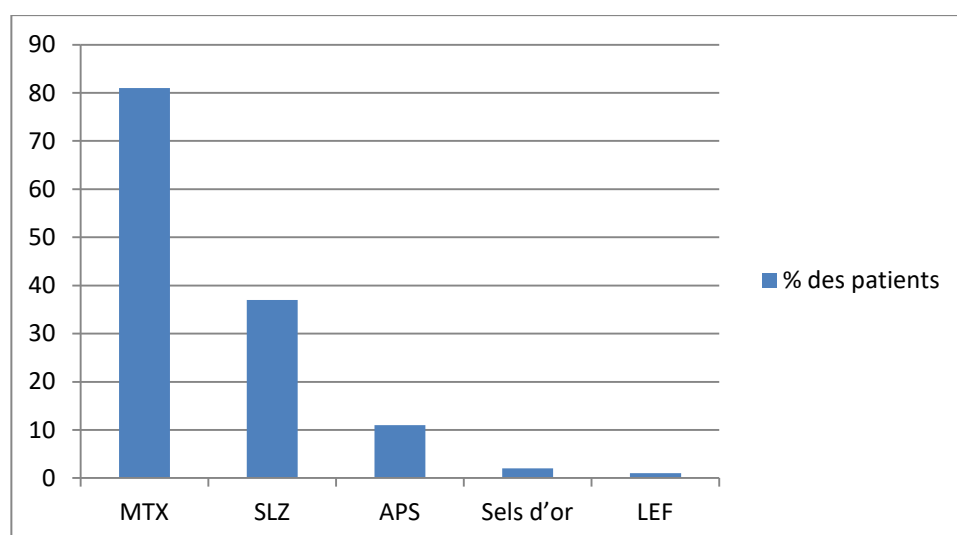


Figure 14: Répartition des malades selon le traitement de fond classique administré

4.3. Biothérapie

a. Indications de la biothérapie:

La biothérapie a été indiquée chez 49 malades. Les indications majeures de la biothérapie dans notre série étaient :

- L'échec du traitement de fond chez 45 patients soit 91.8%.
- L'activité sévère de la maladie chez 38 malades soit (77.5%) et le caractère déformant ou érosif chez 36 malades (73.5%).
- Il y'avait 9 cas d'intolérance au traitement de fond, 2 cas de contre-indication (le premier présentait une cirrhose hépatique + HTP et le deuxième présentait une fibrose pulmonaire) et un cas de cortico-dépendance (Tableau V).

L'étude de ces indications est détaillée dans le tableau V :

Tableau V : Etude des indications de la biothérapie.

Indication	% des patients	Nombre de patients
Echec du traitement de fond	91,8%	45 / 49
Activité sévère	77,5%	38 / 49
PR érosive et ou déformante	73,5%	36 / 49
Intolérance au traitement de fond	18,4%	9 / 49
Contre indication au traitement de fond	4,1%	2 / 49
Cortico-dépendance	2,1%	1 / 49

Tableau VI : Répartition des 9 cas d'intolérance au traitement de fond classique.

	Nombre de cas	Traitement de fond
Intolérance digestive	3	MTX
Hépatite cytolytique	2	MTX
Hépatite choléstatique	1	MTX
Pneumopathie interstitielle hypoxémiante	1	MTX
Thrombose veineuse étendue de la veine iliaque droite arrivant à la veine cave inférieure en rapport avec une hyperhomocystéinémie associée à une anémie mégaloblastique.	1	MTX
Hypertension artérielle (HTA)	1	LEF

b. Types de biothérapie :

La population bénéficiant de la biothérapie était majoritairement sous Rituximab (32/49 patients soit 65.3%) (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition des patients selon le type de biothérapie utilisée

Type de biothérapie	Nombre de patients	% des patients
Rituximab	32	65
Adalimumab	11	22
Etanercept	8	16

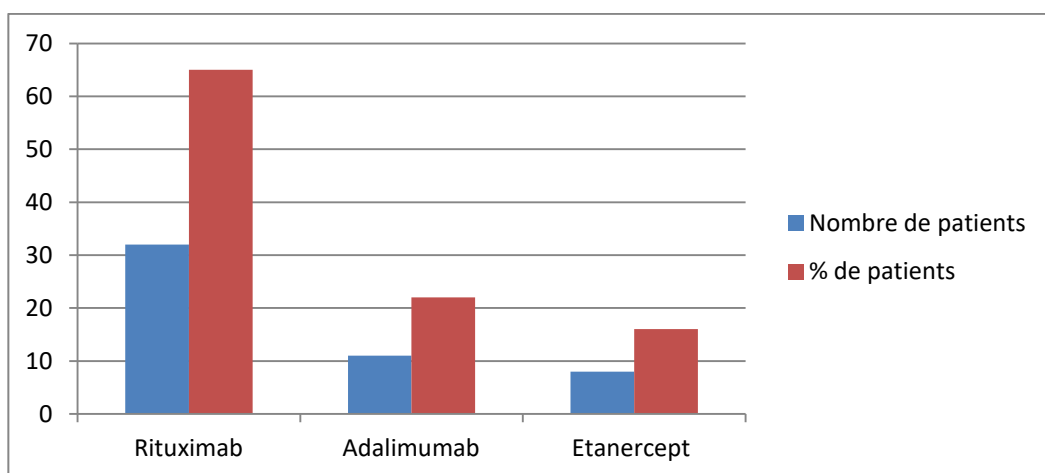


Figure 15: Répartition des patients selon le type de biothérapie utilisée

5. Evaluation des comorbidités :

On a relevé les comorbidités chez 88 patients dont on avait suffisamment de données sur le dossier médical. La prévalence des comorbidités dans ce groupe de patients était de 71.5%.

Les différentes comorbidités sont détaillées dans les tableaux (VIII et IX) suivants :

Tableau VIII : Répartition des patients selon les catégories de comorbidités

Catégorie de comorbidités	Nombre de patients	% des patients
Pathologies cardiovasculaires	25	27%
Maladies métaboliques	43	49%
Infections	26	28.4%
Ostéoporose	22	25%
Maladies gastroduodénales	12	14%
Maladies psychiatriques	3	3%
Maladies ophtalmiques	10	11%
Pneumopathies	6	7%
Cancers	0	0%

Tableau IX : Répartition des patients selon les différents types de comorbidités.

Catégorie de comorbidités	Comorbidité	Nombre de patients	Pourcentage %	
Pathologies cardiovasculaires	HTA	14	16	
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1	1	
	Phlébite surale	1	1	
	Hypertension artérielle pulmonaire	1	1	
	Angine de poitrine	2	2.3	
	Valvulopathies	3	3.4	
	Trouble du rythme cardiaque	3	3,4	
Maladies métaboliques	Diabète	21	24	
	Dyslipidémie	22	25	
Infections	<u>Infections virales :</u> 5 cas d'infections par le virus de l'hépatite B 1 cas d'infection par le virus de l'hépatite C 2 cas de zona	8	9	
	<u>Infections bactériennes :</u> 2 cas d'arthrites septiques 5 cas d'infections urinaires 2 cas de syphilis 2 cas de salpingite 2 cas de tuberculose pulmonaires	13	15	
	<u>Infections parasitaires et fongiques :</u> 1 cas de leishmaniose cutanée 1 cas de Giardiose intestinale 2 cas de candidoses oesophagiennes	4	4.5	
	Maladies gastroduodénales	Ulcère gastroduodénal	3	3.4
		gastrite	9	10.2
	Maladies psychiatriques	Dépression	3	3.4
	Maladies ophtalmiques	Cataracte	4	4.5
		Glaucome	2	2.3
		Uvéite	1	1
		Episclérite	1	1
Kératite		2	2.3	
Maculopathie		1	1	
Pneumopathies	Asthme	5	5.7	
	Fibrose pulmonaire avec dilatation des branches	1	1	
ostéoporose	Ostéoporose	22	25	
Cancer	Sein	0	0	
	Col utérin	0	0	
	Prostate	0	0	
	Colorectal	0	0	
	Lymphome	0	0	
	Cutané	0	0	
	Poumon	0	0	

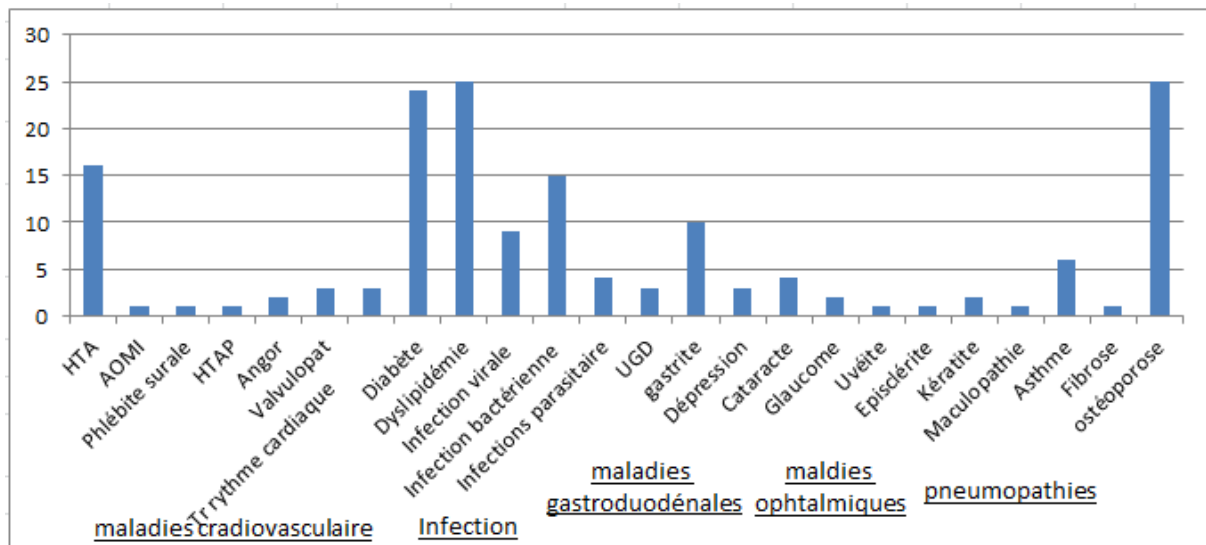


Figure 16: Répartition des patients selon le type de comorbidité relevée

Dans notre population les comorbidités les plus fréquentes étaient les maladies métaboliques avec une prévalence à 49%, les infections à 28,5%, les maladies cardiovasculaires à 27% et l'ostéoporose à 25%.

Les comorbidités cardiovasculaires relevées dans notre série étaient :

- L'hypertension artérielle chez 16% des cas
- L'angor chez 2% des cas
- Trois cas de valvulopathies soit 3,4% des cas, deux patients avaient l'association d'une insuffisance mitrale (IM) et une insuffisance tricuspide (IT) minime, et un patient avait une IM et une insuffisance aortique (IAo) minime.
- Les troubles du rythme cardiaque chez 3,4% des cas
- Un cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (1%)
- Un cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) (1%)
- Un cas d'une phlébite surale (1%)

Les maladies métaboliques objectivées dans notre étude étaient comme suivant :

- Le diabète chez 24% des cas
- La dyslipidémie chez 25% des cas

Les infections étaient de quatre types, les infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques. Les infections bactériennes étaient les plus fréquentes dans notre étude ; il s'agissait de treize cas répartis comme suivant :

- Cinq cas d'infections urinaires dont deux cas sont survenus sous Rituximab,
- Deux cas d'arthrites septiques qui sont survenus également sous rituximab
- Deux cas de tuberculose pulmonaire déclarés chez deux patients sous Anti-TNF α (Adalimumab)
- Deux cas de syphilis
- Et deux cas de salpingites.

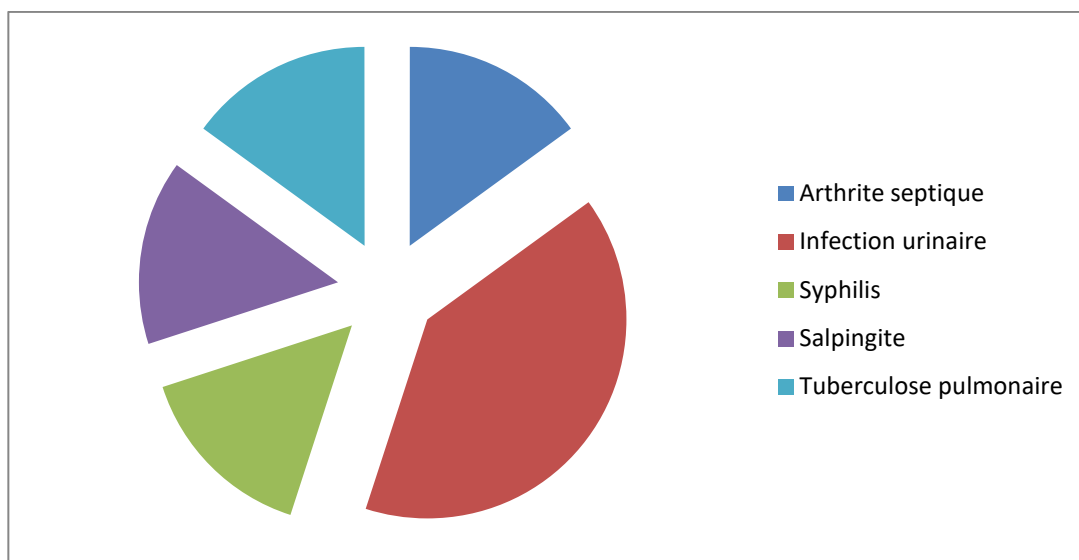


Figure 17: Répartition des malades selon le type de l'infection bactérienne

Les infections virales étaient prédominées par l'hépatite B. Le profil sérologique d'une hépatite B guérie (Ac anti HBc présents, Ag HBs absents, Ac anti HBs présents) a été retrouvé chez quatre patients et le portage chronique asymptomatique d'hépatite virale B chez un seul cas.

L'infection par le virus de l'hépatite C a été retrouvée chez un seul cas qui présentait une cirrhose post-hépatitique C.

Les infections par l'herpès zona virus ont été notées chez deux patients, il s'agissait de :

- Un cas de zona ophtalmique
- Un cas de zona intercostal survenu sous anti-TNF α (Etanercept).

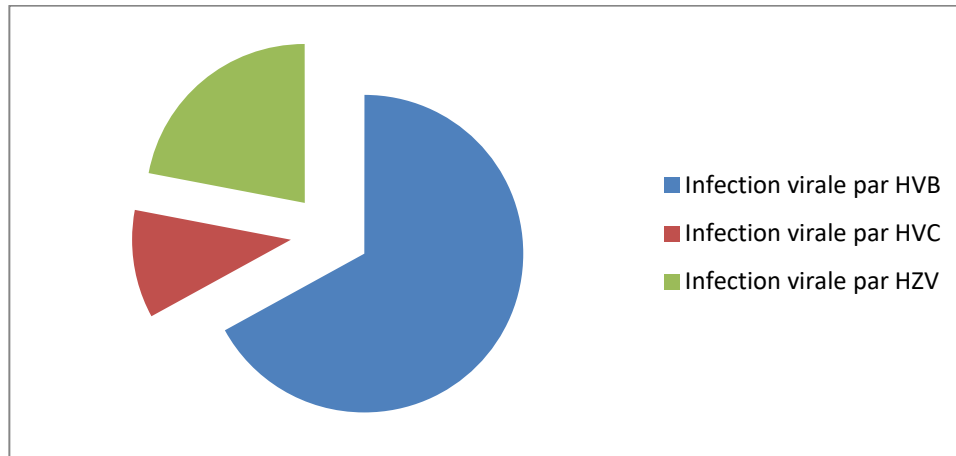


Figure 18: Répartition des malades selon le type de l'infection virale

Les infections parasitaires et fongiques étaient notées chez quatre patients :

- Deux cas de candidose oesophagienne révélée lors d'un examen par fibroscopie œsogastroduodénale, dont un cas est survenu sous Rituximab
- Un cas de leishmaniose cutanée
- un cas de giardiose intestinale.

La maladie gastroduodénale représentait une prévalence de 14% de l'ensemble des comorbidités. L'ulcère gastroduodénal a été noté chez trois patients alors que neuf patients avaient une gastrite, dont cinq cas de gastrite à *Helicobacter Pylori* (Hp) et quatre cas de gastrite sans Hp.

La prévalence de la maladie oculaire était de 11%, la cataracte était la plus fréquente. Il s'agissait de deux cas de cataracte intéressant l'œil droit et un cas de cataracte bilatérale, deux cas de glaucome cortisonique dont un était associé à une cataracte de l'œil droit, deux patients avaient une kératite et un patient avait une épisclérite bilatérale. Les autres anomalies notées étaient : un cas d'uvéite et un cas de maculopathie.

La prévalence des pneumopathies était de 7%. L'asthme était la maladie pulmonaire la plus fréquente notée chez cinq de nos patients. La fibrose pulmonaire avec dilatation des branches (DDB) a été notée chez un seul cas.

La prévalence de la dépression était de 3%.

Dans l'étude présente, on n'a pas relevé de cas de cancer.

6. Evaluation de la prise en charge des comorbidités :

6.1. Le risque cardiovasculaire :

L'évaluation du risque cardiovasculaire, y compris la mesure de la pression artérielle, du cholestérol total, de la glycémie et de la créatininémie, a été réalisée respectivement chez 56%, 52%, 62%, 63% des patients.

Trois-quarts des patients (75%) ont eu un test d'HbA1c au cours des 6 derniers mois. En termes de mesures des résultats, il y avait une proportion plus élevée de patients atteints de PR avec un bon contrôle glycémique avec une HbA1c récente $\leq 7,0\%$, et 24% des patients avec une hyperglycémie (HbA1c $\geq 8\%$).

Les antiagrégants plaquettaires ont été prescrits dans un cadre prophylactique chez 4 patients soit 4.5% des cas. Les hypolipémiants à type de statine ont été prescrits chez 10/22 malades (45%) diagnostiqués avec une dyslipidémie.

Concernant les mesures hygiéno-diététiques, 2 patients étaient en sevrage tabagique, 37% faisaient une activité physique de façon régulière et 10% suivaient un régime diététique.

La prise en charge de ces cas était assurée principalement par les médecins rhumatologues.

6.2. Ostéoporose :

Dans la population étudiée, quatorze malades (15.9%) recevaient de la vitamine D, treize malades (14.8%) recevaient les biphosphonates et six cas (6.8%) recevaient du calcium.

Parmi les patients atteints d'ostéoporose, on avait seulement 2 cas qui recevaient la vitamine D, 7 cas recevaient les biphosphonate et un seul cas recevait le calcium.

6.3. Infections :

- Aucun de nos patients n'a reçu le vaccin antigrippal et le vaccin antipneumococcique.
- 36% des cas (n=135) ont bénéficiés d'un test à l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et le quantiféron. C'était tous des patients candidats aux biothérapies

- 3 patients ont été mis sous prophylaxie antibacillaire
- 1 cas a été vacciné contre l'hépatite B

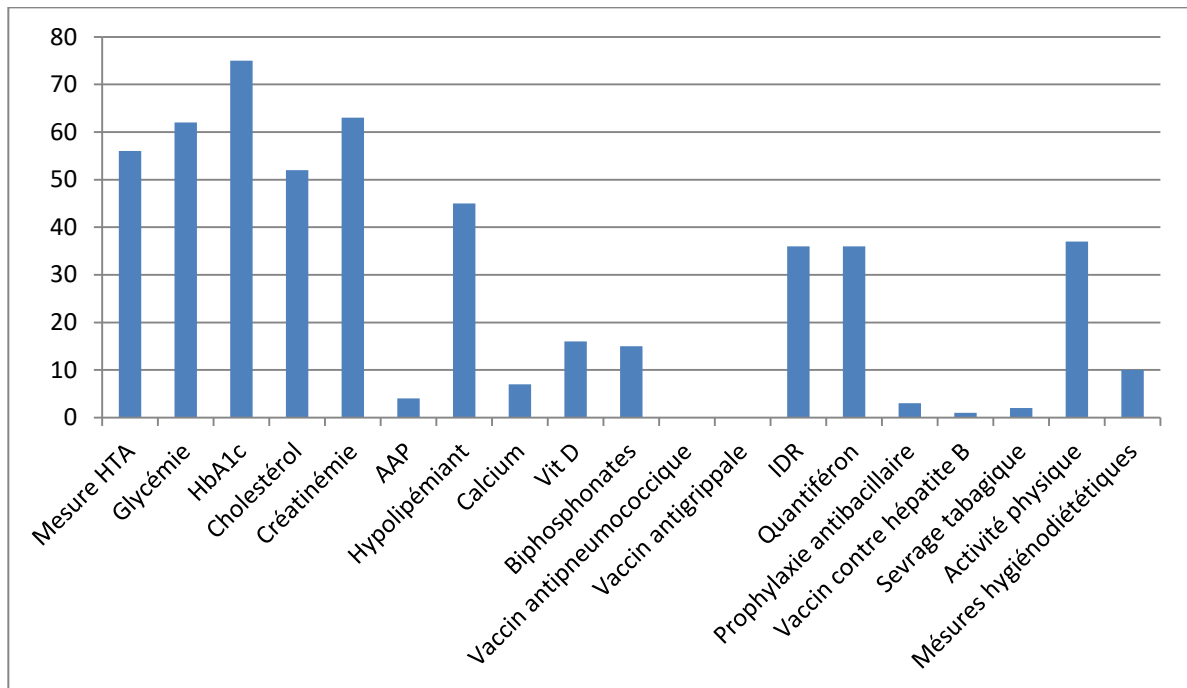


Figure 19: Répartition des patients en fonction des mesures instaurées dans la prise en charge des comorbidités de la PR



DISCUSSION



I. GENERALITES SUR LA PR

1. Epidémiologie

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent des résultats variables pour de nombreuses raisons : la PR est une affection hétérogène, il n'y a pas de test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour affirmer le diagnostic de PR à sa phase de début.

Les critères de classification ont varié dans le temps (critères de l'ARA en 1958, critères de Rome, critères de New York puis critères de l'American College of Rheumatology (ACR) révisés en 1987). Les critères de l'ACR 1987 étaient assez satisfaisants puisque dans leur description initiale, Arnett et coll [12] rapportaient une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 89,3 %. Cependant ces données ont été contredites par d'autres études et semblent varier en fonction de la durée d'évolution de la polyarthrite. Ces critères sont peu adaptés à la PR débutante et sont donc peu performants pour le diagnostic précoce de la PR [13]. De nouveaux critères de classification mais développés également dans un but diagnostique ont été élaborés en 2010 par l'ACR et l'EULAR [14]. Ces critères ont été établis à la fois à partir de cohortes de patients atteints d'arthrites débutantes et par une méthodologie complexe à partir de scénarios de cas-patients atteints d'arthrites débutantes (Annexe1).

La polyarthrite rhumatoïde est présente dans le monde entier. Il y a de grandes variations de la fréquence de cette maladie en fonction des pays et des ethnies. Ainsi, en Europe du Nord et en Amérique du Nord, la prévalence rapportée est de l'ordre de 0,8 % de la population adulte alors qu'elle est, en Asie, de 0,3 à 0,8 %. En Afrique, dans certaines ethnies sud-africaines, la PR est particulièrement fréquente (3,3 %) mais ceci uniquement en milieu urbain, alors qu'elle est exceptionnelle en zone rurale. Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important comme les Indiens Chipewa (5,3 %), Yakima (6 %) et Pima (5,3 %). Elle est rare en Chine, à la fois en milieu rural et urbain. En France, une étude la situe à 0,4% [15]. On peut estimer que la prévalence générale de la PR varie selon les pays, entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte tous sexes confondus.

La PR peut survenir à tout âge mais on observe son début surtout entre 40 et 60 ans. Elle est, à cet âge, quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence de sexe ratio s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans. La PR est 2 à 3 fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints ; sa concordance chez les jumeaux monozygotes est de 15 à 30 % et, chez les jumeaux dizygotes de 5 à 10 %.

L'incidence de la PR a fait l'objet de diverses études qui donnent, pour des raisons méthodologiques, des résultats extrêmement variables allant de 20 à 140/100.000 [16]. L'incidence habituellement retenue est de 20 à 40 pour 100.000 aux USA. En France, dans deux études réalisées dans l'ouest et le nord-est, l'incidence est respectivement de 7,6/100.000 (critères de New York) et de 8,8/100.000 (critères ACR 1987). On estime qu'il y aurait en France environ 300.000 patients atteints que ce soit par des formes bénignes, modérées ou sévères.

2. Clinique et diagnostic

2.1. Les modes de début de la PR

- 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 métacarpophalangiennes (surtout la 2ème ou la 3ème) ou inter phalangiennes proximales, parfois les avant-pieds. Les articulations concernées sont douloureuses, partiellement enraidies. Le rythme des douleurs est caractéristique d'un rhumatisme inflammatoire.

L'atteinte articulaire est fixe et relativement symétrique. Les articulations concernées sont parfois légèrement enflées, les doigts prennent un aspect " en fuseau " très évocateur. Il n'y a habituellement jamais d'atteintes des interphalangiennes distales. Des signes généraux avec discrète altération de l'état général, fébricule à 38°, amaigrissement et surtout asthénie, sont fréquents.

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

- 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.
 - ◆ Une monoarthrite (poignets ou genoux surtout) peut précéder l'apparition d'une PR de plusieurs mois ou même de plusieurs années. Au début il faudra dans ce cas éliminer une atteinte infectieuse.
 - ◆ Des manifestations articulaires inflammatoires intermittentes mono ou oligoarticulaires. 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 ou 48 heures sans séquelles mais récidivants.
 - ◆ Des polyarthralgies sans signes objectifs persistant pendant plusieurs mois.
 - ◆ Un début après un traumatisme : exceptionnellement la PR peut apparaître au décours d'un traumatisme.

La PR peut exceptionnellement commencer par des manifestations extra-articulaires isolées : vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire, nodules rhumatoïdes.

- Manifestations tendineuses : 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, les fléchisseurs des doigts, déterminant volontiers un syndrome du canal carpien, ou le tendon de l'extenseur ulnaire du carpe, cette dernière localisation étant particulièrement évocatrice ou, encore les longs fibulaires.

2.2. Les manifestations articulaires de la PR à la phase d'état

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaissement 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. Seuls le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais touchés

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 conservant une fonction satisfaisante. Les déformations classiques les plus caractéristiques à la main sont la déviation ulnaire des doigts "en coup de vent", la déformation en "col de cygne" qui touche plus particulièrement l'index et le médus, la déformation en "boutonnière" qui est fréquente, la déformation du doigt en "maillet" ou en "marteau" plus rarement. Enfin l'atteinte du pouce est particulièrement fréquente prenant soit l'aspect du pouce en "Z" liée à l'arthrite métacarpo-phalangienne, soit l'aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne.

Les **poignets** sont le siège d'une arthrite dans plus de 70% des cas, avec une atteinte précoce de l'articulation radio-ulnaire inférieure, luxation de la styloïde ulnaire et arthrite radio-carpienne favorisant la limitation articulaire et l'instabilité douloureuse du carpe.

L'**atteinte des pieds** est presque constante. Les arthrites métatarsophalangiennes sont souvent inaugurales, 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.

Les **genoux** sont fréquemment touchés, avec une arthrite prédominante dans le compartiment fémoro-tibial externe. On observe parfois un kyste du creux poplité qui peut se rompre et donner un tableau "pseudo-phlébitique" mais qui se complique rarement de compression veineuse.

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 périarticulaires, notamment de la coiffe des rotateurs.

Les **coudes** sont touchés dans 40% des cas environ. Leur atteinte s'accompagne d'une attitude antalgique en flexion.

La **coxite rhumatoïde** est retrouvée dans environ 15% des cas. Il s'agit d'une localisation particulièrement grave du point de vue fonctionnel et souvent peu accessible aux traitements généraux ou locaux.

Le **rachis cervical** est intéressé 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 avec cliché dynamique. 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 sternoclaviculaires, manubrio-sternales ou crico-arythénoïdiennes sont rares.

Les **ténosynovites** sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elles favorisent les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses, notamment sur les extenseurs et les fléchisseurs des doigts. Les ténosynovites sont également fréquentes au pied, favorisant là aussi douleur et déformation.

2.3. Le diagnostic

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 [17-19].

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 [20]. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, le consensus international actuel qui a été repris par la HAS (Haute Autorité de Santé) propose d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes [21] :

1ère étape : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant

Pouvant correspondre à une PR (PR « possible »). 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 trente minutes sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpophalangiennes (squeeze test).

2ème étape : éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini

3ème étape : rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice (recherche des facteurs pronostiques)

a. Les critères de classification 2010 ACR et l'EULAR

Ils ont été élaborés également dans un but diagnostique. Pour lui être appliqués, un patient doit avoir au moins une **synovite clinique** constatée par un expert rhumatologue et qui ne réponde pas à un autre diagnostic plus probable que la PR. Dans ce cas les critères à tester comportent 4 types d'items pondérés :

- mode d'atteinte articulaire évaluée sur les articulations gonflées ou douloureuses à la pression ou encore sur l'imagerie pour les centres entraînés (IRM, échographie) ; la pondération dépend surtout du nombre et du type d'atteintes (petites ou grosses articulations).
- sérologie : présence de facteur rhumatoïde ou d'ACPA, avec un poids différent en fonction d'un titre faible ou élevé (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale)
- inflammation biologique : VS ou CRP normale / anormale
- durée des symptômes (synovite) inférieure ou supérieure à 6 semaines

Si le patient a un **score d'au moins 6 sur 10 il répond au diagnostic de PR définie**

Si le patient a des **érosions radiologiques** typiques de PR il répond également aux critères même si le score n'est pas validé. Cette lésion caractéristique sera évaluée sur le nombre

d'articulations sièges d'au moins une érosion parmi celles évaluées par le score de Sharp van der Heijde (métacarpophalangiennes et inter phalangiennes aux mains, partie proximale du poignet, métacarpophalangiennes des orteils et inter phalangienne de l'hallux). On considérera l'atteinte "typique" si au moins 3 de ces articulations présentent une érosion [22; 23].

3. Examens complémentaires

3.1. Biologiques

a. Syndrome biologique inflammatoire

Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), et/ou de la C Réactive protéine (CRP). La normalité de ces examens n'élimine toutefois pas le diagnostic.

L'électrophorèse des protéines sériques objective une augmentation des alpha-2 et, parfois, des gammaglobulines.

Il existe parfois une anémie modérée d'origine inflammatoire.

On peut également noter une hyperleucocytose avec polynucléose, une thrombocytose et parfois une hyperéosinophilie.

b. Facteur rhumatoïde (FR)

Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE.

Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiviserait secondairement. La présence d'un taux significatif de FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic [24]. Chez certains patients le FR peut être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant le début de la PR.

Le FR est présent dans 80 à 85 % des cas, ce qui correspondait aux PR dites "séropositives" par opposition aux PR "séronégatives" chez lesquelles il n'y avait pas de FR décelable.

On a montré qu'il y avait une certaine corrélation entre le titre de positivité du FR et la progression radiologique de la PR [25]. De plus les PR graves ayant des signes extra-articulaires sont presque toujours très fortement « séropositives ».

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 varie en fonction du contexte clinique ; elle est forte en présence d'un tableau de polyarthrite, faible en son absence. On trouve en effet du FR dans de nombreuses situations pathologiques notamment au cours de certaines connectivites.

c. Anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA)

Ces anticorps ont été d'abord connus sous le terme d'anticorps anti-kératine et d'anticorps anti-périnucléaire. Comme pour le FR on a mis en évidence des anticorps anti-CCP dans le sérum des patients des mois et même des années avant le début de la PR. Leur taux varie également peu au cours du temps et en cas de positivité confirmée il n'est pas utile de répéter leur recherche.

La recherche d'ACPA au même titre que celle du FR doit actuellement faire partie du bilan biologique initial de tout rhumatisme inflammatoire périphérique débutant [21].

On parle de PR «Séropositive» en cas de positivité des ACPA et/ou du FR.

3.2. Imageries

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 le début de la maladie puis régulièrement en fonction de l'évolutivité (tous les 6 mois la première année puis tous les ans les 3 premières années) [21 ; 26].

La radiographie peut être utile pour poser le diagnostic à la phase de début, mais les signes caractéristiques de la PR sont rarement visibles avant 3 à 6 mois d'évolution. Une radiographie normale n'écarte en rien le diagnostic. Par ailleurs, on estime qu'environ 30 % des PR n'auront pas d'érosion visible sur les radiographies au cours des deux premières années de la

maladie. L'évolution radiographique est relativement linéaire mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie [27; 28].

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" [29]. Ensuite apparaissent les érosions périarticulaires puis des géodes intra-osseuses juxta-articulaires caractéristiques et secondairement le pincement de l'interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage.

L'association des érosions et des géodes osseuses et du pincement de l'interligne articulaire va contribuer à la destruction de l'articulation qui fait toute la gravité de la PR, notamment dans les formes sévères.

Les signes débutent généralement aux mains, poignets et pieds et les radiographies de ces articulations doivent être systématiques dès le début de la maladie. La gravité de l'atteinte articulaire distale est souvent le reflet de l'atteinte des grosses articulations.

L'échographie et l'IRM articulaires sont actuellement en plein développement pour améliorer le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la PR. Les deux techniques apparaissent plus sensibles que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire et plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses [30; 31].

L'échographie ostéo-articulaire est très opérateur dépendant et nécessite un appareillage performant, et l'accessibilité de l'IRM reste encore difficile. Le développement d'IRM dédiées aux articulations serait utile. Néanmoins, il est fort probable que l'échographie et l'IRM deviennent dans les années à venir des techniques de référence dans la PR.

4. Evaluation de l'activité de la PR

L'évaluation de l'activité clinique de la PR dans les études cliniques est actuellement parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'on parle de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70 % en fonction de l'importance

de cette réponse, soit sur les critères européens de l'EULAR basés sur le score d'activité DAS (Disease Activity Score) [32; 33].

Pour plus de commodité, on recommande pour évaluer l'activité clinique de la PR au quotidien d'utiliser un score composite validé (score DAS évalué sur 28 articulations) et/ ou ses composants (Nombre des articulations douloureuses et gonflées, l'évaluation globale du patient, la VS ou la CRP) [21].

Les scores SDAI (Simplified Disease Activity Score) et CDAI (Clinical Disease Activity Scores) ont également été validés et sont faciles à utiliser [34–36]

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 8ème et la 15ème année d'évolution le handicap est plus lié à l'importance de la destruction articulaire. Le retentissement fonctionnel peut également être évalué simplement en pratique, surtout par le score HAQ qui est un auto-questionnaire rempli par le patient.

5. Facteurs pronostiques

5.1. Facteurs cliniques et radiologiques

On a décrit mais de façon inconstante une corrélation entre certains paramètres démographiques et socio-économiques et la sévérité radiologique de la maladie. La présentation clinique initiale, en particulier le début aigu, un nombre élevé d'articulations douloureuses et enflées, est souvent indicatif au tout début de la maladie. La présence de nodules rhumatoïdes et de manifestations extra-articulaires est habituellement retrouvée dans les PR sévères. Cependant ces symptômes sont rarement présents dès le début de la maladie. Il existe surtout une excellente corrélation entre les lésions érosives précoces ou le score radiologique initial et l'évolution ultérieure vers des arthrites destructrices. L'importance des lésions radiologiques initiales est considérée comme l'un des meilleurs marqueurs pronostiques de sévérité à moyen terme [24; 37– 41].

5.2. Facteurs biologiques

Les paramètres biologiques de l'inflammation sont actuellement parmi les meilleurs facteurs pronostiques de l'évolution radiologique d'une PR débutante. La vitesse de sédimentation globulaire et la protéine C réactive sont sélectionnées par la plupart des études, que ce soit par les analyses univariées ou surtout multivariées.

Pour la majorité des auteurs, le facteur rhumatoïde sérique est également un bon marqueur pronostique [37; 41–43]. Dans une étude contrôlée chez des femmes ayant une PR débutante, les patientes avec un facteur rhumatoïde sérique positif de manière persistante dans tous les tests ont développé plus d'érosions et de handicap fonctionnel que celles qui restaient séronégatives. Pour certains, le facteur rhumatoïde IgA est le test le plus annonciateur de l'évolution ultérieure d'une PR, pour d'autres il s'agit du facteur rhumatoïde IgM. Un titre élevé du facteur rhumatoïde semble un marqueur pronostique particulièrement pertinent.

Plus récemment les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) ont également été évalués. Plusieurs études concordantes montrent que ces anticorps sont très significativement associés à l'évolution radiologique ultérieure de la PR., surtout si le titre est élevé. [44–47].

6. Traitement et stratégie thérapeutique

6.1. Traitements symptomatiques

a. Les antalgiques:

Le traitement de la douleur par antalgiques doit être instauré et adapté en fonction de son intensité.

b. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Les AINS sont des médicaments symptomatiques, utiles pour traiter la douleur et la raideur notamment. Il est nécessaire de prescrire ces médicaments à la posologie minimale efficace et pendant la durée la plus brève possible. En évaluant le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités, en associant si nécessaire des mesures préventives, notamment digestives.

c. Les corticoïdes:

Une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale telle que la prédnisone ou ses dérivés est recommandée. Il est impératif d'utiliser, la durée la plus courte et la posologie minimale efficace. Cependant, des posologies plus importantes s'avèrent parfois nécessaires (per os ou en bolus) en cas de survenue d'une poussée ou en cas de manifestations cliniques extra-articulaires. Les mesures associées à une corticothérapie générale correspondent aux mesures de toute corticothérapie au long cours.

6.2. Traitements de fond

a. Traitements de fond classiques

Ils sont aussi appelés « DMARD » (Disease modifying anti-rheumatic drugs). Il s'agit de molécules chimiques dont le rôle consiste à réduire, voire contrôler les manifestations inflammatoires cliniques de la maladie et à freiner son évolution destructrice.

Leur efficacité est en général retardée (un à trois mois), suspensive (reprise d'activité à l'arrêt), et malheureusement inconstante, et épuisable obligeant à changer de molécule. Ils doivent donc être constamment adaptés à l'activité inflammatoire et à la sévérité de la maladie. Leur emploi a fait l'objet de recommandations, dont les plus récentes sont européennes, datant de 2010 [48].

Le (MTX) est devenu le traitement de fond de référence aujourd'hui.

Les autres DMARDs, dont le Leflunomide (Arava®) et la Sulfasalazine (Salazopyrine®) gardent tout leur intérêt pour la prise en charge de la PR, en particulier lorsque le MTX n'est pas efficace ou non toléré, l'Azathioprine, le cyclophosphamide et la ciclosporine sont réservés à des situations très marginales. L'Hydroxychloroquine est une molécule d'appoint principalement utilisée en association.

b. Biothérapies

Elles représentent une avancée thérapeutique majeure pour la prise en charge de la PR [49]. Il s'agit de protéines recombinantes produites par des méthodes de biologie moléculaire et

qui possèdent une activité biologique ciblée. Elles sont réservées aux formes les plus sévères de la maladie, en traitement initial ou en cas d'échec ou d'échappement aux traitements précédents, quel que soit le stade de la maladie et en l'absence de contre indications [50].

Parmi elles, sont disponibles et peuvent être indiqués selon les recommandations européennes en traitement de première intention dans les formes sévère, les inhibiteurs TNF. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux anti-TNF (en perfusion, l'infliximab ou Rémicade® ; ou en sous cutané, Adalimumab, le Certolizumab ou le Colimumab), ou de récepteur soluble (Etanercept).

L'Abatacept commercialisé sous le nom d'Orencia® est un agoniste du CTLA4, approuvé en France dans la prise en charge des polyarthrites réfractaires aux traitements conventionnels, il s'administre sous forme de perfusions mensuelles.

Le Tocilizumab (TCZ) commercialisé sous le nom de RoActemra® est un inhibiteur du récepteur de l'IL-6, approuvé en France depuis décembre 2009. Il est indiqué en cas d'échec de MTX en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines.

Le Rituximab ou Mabthera® (anti-CD20) est réservé au PR en échec d'une première biothérapie,

L'Anakinra ou kineret® (antagonistes du récepteur de l'interleukine-1) est moins utilisé en routine.

Les biothérapies peuvent être prescrites en combinaison avec des DMARDs, dont le plus fréquent reste le MTX. Au Maroc, le Rituximab est la biothérapie indiquée en première intension vu que le Maroc est un pays d'endémie tuberculeuse.

c. Stratégie thérapeutique

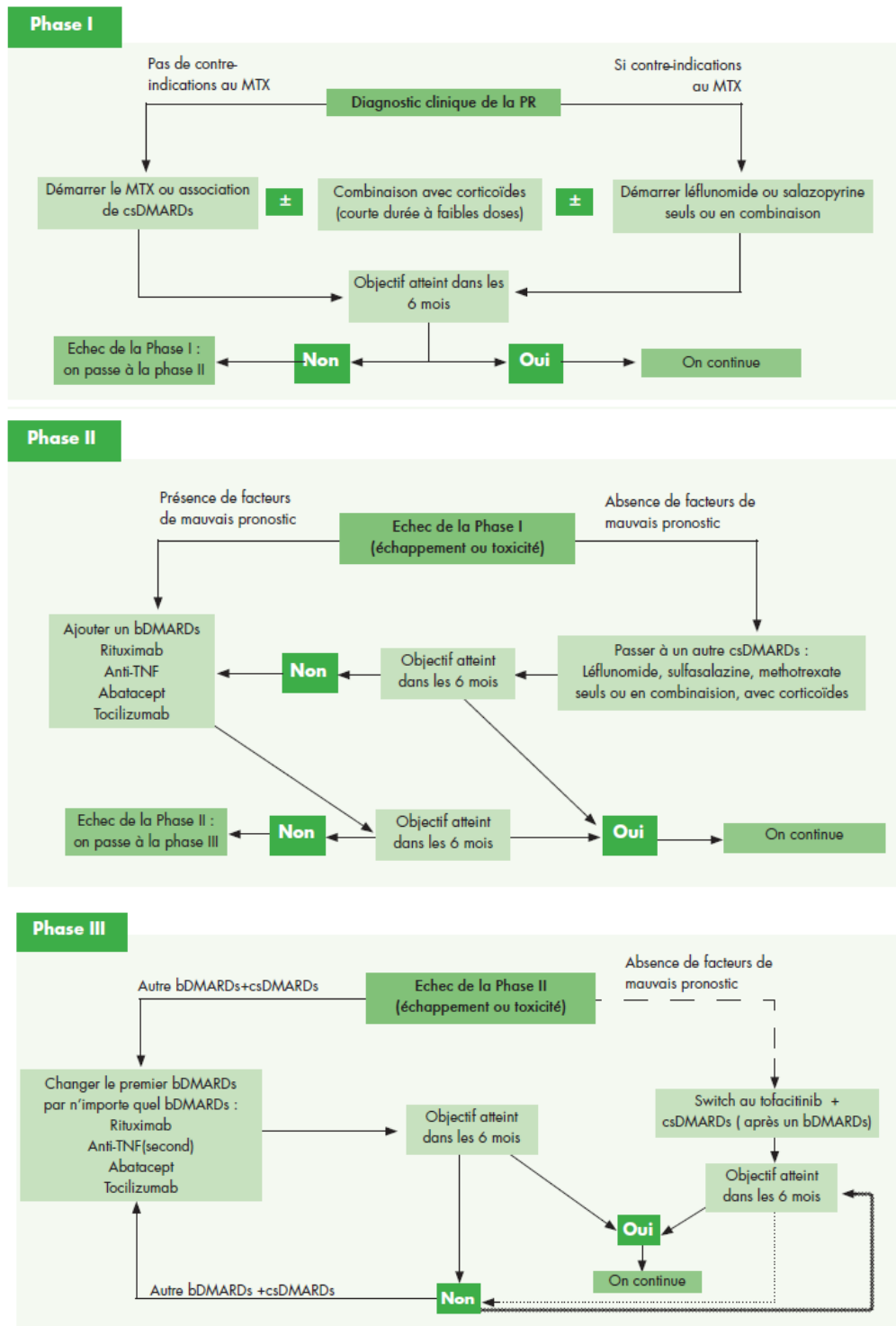


Figure 20 : Algorithme résumant les recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [51].

7. Mortalité

La PR a été considérée, jusqu'au début des années 80, comme une maladie certes handicapante mais essentiellement bénigne et de bon pronostic. Cette notion a largement évolué et toutes les études de la littérature sauf une concluent que la PR diminue l'espérance de vie des patients, avec un taux standardisé de mortalité (rapport entre le nombre de décès observé dans la population de PR et le nombre de décès attendu par référence à la population générale) variable mais en moyenne supérieur à 2 [52 ; 53].

Le risque vital est particulièrement élevé dans les formes les plus sévères, comportant soit des manifestations systémiques, soit des dégradations ostéo-cartilagineuses importantes. Selon les études, la diminution de l'espérance de vie dans la PR varie en moyenne de 3 à 10 ans par rapport à une population générale de référence [54].

Le risque cardiovasculaire de la PR représente le premier facteur de mortalité de cette maladie suivi des causes pulmonaires [55].

II. COMORBIDITES

Les comorbidités traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus. 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 et ayant des anticorps antinucléaires.

Les comorbidités ont pris de l'importance pour les médecins et les chercheurs parce qu'elles influencent grandement la qualité de vie du patient, l'efficacité du traitement et le pronostic de la maladie primaire.

Comme on peut s'y attendre, plus le patient a de comorbidités, plus l'utilisation des services de santé est importante, plus les coûts sociétaux et personnels sont élevés, plus la qualité de vie est médiocre et plus les chances d'hospitalisation et de mortalité augmentent.

Par conséquent, il est important de reconnaître ces états comorbides et de les prendre en compte dans la prise en charge de chaque patient.

La prévalence des comorbidités chez les patients atteints de PR reste variable.

Dans notre étude regroupant 135 patients atteints de PR, on a relevé les comorbidités chez 88 patients dont on avait suffisamment de données. La prévalence des comorbidités dans ce groupe de patients était de 71.5%.

Dans les autres séries la prévalence des comorbidités varie entre 40% [56] et 66% [57] (Tableau X).

Tableau X : Prévalence des comorbidités au cours de la PR dans des études précédentes.

Série	Nombre de patients atteints de PR	Prévalence de la comorbidité
S. Chandrashekara et al. [56]	2982	40%
T Tiippana-Kinnunen et al. [58]	80	60%
M. Osiri, Y. Sattayasomboon et al. [59]	684	63.5 %
MC Kapetanovic et al. [60]	183	43%
Al-Bishri et al. [57]	340	66%

1. PR et risque cardiovasculaire

La maladie cardiovasculaire (MCV) est considérée comme une manifestation extra-articulaire [61] et un facteur prédictif majeur d'un mauvais pronostic chez les patients atteints de PR [62]. Plusieurs études ont documenté une forte prévalence de MCV dans de nombreuses maladies auto-immunes [62, 63-73].

Plusieurs facteurs de risque comme l'obésité, la dyslipidémie, le diabète sucré de type 2, le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle, l'inactivité physique, l'âge avancé, le sexe masculin, les antécédents familiaux de MCV, l'hyperhomocystéinémie et le tabac ont été associés aux MCV chez les patients atteints de PR [74-79]. En effet, la PR séropositive peut, comme le diabète, agir comme un facteur de risque indépendant de MCV [80].

L'état pro-inflammatoire [66], la résistance à l'insuline [81], l'hyperhomocystéinémie [82] et le stress oxydatif [83] sont des caractéristiques communes de la PR et de l'athérogenèse.

De nombreuses études concernant l'athérome infra clinique ont été réalisées dans la PR. Une dysfonction endothéliale qui précède le développement des altérations morphologiques, est présente au cours de la PR. Une diminution de la compliance artérielle et une augmentation de l'épaisseur intima media ont été retrouvées dès les premières années d'évolution de la PR [61].

La cardiopathie ischémique secondaire à l'athérosclérose est la cause de décès la plus fréquente chez les patients atteints de PR [84]. Les MCV représentent 30 à 50% de tous les décès chez ces patients [61]. Ainsi, la polyarthrite rhumatoïde ajoutée aux MCV comme principale cause de décès dans le monde [85, 86] nous oblige à prendre ces maladies plus au sérieux. Par conséquent, les médecins doivent être plus engagés dans l'évaluation, la surveillance et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire afin de diminuer les taux de morbidité chez ces patients.

1.1. Prévalence de la MCV et facteurs de risque cardiovasculaire

Une large fourchette de prévalence de maladies cardiovasculaires a été rapportée dans les études précédentes.

Santiago-Casas et al. [87] ont rapporté une prévalence de (55,9%) chez des patients portoricains. Néanmoins, le fait que les personnes âgées (> 60 ans) ont une probabilité plus élevée de développer une MCV qu'elles aient ou non une PR a dû être pris en compte pour le calcul de la prévalence des MCV à Porto Rico. Cisternas et al. [88] ont évalué les facteurs de risque cardiovasculaire chez des patients chiliens atteints de PR et ont rapporté une prévalence de 46,4% pour les MCV.

Pour le Brésil [89, 90], la Colombie [91–93] et l'Argentine [94, 95], une prévalence similaire a été rapportée (47,4, 35,1 et 30,5%).

Au Mexique, cinq études [96–100] ont rapporté une prévalence globale de 20,9% pour les MCV chez les patients atteints de PR.

Dans ces études, la prévalence des infarctus de myocarde (IDM) variait de 1.1% à 8% [87 ; 88 ; 96] et la prévalence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) de 0.5% à 26% [87 ; 88 ; 96 ; 98].

Selon l'étude COMORA, la prévalence globale des maladies cardiovasculaires incluant les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux était de 6%. Elle variait d'un minimum de 1% au Maroc à un maximum de 17% en Hongrie [101]. Dans notre série, la prévalence des maladies cardiovasculaires était de 27%. On a relevé deux cas d'angine de poitrine (2%), mais pas de cas d'infarctus de myocarde ou de cas d'accident vasculaire cérébral ischémique. Ceci est probablement dû à l'âge jeune de nos patients (l'âge moyen était de $53,54 \pm 12,25$ ans).

Dans notre série, on a rapporté trois principaux facteurs de risque cardiovasculaire, la dyslipidémie (25%), le diabète de type 2 (24%) et l'hypertension artérielle (16%).

La prévalence de l'HTA dans la PR varie de 3,8% [102] à 73% [103]. Cette variation de prévalence s'explique par les différentes populations évaluées, les tailles variées des échantillons et les différences de critères d'inclusion des patients. Dans certaines études, seuls les patients traités par antihypertenseur étaient inclus, dans d'autres les chiffres tensionnels étaient déterminatifs dans le choix des cas étudiés qu'ils soient sous antihypertenseurs ou pas.

Concernant la dyslipidémie, les différentes études ont montré que les troubles lipidiques sont plus fréquents chez les patients atteints de PR que dans la population générale [104]. Dans la série de Park et al., 19,2% (58/302) des patients Coréens atteints de PR avaient une dyslipidémie [105]. D'autres études réalisées au Pakistan [106] et en Inde avaient [107] montré une prévalence plus élevée à 45% et 38.5% respectivement.

La polyarthrite rhumatoïde prédispose les patients à l'insulinorésistance (IR) et peut exposer les patients à un risque plus élevé de diabète sucré [108]. De nombreux travaux ont montré une association entre les molécules de l'inflammation impliquées dans la PR et l'IR [109]. L'âge avancé et la corticothérapie en interférence avec l'inflammation systémique engendrée par la PR sont considérés comme des facteurs importants dans la survenue du diabète chez cette population. Al-Bishri et al [57] avaient rapporté le diabète comme l'une des comorbidités communes (30,9%) chez les patients atteints de PR (n = 340). Dans l'étude COMORA [101], la prévalence de diabète sucré était de 14%. En comparant les données de la cohorte ORALE (Outcome of Rheumatoid

Arthritis Longitudinal Evaluation) à celles de la cohorte de témoins SAHS (San Antonio Heart Study), Del Rincon et al. ont montré une plus grande fréquence de DT2 (16,1 % versus 9,5 % ; $p < 0,001$) chez les patients atteints de PR [110].

1.2. Prise en charge du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de PR

Selon les dernières recommandations de l'EULAR, le rhumatologue doit être responsable de la gestion du risque cardiovasculaire chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde [111]. La diminution du risque passe par un contrôle optimal de la polyarthrite. L'évaluation du risque est recommandée pour tous les patients tous les cinq ans et lorsque le traitement est modifié. La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire repose sur les recommandations spécifiques à chaque pays. La prise en charge de la dyslipidémie, du diabète, et de l'hypertension artérielle a fait récemment l'objet d'une mise au point par des experts français [112].

La prise en charge du risque cardiovasculaire nécessite également de prescrire le moins longtemps possible et à la posologie la plus faible possible des corticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens surtout chez les patients qui ont des antécédents cardiovasculaires ou des facteurs de risque cardiovasculaire et qu'il faut insister auprès de nos patients pour qu'ils aient une alimentation équilibrée, réalisent régulièrement de l'exercice physique et arrêtent leur tabagisme [111].

a. Prise en charge de la dyslipidémie

La prise en charge de la dyslipidémie dépend du risque cardiovasculaire global [113].

Les patients à très haut risque cardiovasculaire sont les suivants :

- Pathologies cardiovasculaires ischémiques incluant l'infarctus du myocarde.
- Angine de poitrine.
- Coronaropathie silencieuse ou stent.
- Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire.

- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- Plaque carotidienne.
- Insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire DFG < 60 ml/min).
- Diabète de type 2 ou type 1.

Chez les autres patients, le risque cardiovasculaire global doit être évalué par l'équation Heart SCORE qui permet de calculer le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. Cette équation prend en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique, le cholestérol total et le LDL-cholestérol. Elle permet de définir :

- Les patients à très haut risque vasculaire (SCORE \geq 10%).
- A haut risque cardiovasculaire (SCORE \geq 5% et < 10%).
- A risque modéré (SCORE \geq 1% et < 5%).
- Et à faible risque (SCORE < 1%).

L'évaluation du risque doit être réalisée quand le rhumatisme inflammatoire chronique est contrôlé car l'inflammation modifie les paramètres lipidiques. Le score obtenu doit être multiplié par 1,5 en cas de PR.

Le risque cardiovasculaire global doit être évalué au moins tous les 5 ans et après chaque changement majeur de traitement de fond. A partir du risque cardiovasculaire global, des cibles pour le LDL cholestérol ont été définies ainsi que la prise en charge thérapeutique pour atteindre ces cibles (règles hygiéno-diététiques (RHD) et/ou statines) (Tableau XI). En cas de traitement par statine, il faudra s'assurer au troisième mois que la cible du LDL cholestérol est bien obtenue.

Tableau XI : Prise en charge de la dyslipidémie.

Heart SCORE® (%) (x 1,5 si PR)	CIBLE	Valeurs de cholestérol LDL			
		< 0,70 g/L < 1,8 mmol/L	0,70 < 1,00 g/L 1,8 à < 2,5 mmol/L	1,00 à 1,90 g/L 2,5 à < 4,9 mmol/L	> 190 mg/dL > 4,9 mmol/L
< 1	1,15 g/l	pas d'intervention	pas d'intervention	RHD	RHD ± traitement si non contrôlé
≥ 1 à < 5	1,15 g/l	RHD	RHD	RHD ± traitement si non contrôlé	RHD ± traitement si non contrôlé
≥ 5 à < 10	1,00 g/l	RHD ± traitement	RHD ± traitement	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat
≥10 ou très haut risque CV	0,70 g/l	RHD ± traitement	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat	RHD + traitement immédiat

RHD : Régime hygiéno-diététique

b. Prise en charge de l'hypertension artérielle

Les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde doivent avoir un dépistage annuel de l'hypertension artérielle [112]. Si la TA $\geq 140/90$ mmHg, il faut confirmer par mesure hors du cabinet (auto-mesure ou Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) ou adresser au médecin traitant ou au cardiologue pour une prise en charge de l'hypertension.

En auto-mesure, la TA doit être $< 135/85$ mmHg. Si la TA est $\geq 180/110$ mmHg, il faut adresser d'emblée au médecin traitant ou au cardiologue pour une prise en charge de l'hypertension. Les patients ayant une hypertension traitée doivent avoir une mesure tensionnelle pluriannuelle.

c. Prise en charge du diabète

Il est recommandé de dépister un diabète tous les 1 à 3 ans, en fonction des facteurs de risque (surpoids, obésité, tour de taille élevé, corticoïdes, ATCD familial de diabète, ATCD personnel de glycémie élevée) [112].

Le diagnostic de diabète se fait en présence d'une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (1,26 g/l) confirmée sur 2ème prélèvement ou d'une glycémie post prandiale $\geq 11,1$ mmol/l (2 g/l). En cas de découverte de diabète, se référer au médecin traitant, à l'endocrinologue ou au diabétologue.

En cas de diabète déséquilibré, il est important de discuter de l'opportunité d'un traitement par Rituximab du fait des prémédications par méthylprednisolone, les infiltrations et les bolus de solumedrol.

Dans une étude réalisée par Gossec et al., les facteurs de risque cardiovasculaire

Selon l'étude COMORA [101], l'évaluation annuelle du risque cardiovasculaire, y compris la mesure de la pression artérielle, du cholestérol sérique total (lipoprotéines de haute densité (HDL) et LDL), de la glycémie et de la créatinine sérique, a été réalisée chez 59,4% des patients, ce qui est comparable à nos résultats.

L'étude de Toms et al [115], les auteurs ont trouvé une sous-utilisation substantielle des statines chez les patients atteints de PR; 2% à 26% des patients n'ont pas été traités alors qu'ils auraient dû l'être. Ce pourcentage est comparable à celui trouvé par Gossec et al (15%) [114]. Dans notre étude 45% seulement des patients ayant une dyslipidémie étaient sous statines.

Ces résultats suggèrent que les facteurs de risque cardiovasculaire ne sont pas surveillés et gérés de façon optimale chez 30 à 50% des patients atteints de PR.

2. PR et risque infectieux

Les épisodes infectieux sont fréquents au cours de l'évolution de la PR, favorisés par la pathologie elle-même d'une part mais aussi et surtout par les thérapeutiques employées, du fait de leurs actions immunomodulatrices. Ces complications infectieuses, potentiellement sévères, tendent actuellement à devenir un des éléments de préoccupation principaux dans le suivi des malades traités pour une PR, tout particulièrement chez ceux recevant une biothérapie. En effet, si les traitements conventionnels et la corticothérapie sont déjà à l'origine d'une incidence accrue d'infection, les biomédicaments majorent encore ce risque et favorisent par ailleurs la survenue d'infections atypiques ou opportunistes. Ainsi, chez des malades recevant des traitements de fond de synthèse conventionnels, il est observé une augmentation des épisodes infectieux

sévères (justifiant notamment une hospitalisation) par rapport à la population générale, avec des facteurs de prédisposition représentés particulièrement par une corticothérapie prolongée ou un tabagisme actif [116]. Chez les patients traités par biothérapies, il est rapporté de façon constante et globalement comparable selon le type de molécule employée une augmentation des complications infectieuses. (2,7% de patients) et des complications infectieuses (infections opportunistes) et notamment ORL, urinaire (9% des patients) [114]. années mais les infections sévères sont également augmentées avec un risque globalement doublé par rapport aux patients ne recevant pas de biomédicaments (environ 3 /100 patient-années) [117]. Ce risque infectieux est maximal dans les premières semaines de traitement, agissant comme un révélateur d'un foyer infectieux jusqu'alors latent. Une attention toute particulière est portée sur le risque tuberculeux chez les malades devant recevoir une biothérapie. En effet, une incidence très significativement majorée de cas de tuberculose a été notée dès la mise sur le marché du premier anti-TNF, l'infliximab, qui correspondait en réalité à la réactivation de cas de tuberculoses latentes restées asymptomatiques jusqu'à l'initiation du traitement [118]. Ce risque infectieux justifie actuellement un bilan pré-thérapeutique systématique avant la prescription de toute biothérapie et une prise en charge particulière.

2.1. Prévalence des infections dans la PR

Dans une étude réalisée au service de rhumatologie du CHU Hassan II de Fès impliquant 164 patients atteints de PR, la prévalence de l'infection était de 26.2% [119]. Albada-kuipers et al. ont rapporté une prévalence de 23% [120], alors que Mc Kapetanovic et al. ont objectivé une prévalence à 16% [121]. Dans notre série, la prévalence de l'infection était de 28,4%, classée en 2^{ème} rang après les maladies métaboliques, cette fréquence élevée peut être expliquée d'une part par les désordres immunologiques et inflammatoires de la maladie elle-même, d'autre part par des facteurs en particuliers les traitements utilisés, notamment la corticothérapie qui a été indiquée chez 87% des patients à une dose élevée (la dose moyenne était de $8,4 \pm 2,58$ mg /j), à savoir que le risque infectieux existe même à des doses faibles ; les biomédicaments malgré leur efficacité thérapeutique, ils exposent comme la corticothérapie à un risque élevé d'infection.

L'incidence d'infections sévères sous biothérapie est de l'ordre de 5.2 évènement/100 patients année rapportée par les essais cliniques [122 –125]. Dans notre série, la majorité des infections survenues sous biothérapie, étaient des infections ostéoarticulaires et urinaires chez les patients mis sous Rituximab. Ce dernier était le plus indiqué dans notre série pour trois raisons : le coût, la disponibilité et la forte endémie tuberculeuse. L'association aux autres comorbidités peut également expliquer la fréquence des infections dans notre série.

Dans l'étude présente, les infections bactériennes étaient les plus fréquentes, l'arthrite septique à 2% ce qui est comparable aux estimations de prévalence dans les autres études qui variaient de 0,3% à 3% [126–130]. L'infection des voies urinaires avec une prévalence de 5,8%, alors qu'elle était de 2,5% dans une étude incluant 2200 patients atteints de PR [131]. Cette différence de résultats peut être expliquée par la disparité des échantillons. La tuberculose pulmonaire a été relevée chez 2,3% de cas, dans les études précédentes des taux plus élevés ont été rapportés. Notamment une étude menée à Varanasi en Inde pour évaluer les manifestations pulmonaires de la PR et qui a montré que 14 patients sur 300 (4,6%) avaient une tuberculose pulmonaire [132]. Dans une autre étude impliquant 217 patients atteint de PR, 18 (8.3%) avaient une tuberculose pulmonaire [133]. Ce taux faible de cas de tuberculose dans notre série peut être expliquée par le fait que nos patients précisément ceux candidats aux biothérapies bénéficiaient d'un bilan de dépistage de tuberculose latente avant instauration du biomédicament et une prophylaxie anti-bacillaires est démarrée chez tous les patients suspects.

Dans l'étude présente, on a relevé également des cas d'infections virales. Il s'agissait de cas d'infections par le virus de l'hépatite B et C et de cas d'infections par l'herpès zona virus.

Dans l'étude COMORA [101], l'infection par le virus de l'hépatite B a été plus fréquemment observée en Italie (9%) et en Taïwan (7%) que dans les autres pays (2,8% (IC 95%: 2,3% à 3,3%)). La prévalence de l'hépatite C était la plus élevée en Italie (6,6%), en Égypte (6,8%) et en Taïwan (4,8%).

L'infection par le virus de l'hépatite B a été la plus fréquemment observée dans notre étude avec une prévalence de 6% par rapport à l'infection par le virus de l'hépatite C qui était de 1%.

La prévalence de zona dans notre étude était de 2% (un cas de zona intercostal et un cas de zona ophtalmique). Ce qui est similaire aux résultats d'une étude impliquant 183 patients atteints de PR, dont 4 patients avaient un zona (2%) [59].

2.2. Prévention des infections et vaccinations chez les patients atteints de PR

a. Infections bactériennes :

a.1. Recommandations

Les étapes préalables recommandées avant l'instauration initiale hospitalière d'un biomédicament :

Avant mise en route du traitement, il convient de :

- Rechercher systématiquement à l'interrogatoire des antécédents infectieux, et les facteurs de risque que sont un diabète, un éthylisme chronique, une corticothérapie, une splénectomie, un nombre élevé de thérapeutiques immunosuppressives antérieures, la présence de prothèses articulaires ou d'autre matériel étranger.
- Un examen complet doit être effectué à la recherche de foyer infectieux (recherche d'ulcères, candidose des plis, intertrigo, sinusite...).
- Un examen bucco-dentaire sera effectué, des soins seront prodigués si nécessaire avant de débiter le traitement.
- Un ECBU doit systématiquement être réalisé avant mise en route du traitement.

Dans le registre AIR PR, il a été montré en analyses multivariées, que certains facteurs étaient significativement associés à un risque d'infection sévère sous Rituximab. Il s'agit de maladie chronique pulmonaire et/ou insuffisance cardiaque, atteinte extra-articulaire, et des taux d'IgG bas (inférieurs à 6 g/L) avant le début du traitement [134]. Ces éléments sont donc à prendre en compte dans le bilan pré-thérapeutique.

-Vaccination :

Il faut mettre à jour le calendrier vaccinal avant la mise en route du traitement.

La vaccination antipneumococcique est conseillée avant le début du traitement ainsi que la vaccination annuelle antigrippale.

En effet, l'ensemble des études montrent que la réponse vaccinale est diminuée sous Rituximab [135]. Ce qui n'est pas le cas pour les Anti-TNF α [136].

De nouvelles recommandations de vaccination du patient sous biothérapie sont disponibles depuis février 2012 et ont été mises à jour en décembre 2014 [137]. En particulier, un nouveau schéma de vaccination antipneumococcique a été validé comprenant, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent PCV13 (Prevenar13[®]) suivi 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PSV23 (Pneumo23[®]). Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité – selon nos connaissances actuelles – de rappel vaccinal dans cette indication [138 ; 139].

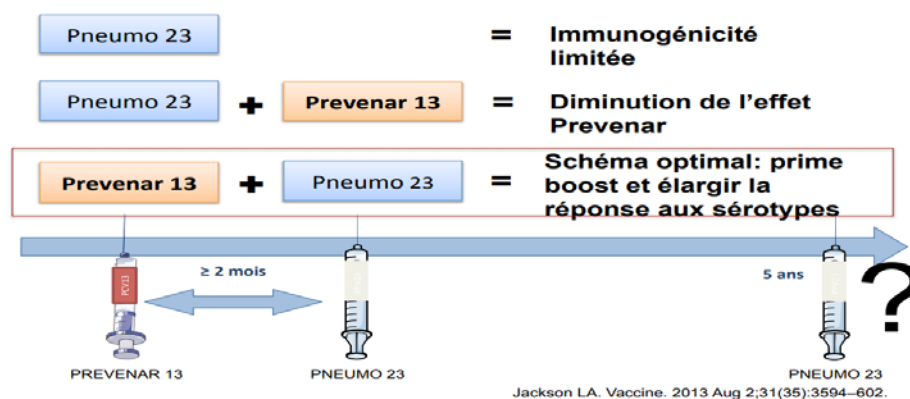


Figure 21: schéma de vaccination antipneumococcique

Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque peuvent être faites en même temps en deux points d'injection différents.

En cas de vaccination avec un vaccin vivant atténué, il faudra attendre au moins **3 semaines** et **idéalement 4 semaines** après la vaccination avant de débiter le traitement biologique.

Chez les patients déjà traités par immunosuppresseur :

Lors de l'initiation de l'Anti-TNF α , les récentes recommandations du Haut Conseil de la Santé Public (HCSP) consacrées à la vaccination des patients immunodéprimés [140] :

- Préconisent d'appliquer les recommandations générales des patients traités par immunosuppresseur et de vérifier que le patient est à jour pour les vaccins recommandés en population générale

- Recommandent spécifiquement la vaccination annuelle contre la grippe et le pneumocoque selon les modalités rappelées dans les recommandations générales
- Confirment bien évidemment la contre-indication des vaccins vivants atténués. Dans cette situation, et si la vaccination par un vaccin vivant atténué est souhaitée (Figure 22), il est nécessaire :
 - D'attendre un minimum de 3 mois (6 mois pour le Rituximab) après l'arrêt du traitement immunosuppresseur précédent avant d'effectuer la vaccination
 - D'attendre au moins 3 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination pour initier le traitement par Anti-TNF α .

Dans notre série, tous nos patients candidats aux biothérapies ont bénéficié d'un bilan préthérapeutique incluant un bilan infectieux. Les patients présentant des infections bactériennes ont été correctement traités avant l'initiation du traitement. Ainsi les patients chez qui une infection bactérienne a été révélée sous biothérapie, cette dernière a été interrompue et des prélèvements à visée bactériologiques ont été effectués avant la mise en route d'une antibiothérapie.

Concernant les vaccins contre le pneumocoque et contre la grippe, ils ne sont pas faits systématiquement chez nos patients. Selon l'étude COMORA [101], les taux de vaccination étaient également faibles, seulement 25% des patients avaient reçu une vaccination antigrippale l'année qui précédait l'étude, 17% ont reçu une vaccination antipneumococcique, et seulement 10% ont reçu les deux vaccins.

b. Infection opportuniste (tuberculose) :

b.1. Données

Une augmentation de la prévalence des tuberculoses a été observée chez les patients souffrant de PR traités par Anti-TNF α [141 ; 118].

Même si des infections primaires ont été rapportées, la plupart des cas de tuberculose observés sous Anti-TNF α sont des réactivations de tuberculose latente.

L'identification du risque tuberculeux sous Anti-TNF α a permis de développer très rapidement des stratégies de prévention. Il est utile de rappeler qu'en Europe, le risque de tuberculose chez les patients avec PR sans Anti-TNF α a été retrouvé multiplié par 4 en Espagne [142] et par 2 en Suède [143]. Sous Anti-TNF α , ce risque de tuberculose a été multiplié par 20 en 2000 et par 12 en 2001. Ce sur-risque a diminué de 83% depuis l'application du dépistage systématique (IDR < 5 mm et radiographie du thorax) et du traitement par isoniazide des tuberculoses latentes [144].

En pratique, il ne faut cependant pas baisser la garde ! L'observatoire RATIO a permis de rapporter 69 nouveaux cas de tuberculose déclarés en France sur une période de 3 ans. Les résultats de l'observatoire confirment la grande fréquence des formes extra-pulmonaires (55%). Mais les principaux résultats de RATIO sont les suivants :

- D'une part, le bilan recommandé par l'AFSSAPS n'a pas été suivi systématiquement (22 patients sans IDR et 13 sans radiographie du thorax). Un travail grec confirme ce suivi imparfait des recommandations que ce soit pour le dépistage ou pour le traitement prophylactique [145].
- D'autre part, 30 des patients ayant développé une tuberculose avaient une induration < 5 mm et 11 patients avaient une induration entre 5 et 10 mm au moment du bilan pré-thérapeutique. Ainsi, chez les patients ayant développé une tuberculose et ayant eu une IDR, cette dernière était négative dans 2/3 des cas, faisant discuter une vraie négativité (tuberculose *de novo*) ou une fausse négativité. Ces résultats confirment l'insuffisance de l'outil IDR pour dépister une tuberculose latente [146-148].
- Aucun cas de tuberculose n'est survenu chez un patient ayant reçu une prophylaxie correcte.

Il n'a pas été observé de tuberculose chez les patients traités par anti-CD20 pour une PR, hormis 2 cas [149]. Le Rituximab peut être utilisé dans les maladies rhumatologiques et auto-immunes après tuberculose sous anti-TNF, sans réactivation de l'infection [150] ou dans un contexte de patients à risque infectieux [151].

b.2. Recommandations

Selon les recommandations de l'AFSSAPS [152; 153] et sachant que la vaccination antituberculeuse a été obligatoire en France, le bilan préalable à l'instauration d'un traitement par Anti-TNF α afin de dépister les patients à risque de tuberculose latente ou active doit comporter :

✓ Un interrogatoire détaillé :

- Antécédents de vaccination par le BCG,
- Résultat des IDR anciennes à la tuberculine,
- Naissance dans un pays d'endémie tuberculeuse,
- Antécédents personnels et familiaux de tuberculose,
- Notion de contagio (contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose bacillifère) ou de primo-infection ancienne non traitée,
- Traitements antituberculeux antérieurs en sachant que les traitements antituberculeux instaurés avant 1970 étaient insuffisants.

✓ Un examen clinique à la recherche de signes de tuberculose maladie

✓ Une radiographie pulmonaire :

- En cas d'images évocatrices de séquelles tuberculeuses sur la radiographie pulmonaire, un avis pneumologique avec discussion du scanner thoracique complémentaire, parfois d'une fibroscopie bronchique, pourra être demandé

✓ Une IDR à la tuberculine doit être réalisée

Avec 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide, avec lecture de la zone d'induration en millimètres à la 72ème heure [154]. Le seuil de positivité est de 5 millimètres, chez nos patients immunodéprimés.

- En dessous de 5 millimètres, l'IDR est considérée comme négative.
- Pour une induration de plus de 5 mm, les recommandations de l'AFSSAPS de juillet 2005 considèrent que le patient est à risque de tuberculose latente, et doit bénéficier d'un traitement antituberculeux préventif avant mise sous Anti-TNF α s'il n'a jamais reçu de traitement efficace et ceci après avoir éliminé une tuberculose active.

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

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

En fonction des résultats de ces examens on distingue une absence de tuberculose, une tuberculose latente ou tuberculose active.

b.3. Traitement

Avant l'initiation du traitement Anti-TNF α :

- En l'absence de tuberculose latente ou active, le traitement Anti-TNF α peut être débuté.
- En cas de tuberculose latente, c'est-à-dire :
 - Les sujets ayant eu une primo-infection non traitée
 - Ou les sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse :
 - Sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de bithérapie
 - Sujet ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire
 - Image thoracique anormale et incertitude sur un traitement antibiotique stérilisant
 - IDR avec induration > 5 mm ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement.

Le traitement préventif sera débuté 3 semaines avant la mise en route de l'Anti-TNF α avec :

- rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j pendant 3 mois (ou Rifinah® 2 cp/j) en une prise à jeûn le matin.
 - ou isoniazide (Rimifon®) seul 3 à 5 mg/kg/j pendant 9 mois pour les patients intolérants à la rifampicine, très âgés ou cirrhotiques.
- Un malade avec un antécédent de tuberculose correctement traitée n'est pas considéré comme étant à risque et ne justifie pas une prophylaxie.

- En cas de tuberculose active, il est recommandé de prescrire un traitement complet de la maladie :
 - Quadrithérapie associant : rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j + ethambutol 20 mg/kg/j + pyrazinamide 30 mg/kg/j pendant 2 mois puis Rifinah®2 cp/j.
 - La durée totale du traitement est en fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois.

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par Anti-TNF α avant la fin du traitement antituberculeux.

Si l'intérêt clinique de l'Anti-TNF α est considéré comme majeur, le délai avant traitement sera d'au moins 2 mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches du BK).

D'après les données récentes de RATIO, la naissance dans un pays d'endémie est un facteur de risque de réactivation tuberculeuse. Mais pour l'instant, il n'est pas conseillé de débiter un traitement prophylactique sur ce seul critère. Il convient cependant d'être vigilant chez ces patients.

En cas de découverte d'une tuberculose sous Anti-TNF α :

- Le diagnostic de tuberculose sera posé à l'aide des examens suivants :
 - Recherche de BAAR sur l'examen des crachats ou tubages, 3 jours consécutifs,
 - IDR à la tuberculine (un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif dans des pathologies auto-immunes comme la PR),
 - Radiographie pulmonaire \pm TDM thoracique,
 - Autres examens et prélèvements bactériologiques orientés selon les manifestations cliniques.
- La découverte d'une tuberculose active justifie :
 - L'arrêt de l'Anti-TNF α ,
 - La durée totale du traitement est en fonction des organes atteints, allant de 6 à 18 mois.

- Quadrithérapie associant : rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 3 à 5 mg/kg/j + ethambutol 20 mg/kg/j + pyrazinamide 30 mg/kg/j pendant 2 mois puis Rifinah® 2 cp/j.
 - Tuberculose pulmonaire : 6 mois,
 - Tuberculose disséminée ou ganglionnaire : 9 à 12 mois (l'évolution étant souvent lentement favorable),
 - Tuberculose osseuse ou neuroméningée : au moins 12 à 18 mois
- Une déclaration à la pharmacovigilance.

Quand reprendre le traitement par Anti-TNF α après une tuberculose active ?

En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre un Anti-TNF α . Cependant, si l'intérêt clinique de l'Anti-TNF α est considéré comme majeur, selon l'AFSSAPS, le traitement Anti-TNF α peut être repris après un délai minimal de traitement antituberculeux supérieur ou égal à deux mois, après s'être assuré de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de BK).

Toujours selon l'AFSSAPS, en l'état actuel des connaissances, il est recommandé de poursuivre le traitement antituberculeux de façon prolongée en cas de reprise du traitement par Anti-TNF α . Cependant, si la situation infectieuse est maîtrisée, une discussion collégiale multidisciplinaire avec rhumatologue, infectiologue et spécialiste de l'organe atteint est nécessaire, afin d'éviter le maintien non justifié du traitement antituberculeux.

Dans notre série, tous nos patients candidats aux biothérapies ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique incluant un bilan de dépistage de tuberculose latente. Trois cas de tuberculose latente ont été suspectés devant la positivité de l'intra dermo réaction (IDR) à la tuberculine et du Quantiferon. Le reste du bilan était négatif (Absence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) dans les expectorations, les clichés radiologiques thoraciques ne montraient pas de signes de tuberculose active). La prophylaxie anti-bacillaire a été démarrée au moins un mois avant la biothérapie. Le schéma adopté était de 3 mois de rifampicine et d'isoniazide.

Il n'y avait pas de cas de réactivation sous biothérapie par la suite chez ces patients.

Il faut noter qu'il y'avait deux cas de tuberculose pulmonaire diagnostiqués chez deux patients mis sous anti-TNF α (Adalimumab) et chez qui le bilan initial a été tout a fait normal. Ceci peut être expliqué par la notion du contage, les patients ont été probablement en contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose. La biothérapie a été interrompue chez ces deux patients et un traitement antituberculeux a été instauré.

c. Infections virales (VHB et VHC) :

c.1. Données

• Infection par le virus de l'hépatite B :

L'utilisation d'agents Anti-TNF α chez des patients infectés par le VHB a été rapportée dans plus de 60 observations de la littérature [155–164], dans différentes indications (PR, SA, maladie de Crohn) et avec les différents agents disponibles : infliximab, étanercept, adalimumab. L'évolution de la maladie virale sous agents Anti-TNF α est variable, de l'absence d'évolution, à la réactivation de l'hépatite (augmentation de la charge virale, élévation des transaminases) jusqu'à l'évolution fatale.

La majorité des cas de réactivation surviennent chez des patients antigène HBs positif, sans traitement antiviral associé, l'aggravation survenant après un délai variable (d'une injection à plusieurs mois de traitement par Anti-TNF α). Ainsi, sur 27 cas publiés dans la littérature, une réactivation de l'hépatite B sous agent anti-TNF est notée chez 14% des patients traités par lamivudine, contre 73% des patients sans traitement antiviral [162]. Mais il a été rapporté des cas identiques (antigène HBs positif, sans traitement antiviral) sans réactivation de l'hépatite B après 12 mois de traitement Anti-TNF α [156]. À l'inverse, une réactivation de l'hépatite a été signalée sous agent Anti-TNF α chez des patients antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc et -HBs positifs, suggérant une exacerbation d'une infection occulte par le VHB [164]. Dans cette situation, Charpin et al. [165] a étudié, chez 21 patients antigène HBs négatif, anticorps HBc positifs, les titres d'anticorps et la charge virale VHB, avant et après en moyenne 27 mois de traitement par Anti-TNF α . Aucun cas

de réactivation (séroconversion antigène HBs, ou apparition d'une réplication virale mesurée par la quantité d'ADN du VHB) n'a été observé, cependant, les taux d'anticorps anti-HBs ont diminué de plus de 30% chez 6 patients.

En cas de réactivation de l'hépatite B, l'adjonction d'un traitement antiviral (essentiellement ténofovir) permet le plus souvent une diminution de la charge virale [161].

Des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés lors de l'utilisation du Rituximab au cours de la PR [166]. Mais les dernières données du programme d'études cliniques sur 11 ans ne montrent aucun cas de réactivation virale B [167]. De même, une étude rétrospective a évalué le risque de réactivation chez 33 patients AgHBs négatif mais anticorps anti-HBc positifs [168]. Et aucune séroconversion HBs n'a été décrite ; 6/28 patients ont eu une diminution de plus de 50% des taux d'anti-HBs avec 2 négatifs et un seul patient a eu un ADN viral B positif à 44 UI/ml après 6 mois de RTX d'évolution favorable sous lamivudine. Aucune prophylaxie virale B n'est justifiée mais une surveillance de l'antigène HBs et de l'ADN viral B doit être réalisée sous RTX.

• Infection par le virus de l'hépatite C :

Les données de la littérature n'apportent pas d'argument en faveur d'une réactivation de l'hépatite C sous l'effet des traitements Anti-TNF α (étanercept, infliximab) [156; 169 –173]. En particulier, une étude italienne a évalué 31 patients atteints de PR, infectés par le VHC et traités par agent Anti-TNF α [171]. Après un suivi moyen de 20 mois, trois patients ont eu une élévation des taux d'ARN du VHC, et un patient a arrêté le traitement du fait d'une élévation persistante des transaminases. Il a été montré que l'adjonction d'étanercept à la ribavirine et à l'interféron pégylé améliore la réponse thérapeutique spécifique du VHC.

Cependant, il est à noter que le traitement Anti-TNF α est susceptible de favoriser l'apparition d'une cryoglobulinémie, sans influence sur la virémie, chez ces patients [173], et la sécurité à long terme d'un traitement par agents Anti-TNF α chez un patient porteur du VHC n'est pas établie. La surveillance des transaminases et de la charge virale VHC est requise sous traitement.

Dans l'infection chronique par VHC, le rituximab semble sans effet sur l'atteinte virale. Néanmoins, l'association rituximab plus interféron alpha 2b et ribavirine induit une réduction

significative de la charge virale sur 24 mois chez les patients ayant une vascularite liée au virus de l'hépatite C en comparaison aux patients traités par Rituximab seul qui gardent une charge virale VHC stable [174].

c.2. *Recommandations*

Interroger le patient sur ses antécédents d'infection de VHB et C, d'infection par le VIH (comportements sexuels à risque, sérologie antérieure).

Envisager une stratégie de prévention vaccinale adaptée à l'individu : par exemple vaccination antigrippale, anti-hépatite B en cas de facteurs de risque. La vaccination contre l'hépatite B a été recommandée par la Société Européenne d'Hépatologie (European Association for the Study of the Liver) [175] chez les malades qui devront prendre un traitement immunosuppresseur.

Les vaccins vivants sont, selon le principe de précaution, contre-indiqués après instauration du traitement, il est donc recommandé de les réaliser avant mise sous biothérapie.

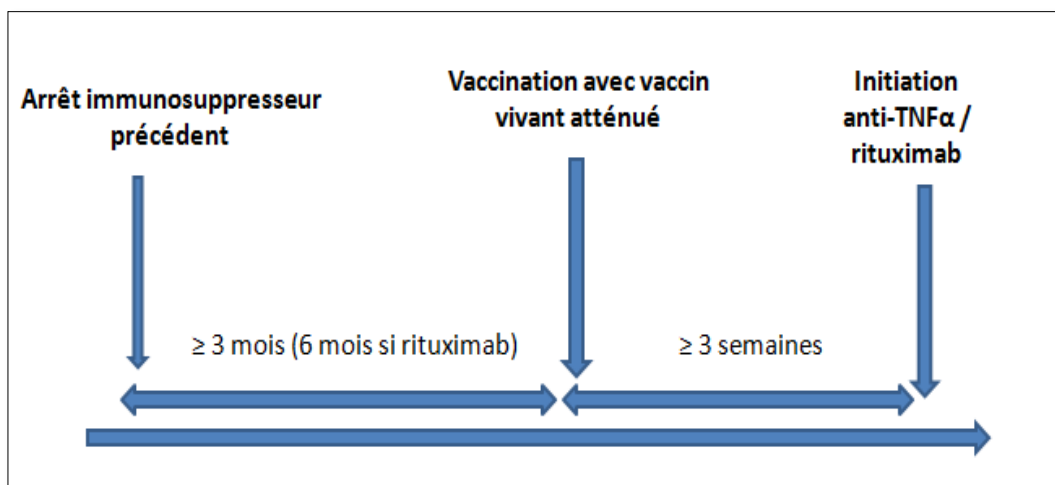


Figure 22 : Modalités d'administration d'un vaccin vivant atténué chez un patient traité par immunosuppresseur

Les sérologies pour le VHC et le VHB doivent être systématiques avant la mise en route du traitement.

En cas d'infection virale active par le VHB, le VHC, l'avis d'un infectiologue sera requis avant toute décision thérapeutique.

Une infection latente par VHB ou chronique représente une contre-indication théorique à l'initiation d'une biothérapie. En cas de sérologie positive, une évaluation précise, multidisciplinaire, de la balance bénéfice-risque de l'instauration d'une biothérapie est de mise, avec analyse des alternatives thérapeutiques possibles pour la maladie rhumatologique. Dans tous les cas, la décision sera prise en accord avec l'hépatologue ou l'infectiologue selon la situation, avec éventuelle discussion d'un traitement antiviral préemptif (débuté avant l'introduction de la biothérapie), une surveillance continue de la charge virale durant le traitement et 6 à 12 mois après l'arrêt de celui-ci, le risque de réactivation virale perdurant plusieurs mois au décours de l'arrêt de la biothérapie.

Des recommandations pratiques ont été proposées pour les porteurs d'une hépatite chronique B mis sous traitement immunosuppresseur [176] (Figure 23).

- Le bilan pré-thérapeutique évalue la présence d'antigène HbS et d'anticorps anti-HbC.
- Chez les patients antigène HbS positif, l'évaluation de la charge virale est requise.
- Des taux d'ADN VHB supérieurs à 2 000 UI/ml justifient un traitement antiviral
- Les patients Ag HbS négatif ont un risque plus faible de réactivation. Néanmoins, la présence d'anticorps anti-HbC dans cette situation, peut traduire une infection occulte et justifie un traitement prophylactique.

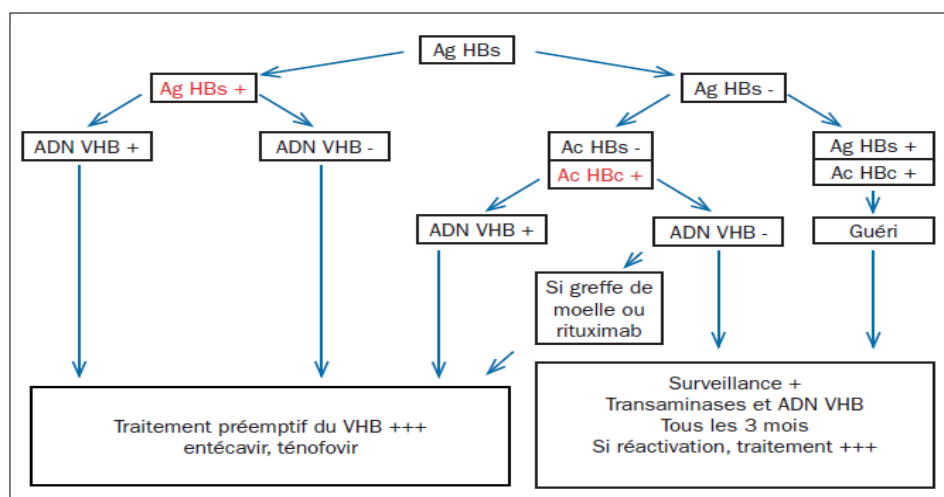


Figure 23 : Algorithme de prévention de réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les patients mis sous traitement immunosuppresseur. D'après Barclay S et al [176].

c.3. Traitement

Un traitement antiviral spécifique en accord avec le spécialiste.

Dans l'étude présente, les sérologies pour le VHC et le VHB ont été réalisées de façon systématique chez tous nos patients avant la mise en route du biomédicament.

Un cas de portage chronique asymptomatique d'hépatite virale B fut vacciné avant d'entamer la biothérapie avec surveillance des transaminases et charge virale.

La surveillance des transaminases et de la charge virale ont été effectuée également chez un patient qui présentait un profil d'hépatite b guérie.

Il n'y avait pas de réactivation sous biothérapie chez ces patients.

3. PR et ostéoporose (OP)

Le fait d'avoir une PR représente un facteur de risque indépendant de développer une ostéoporose. L'atteinte osseuse prédomine au niveau de l'extrémité supérieure du fémur, mais des études récentes concordantes prouvent que la densité minérale osseuse diminue également significativement au rachis lombaire, et ceci dès la première année d'évolution. On estime que l'ostéoporose dans la PR est approximativement à l'origine d'un doublement du risque fracturaire. Les facteurs de risque à l'origine d'un retentissement osseux de la PR sont pour certains identiques à ceux rencontrés au cours de l'ostéoporose tout venant, notamment l'âge, la date de survenue de la ménopause chez la femme et l'indice de masse corporelle. Des facteurs spécifiques à la PR ont également une influence sur le risque de survenue d'une ostéoporose et de ses conséquences fracturaires, en particulier l'importance de la destruction articulaire, l'activité de la maladie et la durée d'évolution de la PR [177].

3.1. Prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints de PR

La prévalence de l'OP chez les patients atteints de PR dans différentes parties du monde était comprise entre 22% et 36% [178 –180], ce qui est conforme à nos résultats.

3.2. Prévention et traitement de l'ostéoporose chez les patients atteints de PR

Recommandations de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite [181] :

a. Évaluation initiale du risque de fracture chez les sujets recevant une corticothérapie prolongée : (Annexe 6)

Compte tenu d'une perte osseuse et d'un risque de fracture rapidement augmentés après le début de la corticothérapie, une première évaluation du risque de fracture est recommandée le plus tôt possible chez tous les patients (dans les six mois suivant le début du traitement par les corticoïdes). Cette évaluation devrait inclure :

- Recherche d'antécédents de corticothérapie (dose, durée, mode d'utilisation)
- Evaluation des facteurs de risque de fractures (malnutrition, perte de poids importante ou hypotrophie, hypogonadisme, hyperparathyroïdie secondaire, maladie thyroïdienne, antécédents familiaux de fracture de la hanche, antécédents de consommation d'alcool [à ≥ 3 unités / jour] ou de tabagisme) et d'autres comorbidités.
- Un examen physique comprenant la mesure du poids et de la taille (sans chaussures), l'évaluation de la force musculaire et l'évaluation des autres signes cliniques de fracture non diagnostiquée (sensibilité de la colonne vertébrale, déformation etc.)
- Calcul du risque de fracture par usage du FRAX (Fracture risk assessment tool), cet outil permet de calculer le risque de fracture sur une période de 10 ans (Annexe7) chez les adultes ≥ 40 ans
- Pour les adultes < 40 ans, l'ostéodensitométrie (ODM) doit être effectuée dès que possible, mais au moins dans les 6 mois suivant le début de la corticothérapie si le patient présente un risque élevé de fracture en raison d'antécédents de fracture ostéoporotique ou si le patient a d'autres facteurs de risque d'ostéoporose .

b. Réévaluation du risque de fracture :

- Une évaluation clinique du risque de fracture doit être effectuée tous les 12 mois.

- Chez les adultes ≥ 40 ans une réévaluation avec FRAX et ODM si disponible, doit être effectuée tous les 1 à 3 ans
- Chez les adultes < 40 ans avec un risque modéré à élevé de fracture, l'ODM devrait être effectuée tous les 2 ou 3 ans.

c. Recommandations pour le traitement:

Apport de calcium et de vitamine D et modifications du mode de vie sont recommandés pour tous les patients recevant un traitement par GC.

- Optimisation de l'apport en calcium (1 000 à 1 200 mg / jour)
- Optimisation de l'apport en vitamine D (600 à 800 UI/ jour)
- Modifications du mode de vie (régime équilibré, maintien d'un poids idéal, arrêt du tabac, exercice physique régulier, limitation de la consommation d'alcool à une ou deux boissons alcoolisées par jour)

Pour adultes < 40 ans OU ≥ 40 ans :

- Avec faible risque de fracture : un apport de calcium et de vitamine D avec modifications du mode de vie sont recommandés
- Avec risque modéré à élevé de fracture : un traitement par un biphosphonate oral est recommandé. Si le traitement par biphosphonate orale n'est pas approprié, un traitement par biphosphonate en IV, tériparatide, denosumab ou raloxifène sont recommandés. Le raloxifène est indiqué chez les femmes ménopausées. Le traitement au denosumab ou au biphosphonate en IV ne doit être instauré qu'après une discussion avec la patiente sur la très faible qualité des preuves concernant les dommages fœtaux en cas de grossesse non planifiée, ainsi une contraception efficace devrait être instaurée chez les femmes en âge de procréer.

Adultes avec une greffe d'organe, taux de filtration glomérulaire ≥ 30 ml / minute, et aucune preuve de maladie osseuse métabolique qui continue le traitement avec des GC

- Une évaluation par un expert en maladies osseuses métaboliques est recommandée avant d'initier un traitement pharmacologique chez les adultes ayant subi une transplantation rénale. L'utilisation du denosumab est non recommandée en raison du manque de données de sécurité dans cette population de patients traités avec des agents immunosuppresseurs multiples.

d. Recommandations pour le traitement de suivi :

- Adultes âgés de ≥ 40 ans poursuivant un traitement par GC :
 - Ayant eu une fracture survenue après ≥ 18 mois de traitement avec un biphosphonate oral ou ayant eu une perte significative de ODM ($\geq 10\%$ / an), un traitement avec une autre classe (tériparatide, denosumab) ou un biphosphonate en IV est recommandé.
 - Ayant terminé 5 ans de traitement oral par biphosphonates et qui présentent un risque moyen à élevé de fracture, la poursuite du traitement anti-ostéoporotique (en plus du calcium et de la vitamine D) est recommandée, soit la poursuite du biphosphonate oral pendant 7-10 ans, ou le passage à un biphosphonate en IV si l'absorption ou l'adhérence est un problème, ou le traitement avec une autre classe, notamment le tériparatide ou denosumab.
- Adultes âgés de ≥ 40 ans en arrêt de corticothérapie et toujours sous traitement d'ostéoporose:
 - Avec un faible risque de fracture : il faut arrêter le traitement anti-ostéoporotique et continuer le traitement par calcium et la vitamine D
 - Avec un risque de fracture modéré à élevé : il faut poursuivre le traitement anti-ostéoporotique.

Des précédents audits ont montré que l'utilisation de calcium, de vitamine D, et de biphosphonates n'était pas optimale [182-183]. Pour Cheng et al, 8 % des patients sont traités par un biphosphonate et 27 % recevaient du calcium et de la vitamine D [182] alors que Solomon et al ont rapporté que 42 % des patients recevaient un traitement de l'ostéoporose et que 25 % recevaient du calcium et/ou de vitamine D [184]. Ce qui a été également constaté dans notre étude ; on avait 15.9% de patients qui recevaient de la vitamine D, 6.8% recevaient du calcium et seulement 14.8% sont traités par les biphosphonates, ce qui est peu par rapport au nombre de patients diagnostiqués d'ostéoporose et le nombre de patient mis sous corticothérapie.

4. PR et autres comorbidités

Dans notre étude, on a relevé également les comorbidités suivantes :

4.1. Dépression

La dépression est une comorbidité couramment observée chez les patients atteints de PR. Cependant, sa prévalence varie à travers le monde (2% au Maroc, 33% aux Etats-Unis) [101]. Dans l'étude présente, les patients inclus dans ce travail répondaient à deux critères: la dépression devait être diagnostiquée et confirmée par un psychiatre et nécessitait une prise en charge médicamenteuse. Cela peut être la raison de la prévalence réduite de la dépression dans notre étude qui était de 3%.

4.2. Maladies gastroduodénales

La PR est associée à une série de comorbidités gastro-intestinales (GI) [185]. Certaines d'entre elles sont associées à la maladie elle-même, mais la plupart sont liées à son traitement.

Nombreuse sont les études qui ont démontré l'association de l'ulcère gastroduodéal avec l'utilisation de corticoïdes et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'ulcère gastroduodéal survient de façon accru en cas d'utilisation concomitante de ces deux médicaments [186].

Dans notre étude, la prévalence de l'ulcère gastroduodéal était de 3.4%. Ce taux est bas par rapport à la prévalence globale de l'ulcère gastro-intestinal (10,8%) rapportée par l'étude COMORA [101], ceci est probablement en rapport avec les tailles différentes des échantillons.

4.3. Maladies oculaires


En dehors du syndrome sec oculaire, la cataracte est la manifestation ophtalmologique la plus fréquente (4.5% de l'ensemble des comorbidités relevées) dans notre série, Ammapatti et al dans leur étude ont rapporté une cataracte dans 1% des cas alors que Reddy et al dans 9% des cas. [187 ; 188].

McGavin et al ont étudié 4 210 patients atteints de PR et ont observé une épisclérite chez 0,17% des patients [189]. Reddy et al ont rapporté une épisclérite chez 1% des patients et Bhadoria et al chez 0,93% des patients [188,190]. Dans la présente étude, nous avons trouvé une épisclérite dans 1% de cas. D'autres résultats ont également été rapportés par Ammapati et al en 2015 (3% d'épisclérite) et Zlatanović G en 2010 (5% d'épisclérite) [187, 191]


Dans la série de L. Lehlou et al [192] l'uvéite a été notée dans 1,9% des cas. Le glaucome et la maculopathie ont été objectivés chacun dans 0,9% des cas. Dans notre série l'uvéite et la maculopathie ont été notées dans 1% de cas, le glaucome dans 2% de cas.

4.4. Pneumopathies

Concernant les manifestations pulmonaires de la PR, l'asthme était le plus fréquent, sa prévalence dans notre série était de 6% alors que Rudwaleit et al. [193] ont rapporté une prévalence de (4,3%). Kaptanoglu et coll. [194] ont rapporté un taux de prévalence de l'asthme de 3,2% dans le groupe PR.



CONCLUSION



La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le chef de file des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Elle touche environ 1% de la population mondiale. C'est une affection invalidante qui conduit plus ou moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et, à long terme, en l'absence de traitement, à l'incapacité fonctionnelle et/ou au handicap sévères. L'importance de son diagnostic et de son traitement précoces est majeure.

Les comorbidités sont des affections associées à la PR. Les mécanismes de ces associations peuvent être liés à la PR elle-même, aux effets des traitements utilisés pour l'améliorer, ou bien l'apanage d'une coïncidence, et sont souvent mal dépistées et leur prise en charge est insuffisante.

La question qui se pose est de savoir comment améliorer au mieux cette situation. Le rhumatologue traitant devrait considérer l'évaluation périodique des comorbidités comme l'une des tâches impliquées dans le traitement d'un patient atteint de PR.

Le développement et la mise en œuvre de programmes standardisés de détection, de prise en charge et de prévention des comorbidités dans la pratique clinique quotidienne, en partenariat avec d'autres prestataires de soins, pourraient grandement faciliter l'identification et l'intervention pour réduire la prévalence des comorbidités.



RECOMMANDATIONS



Nous recommandons pour la mise en évidence et l'incitation à une meilleure prise en charge des comorbidités :

La mise en place d'une organisation efficiente en hôpital de jour pour dépister et prévenir les pathologies dont la prévalence est augmentée chez les patients atteints de PR.

En pratique, sur une journée :

- Les équipes de soins évalueront la pathologie rhumatismale, le statut osseux, cardiovasculaire, pulmonaire avec la réalisation d'un certain nombre d'exams complémentaires (DMO, une échographie cardiaque...). De nombreux points seront également abordés comme l'observance des traitements, l'hygiène bucco-dentaire, vaccinations, le dépistage des cancers...
- A la fin de la journée, à partir de l'ensemble des données, le rhumatologue réalisera une synthèse qui sera envoyée au médecin généraliste ou traitant pour le remettre en boucle de soins et au patient lui-même avec les différents conseils.
- Le rhumatologue ajuste si besoin le traitement rhumatismal et/ou recommande des stratégies préventives et/ou oriente vers d'autres spécialistes pour les problèmes non rhumatismaux.

Afin de réussir ce programme de dépistage et de prise en charge des comorbidités il est important de :

- Organiser des réseaux de soins : médecins généralistes ou de famille /rhumatologues / autres spécialistes (cardiologues, infectiologue,...).
- Organiser des journées d'information sur la PR et ses comorbidités pour les médecins participants dans ces réseaux de soins.
- Développer des référentiels métiers permettant de définir les tâches de chaque participant en termes de prise en charge de la PR.



ANNEXES



Annexe 1 :

Critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde

Critères ACR 1987

Les critères ACR (American College of Rheumatology) sont des outils de classification de la PR. Ils comprennent:

• **Des critères cliniques:**

- Une raideur matinale (articulaire ou péri-articulaire) d'au moins une heure.
- Une arthrite d'au moins 3 articulations (gonflement simultané, observé par un médecin par hypertrophie des tissus mous ou épanchement hors hypertrophie osseuse, sur 14 sites articulaires possibles (IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles, MCP).
- Une arthrite touchant la main (site articulaire concerné les poignets, les MCP et les IPP).
- Une arthrite symétrique.

Ces critères doivent exister depuis au moins 6 mois. Il s'y ajoute un autre critère clinique, celui relatif à la présence de nodules rhumatoïdes définis comme des nodules sous cutanés par un médecin, sauf ceux situés sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou péri-articulaires.

Un critère biologique:

La présence du facteur rhumatoïde à titre élevé par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 % de la population normale.

Un critère radiologique:

La présence de lésions typiques sur les radiographies des mains et poignets, ou des avant-pieds: érosions osseuses, déminéralisation en bande.

Il faut 4 critères pour avoir une sensibilité de 91,2 % et une spécificité de 89,3 %.

Critères ACR/EULAR 2010

Devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie :

Ces critères sont utilisés :

- Pour déterminer les patients nécessitant un traitement par Méthotrexate (score permettant la classification en PR) devant un rhumatisme inflammatoire
- Afin d'instaurer ce traitement en urgence dans la fenêtre d'opportunité thérapeutique (les traitements sont + efficaces au stade initial de la maladie)

Le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6 .

Paramètre	Nombre de points
Atteinte articulaire :	0
– 1 grosse articulation	1
– 2–10 grosses articulations	2
– 1–3 petites articulations	3
– 4–10 petites articulations	5
– >10 petites articulations	
– Sérologie :	
– FR ET Ac anti CCP	0
– FR OU Ac anti CCP faible (< 3N)	2
– FR OU Ac anti CCP élevé (> 3N)	3
Durée :	
– Inférieure à 6 semaines	0
– Supérieure à 6 semaines	1
Biologie :	
– CRP ET VS normales	0
– CRP OU VS anormales	1

Annexe 2 :

Le DAS (Disease Activity Score)

Le DAS 44 (Disease Activity Score) est un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (European League Against Rheumatism) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie. Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS.

C'est le plus utilisé actuellement. L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 MCP, 8 IPP des mains, 2 inter-phalangiennes des pouces, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique.

Le calcul du DAS 28, se fait selon la formule suivante: $DAS\ 28 = [0,56 \sqrt{TJC}] + [0,28 \sqrt{SJC}] + [0,7 \ln(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$.

Définition du niveau d'activité avec le DAS 28:

- PR de faible niveau d'activité: $DAS\ 28 \leq 3,2$.
- PR active: $DAS\ 28 > 3,2$.
- PR modérément active: $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$.
- PR très active $> 5,1$.

Annexe 3:

Indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Définition:

Il s'agit d'un indice reflétant le statut fonctionnel (capacité fonctionnelle) du patient. Le HAQ (Health Assessment Questionnaire) est un auto-questionnaire (adaptation française du Stanford Questionnaire) mesurant les aptitudes quotidiennes du patient la semaine précédente.

Mode d'emploi en pratique:

Le patient remplit seul son questionnaire. Chaque question est cotée de 0 à 3 selon la difficulté ressentie par le patient:

- 0 = aucune difficulté.
- 1 = quelques difficultés.
- 2 = beaucoup de difficultés.
- 3 = impossible.

La note pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la note la plus forte obtenue parmi les 2-3 réponses aux questions du domaine (idem si donnée manquante). La notion d'une aide et/ou d'un recours à des appareils modifie la cotation qui devient au moins 2. On attribue la note 3 si la note préalable est déjà =3.

L'**indice fonctionnel ou "disability index"**, est la somme des cotations des divers domaines concernés, divisée par 8 (nombre de domaines évalués). On peut proposer, par exemple, une mesure tous les 6-12 mois.

Interprétation: le score obtenu est compris entre 0 et 3.

Veuillez 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
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
-				
Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
-				
Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
-				
vous lever d'une chaise				
-				
vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
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 ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
-				
marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
-				
monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
-				
vous laver et vous sécher entièrement ?				
-				
prendre un bain ?				
-				
vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
-				
prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
-				
ouvrir une porte de voiture ?				
-				
dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
-				
ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
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.				

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....

Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :

S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher

Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....

Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

Annexe 4:

EVA appréciation globale de la maladie par le patient

L'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il s'agit d'une échelle visuelle analogique horizontale de 10 cm, portant la mention « maladie inactive » à extrémité gauche et « maladie très active » à droite.

La question à formuler au patient est:

« En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant la semaine précédente sur cette échelle où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ? »

0

Maladie inactive

100

Maladie très active

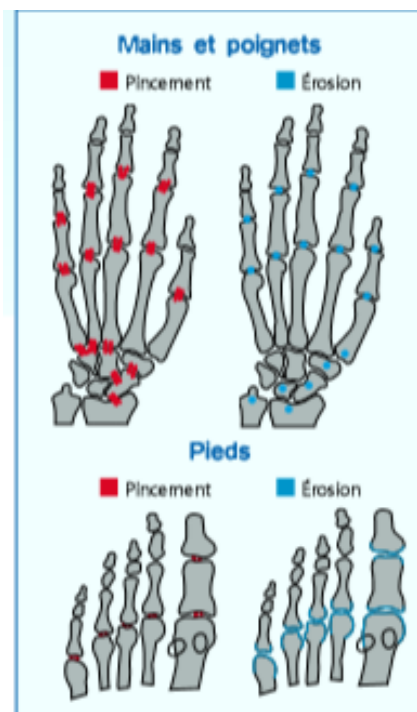
Annexe 5:

Le Score de Sharp modifié par Van den Heijde

Dans le score de Sharp modifié par van der Heijde la présence d'érosion est recherchée dans 16 sites articulaires aux mains et dans six sites articulaires aux pieds.

À l'échelon individuel ce score permet d'apprécier les modifications radiographiques.

- Note d'érosions: 16 sites pour chaque main / poignet et 6 sites pour chaque pied. Les érosions sont notées de 0 à 5 en fonction de leur taille et en référence à un atlas. Le score total d'érosion est:
 - aux mains: 0-160.
 - aux pieds: 0-120.
- Note de pincement articulaire: 15 sites pour chaque main / poignet et 6 sites pour chaque pied.
 - 0 = Absence de pincement.
 - 1 = Pincement localisé ou douteux.
 - 2 = Pincement \leq 50 %.
 - 3 = Pincement $>$ 50 % ou subluxation.
 - 3 = Disparition totale de l'interligne articulaire.



Annexe 6:


Les catégories de risque de fracture chez les patients traités par GC

Table 1. Fracture risk categories in GC-treated patients		
	Adults ≥ 40 years of age	Adults < 40 years of age
High fracture risk	<p>Prior osteoporotic fracture(s) Hip or spine bone mineral density T score ≤ -2.5 in men age ≥ 50 years and postmenopausal women</p> <p>FRAX* (GC-adjusted†) 10-year risk of major osteoporotic fracture‡ $\geq 20\%$ FRAX* (GC-adjusted†) 10-year risk of hip fracture $\geq 3\%$</p>	Prior osteoporotic fracture(s)
Moderate fracture risk	<p>FRAX* (GC-adjusted†) 10-year risk of major osteoporotic fracture‡ 10–19% FRAX* (GC-adjusted†) 10-year risk of hip fracture $> 1\%$ and $< 3\%$</p>	<p>Hip or spine bone mineral density Z score < -3 or rapid bone loss ($\geq 10\%$ at the hip or spine over 1 year) and Continuing GC treatment at ≥ 7.5 mg/day for ≥ 6 months</p>
Low fracture risk	<p>FRAX* (GC-adjusted†) 10-year risk of major osteoporotic fracture‡ $< 10\%$ FRAX* (GC-adjusted†) 10-year risk of hip fracture $\leq 1\%$</p>	None of above risk factors other than GC treatment

* <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>.
 † Increase the risk generated with FRAX by 1.15 for major osteoporotic fracture and 1.2 for hip fracture if glucocorticoid (GC) treatment is > 7.5 mg/day (e.g., if hip fracture risk is 2.0%, increase to 2.4%).
 ‡ Major osteoporotic fracture includes fractures of the spine (clinical), hip, wrist, or humerus.

Annexe 7

Les 12 items de l'outil d'évaluation du risque de fracture ostéoporotique FRAX

Country : **France** Name / ID : About the risk factors 

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 ye ars) or Date of birth
Age: Date of birth:
Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD
Select



RÉSUMÉS



Résumé

La Polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent chez l'adulte. L'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires, d'ostéoporose et d'infection est bien documentée dans la PR. La prise en charge de ces comorbidités est l'objet de recommandations.

Pour étudier la prévalence et la prise en charge de comorbidités survenant au cours de la PR, une étude rétrospective a été réalisée au service de rhumatologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une durée de 10 ans (1^{er} janvier 2006 au mars 2016). On avait inclus dans l'étude, les cas de polyarthrites rhumatoïdes diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1987 pour les PR établies et anciennes et les critères de l'ACR/EULAR 2010 pour les PR débutantes. La collecte des données s'est faite à l'aide d'une fiche d'exploitation préalablement établie.

Nous avons étudié 135 patients dont l'âge moyen était de $53,54 \pm 12,25$ ans. Ils étaient majoritairement de sexe féminin (77%). La durée moyenne d'évolution de la PR était de $14 \pm 7,13$ ans. Le délai diagnostique moyen était de $3 \pm 4,19$ ans. Le délai de prise en charge moyen était de 1,8 mois (extrêmes allant de 0 mois à 3 ans). L'atteinte était poly-articulaire bilatérale et symétrique dans 83%, et 94,3% des patients avaient une arthrite des petites et moyennes articulations de la main. Les manifestations extra-articulaires étaient présentes chez 55% des patients.

Dans cette étude, 67% des malades (n=86) étaient séropositifs pour le FR et 65% (n=82) étaient positifs pour les ACPA. Les érosions osseuses radiologiques étaient présentes à 76% (n=76).

Le traitement antalgique (AINS) était administré dans 55,6% des cas et la corticothérapie dans 87% de cas. Le méthotrexate constituait le traitement de fond le plus utilisé et ce dans 81%

des cas. La biothérapie était indiquée chez 49 malades et la majorité des patients était sous Rituximab (65.3%).

Les comorbidités étaient fréquentes à 71.5% (n=88) et étaient par ordre de fréquence décroissante : les maladies métaboliques (49%), les infections (28%), les comorbidités cardiovasculaires (27%), l'ostéoporose (25%), maladies gastroduodénales (14%), maladies ophtalmiques (11%), pneumopathies (7%), dépression (3%) et cancers (0%).

La prise en charge des comorbidités avait inclus l'évaluation du risque cardiovasculaire, y compris la mesure de la pression artérielle, du cholestérol total, de la glycémie et de la créatininémie, qui a été réalisée respectivement chez 56%, 52%, 62%, 63% des patients. La vaccination contre la grippe et le pneumocoque n'était pas faite systématiquement chez nos patients. La gestion des cas d'ostéoporose était comme suivant : 15.9% recevaient de la vitamine D, 14.8% recevaient les biphosphonates et 6.8% recevaient du calcium.

En conclusion les comorbidités associées à la PR étaient fréquentes et très diversifiées, les plus fréquentes étaient les facteurs de risque cardiovasculaire. La prise en charge des comorbidités était sous optimale.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic inflammatory rheumatism in adults. The increased risk of cardiovascular disease, osteoporosis and infection is well documented in RA. The management of these comorbidities is the subject of recommendations.

To study the prevalence of RA's comorbidities and their management, a cross-sectional study was conducted at the Rheumatology Department of the Military Hospital (Avicène) in Marrakech over a period of 10 years (from January 1, 2006 to March 2016). Included in the study were cases of rheumatoid arthritis diagnosed according to the 1987 ACR criteria for established and old RAs, and the 2010 ACR / EULAR criteria for early RAs. Data collected: demographics, disease characteristics (Activity, severity, and treatment), comorbidities (cardiovascular, infections, cancer, gastrointestinal, pulmonary, osteoporosis, ophthalmic diseases and psychiatric disorders).

A total of 135 patients were enrolled, with an average age of 53.54 ± 12.25 years. They were mainly female (77%). The mean duration of RA's progression was 14 ± 7.13 years. Mean diagnostic delay was 3 ± 4.19 years. The average management time was 1.8 months. The lesion was bilateral and symmetrical polyarticular in 83%, and 94.3% of the patients had arthritis of the small and medium joints of the hand. Extra-articular manifestations were present in 55% of patients.

In this study 67% of patients (n = 86) were seropositive for rheumatoid factor and 65% (n=82) were positive for ACPA. Radiological bone erosions were present at 76% (n = 76).

Analgesic treatment (NSAID) was administered in 55.6% of cases, corticosteroids in 87% of cases. Methotrexate was the most commonly used DMARD in 81% of cases. Biotherapy was indicated for 49 patients. The population benefiting from biotherapy was predominantly under Rituximab (65.3%).

Comorbidities were frequent at 71.5% (n=88) and were in order of decreasing frequency: metabolic diseases (49%), infections (28%), cardiovascular comorbidities (27%), osteoporosis (25%), gastroduodenal diseases (14%), ophthalmic diseases (11%), pulmonary diseases (7%), depression (3%) and cancers (0%).

The management of comorbidities including cardiovascular risk assessment with the measurement of blood pressure, total cholesterol, blood glucose, and serum creatinine, were performed in 56%, 52%, 62% and 63% of patients respectively, vaccination against influenza and pneumococcus was not routinely done for our patients, the management of osteoporosis cases was also suboptimal, only 15.9% received vitamin D, 14.8% received bisphosphonates and 6.8% received calcium.

In conclusion comorbidities associated with RA were frequent and highly diverse, the most common being cardiovascular risk factors. The management of these comorbidities was suboptimal.

ملخص

التهاب المفاصل الروماتويدي هو الروماتيزم الالتهابي المزمن الأكثر شيوعاً عند البالغين. خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وهشاشة العظام والعدوى، موثقة بشكل جيد في التهاب المفاصل الروماتويدي. تدبير هذه الأمراض هو موضوع التوصيات.

لدراسة انتشار ونوع الأمراض المصاحبة لالتهاب المفاصل الروماتويدي وتدبيرها تم إجراء دراسة مستعرضة في قسم أمراض الروماتيزم بمستشفى ابن سينا العسكري بمراكش، تم العمل على مآمته 10 سنوات (من 1 يناير 2006 إلى مارس 2016) من المعطيات. وشملت الدراسة حالات التهاب المفاصل الروماتويدي التي تم تشخيصها وفقاً لمعايير ACR لعام 1987 بالنسبة للحالات قديمة التشخيص، ومعايير ACR / EULAR 2010 بالنسبة للحالات حديثة التشخيص. البيانات التي تم جمعها: الخصائص الديمغرافية، خصائص المرض (النشاط، الشدة، العلاج)، الأمراض المصاحبة (أمراض القلب والأوعية الدموية، العدوى، السرطان، الجهاز الهضمي، الرئة، هشاشة العظام، أمراض العين والاضطرابات النفسية).

تم تسجيل ما مجموعه 135 مريضاً، بمتوسط عمر 53.54 ± 12.25 سنة. كان غالبية المرضى من الإناث (77%). وبلغ متوسط مدة تطور التهاب المفاصل الروماتويدي 7.13 ± 14 سنة ومتوسط تأخير التشخيص 3 ± 4.19 سنة وكان متوسط تدبير المرض 1.8 شهراً. كانت الآفة ثنائية ومتوازنة في 83% من الحالات، و 94.3% من المرضى كانوا مصابين بالتهاب المفاصل الصغيرة والمتوسطة في اليد. الأعراض الخارجية الغير مرتبطة بالمفاصل شخضت لدى 55% من المرضى.

في هذه الدراسة كان 67% (ع = 86) من المرضى إيجابيين لـ FR و 65% (ع = 82) كانوا إيجابيين لـ ACPA. تآكل العظام (érosions) برز في المقاطع الإشعاعية عند 76% (ع = 76) من الحالات.

استخدم العلاج المسكن للألم (AINS) لدى 55.6 % من الحالات، والكورتيكوستيرويدات لدى 87 % من الحالات، والميثوثريكسات (Méthotrexate) لدى 81% من الحالات، كما تم وصف العلاج البيولوجي لـ 49 مريضا، وكان الأكثر استخداما الريتوكسيماب (Rituximab) بنسبة 65.3 %.

كانت الأمراض المصاحبة متكررة بنسبة 71.5 % (ع=88) وهي بالترتيب: أمراض الأيض (47%)، العدوى (28%)، أمراض القلب والأوعية الدموية (27%)، هشاشة العظام (25%)، الأمراض المعدية المعوية (14%)، أمراض العيون (11%)، اعتلال الرئة (7%)، والاكنتئاب (3%)، والسرطان (0%).

وشملت إدارة الأمراض المصاحبة تقييم مخاطر القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك ضغط الدم، والكولسترول الكلي، والجلوكوز في الدم، والكرياتينين في الدم، والتي أجريت لدى 56 %، و 52 %، و 62 % 63 % من المرضى على التوالي، لم يتم التطعيم ضد الأنفلونزا والمكورات الرئوية بشكل روتيني بالنسبة لمرضاها، وكانت إدارة حالات هشاشة العظام كالتالي، 15.9 % من الحالات تلقت فيتامين د، 14.8 % تلقت البايفوسفونيت و 6.8 % تلقت الكالسيوم.

أخيرا، تعتبر الأمراض المصاحبة لالتهاب المفاصل الروماتويدي كثيرة ومتنوعة للغاية، وأكثرها شيوعا هي عوامل الخطر المسببة لأمراض القلب والأوعية الدموية. ويعتبر تدبير هذه الحالات المرضية دون المستوى الأمثل.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Gabriel SE, Michaud K.**
Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases.
Arthritis Res Ther 2009;11:229.
2. **Osiri M, Maetzel A.**
The economic burden of rheumatoid arthritis: Asia/Thailand perspective.
In: Preedy VR, Watson RR, editors. Handbook of disease burdens and quality of life measures. New York: Springer Science+Business Media; 2010. p. 1733-50.
3. **Kvien TK.**
Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis.
Pharmacoeconomics 2004;22:1-12.
4. **Wolfe F.**
The burden of rheumatoid arthritis.
Am J Manag Care 1999;5:S852-9.
5. **Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G.**
The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs.
Eur J Health Econ 2008;8:S49-60.
6. **Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al.**
The mortality of rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 1994;37:481-94.
7. **Symmons DP, Jones MA, Scott DL, et al.**
Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well.
J Rheumatol 1998;25:1072-7.
8. **Michaud K, Wolfe F.**
Comorbidities in rheumatoid arthritis.
Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:885-906.
9. **Furst DE, Chang H, Greenberg JD, et al.**
Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry.
Clin Exp Rheumatol 2009;27:560-6.

10. **Wolfe F, Michaud K, Li T, et al.**
Chronic conditions and health problems in rheumatic diseases: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, systemic lupus erythematosus, and fibromyalgia.
J Rheumatol 2010;37:305–15.
11. **Berkanovic E, Hurwicz ML.**
Rheumatoid arthritis and comorbidity.
J Rheumatol 1990;17:888–92.
12. **Arnett, F. C., S. M. Edworthy, et al. (1988).**
"The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis."
Arthritis Rheum 31(3): 315–24.
13. **Saraux, A., J. M. Berthelot, et al. (2001).**
"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 Rheum 44(11): 2485–91.
14. **Aletaha, D., T. Neogi, et al. (2010).**
"2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative."
Ann Rheum Dis 69(9): 1580–8.
15. **Guillemin, F., A. Saraux, et al. (2005).**
"Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001."
Ann Rheum Dis 64(10): 1427–30.
16. **Combe, B. (2007).**
"Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management."
Best Pract Res Clin Rheumatol 21(1): 27–42.
17. **Lard, L. R., H. Visser, et al. (2001).**
"Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies."
Am J Med 111(6): 446–51.
18. **Van Aken, J., L. R. Lard, et al. (2004).**
"Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis."
Ann Rheum Dis 63(3): 274–9.

19. **Nell, V. P., K. P. Machold, et al. (2004).**
"Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis."
Rheumatology (Oxford) **43**(7): 906–14.
20. **Visser, H. (2005).**
"Early diagnosis of rheumatoid arthritis."
Best Pract Res Clin Rheumatol **19**(1): 55–72.
21. **Combe, B., R. Landewe, et al. (2007).**
"EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)."
Ann Rheum Dis **66**(1): 34–45.
22. **Knevel, R., C. Lukas, et al. (2013).**
"Defining erosive disease typical of RA in the light of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis; results of the data driven phase."
Ann Rheum Dis **72**(4): 590–5.
23. **Van der Heijde, D., A. H. van der Helm-van Mil, et al. (2013).**
"EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria."
Ann Rheum Dis **72**(4): 479–81.
24. **Morel, J. and B. Combe (2005).**
"How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis."
Best Pract Res Clin Rheumatol **19**(1): 137–46.
25. **Jonsson, T., H. Thorsteinsson, et al. (1995).**
"Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses."
Ann Rheum Dis **54**(7): 578–81.
26. **Gossec, L., B. Fautrel, et al. (2005).**
"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* **72**(3): 229–34.
27. **Plant, M. J., J. Saklatvala, et al. (1994).**
"Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis."
J Rheumatol **21**(10): 1808–13.

28. **Sharp, J. T., F. Wolfe, et al. (1991).**
"The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease."
Arthritis Rheum 34(6): 660-8.
29. **Larsen, A. and J. Thoen (1987).**
"Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year."
Scand J Rheumatol 16(6): 395-401.
30. **Ostergaard, M., B. Ejbjerg, et al. (2005).**
"Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography."
Best Pract Res Clin Rheumatol 19(1): 91-116.
31. **Szkudlarek, M., E. Narvestad, et al. (2004).**
"Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination."
Arthritis Rheum 50(7): 2103-12.
32. **Felson, D. T., J. J. Anderson, et al. (1995).**
"American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis."
Arthritis Rheum 38(6): 727-35.
33. **Van Gestel, A. M., M. L. Prevoo, et al. (1996).**
"Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria." Arthritis Rheum 39(1): 34-40.
34. **Aletaha, D., J. Martinez-Avila, et al. (2012).**
"Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index."
Ann Rheum Dis 71(7): 1190-6.
35. **Smolen, J. S., D. Aletaha, et al. (2010).**
"Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force."
Ann Rheum Dis 69(4): 631-7.

36. **Smolen, J. S., P. Nash, et al. (2013).**
"Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial."
Lancet 381(9870): 918–29.
37. **Combe, B., M. Dougados, et al. (2001).**
"Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study."
Arthritis Rheum 44(8): 1736–43.
38. **Combe, B., J. F. Eliaou, et al. (1995).**
"Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparative study of two subsets of patients according to severity of articular damage."
Br J Rheumatol 34(6): 529–34.
39. **Van der Heide, A., C. A. Remme, et al. (1995).**
"Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis."
Arthritis Rheum 38(10): 1466–74.
40. **Quinn, M. A., M. J. Green, et al. (2003).**
"Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol."
Arthritis Rheum 48(11): 3039–45.
41. **Visser, H., S. le Cessie, et al. (2002).**
"How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis."
Arthritis Rheum 46(2): 357–65.
42. **Bukhari, M., M. Lunt, et al. (2002).**
"Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort."
Arthritis Rheum 46(4): 906–12.
43. **Van Leeuwen, M. A., J. Westra, et al. (1995).**
"IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression?"
Scand J Rheumatol 24(3): 146–53.

44. **Kastbom, A., G. Strandberg, et al. (2004).**
"Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project)."
Ann Rheum Dis 63(9): 1085–9.
45. **Kroot, E. J., B. A. de Jong, et al. (2000).**
"The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis."
Arthritis Rheum 43(8): 1831–5.
46. **Meyer, O., C. Labarre, et al. (2003).**
"Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage."
Ann Rheum Dis 62(2): 120–6.
47. **Vencovsky, J., S. Machacek, et al. (2003).**
"Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis."
Ann Rheum Dis 62(5): 427–30.
48. **Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al.**
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological diseasemodifying antirheumatic drugs.
Ann Rheum Dis. 2010; 69:964–75
49. **Smolen JS, Aletha D, Koeller M et al.**
New therapies for treatment of RA.
Lancet. 2007; 370:1861–74.
50. **Furst D, Keystone E, Braun J et al.**
Update of consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011.
Ann Rheum Dis. 2012;71:12–45.
51. **R.Niamane 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;30: 3–13

52. **Humphreys, J. H., A. Warner, et al. (2014).**
"Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register."
Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; vol.66m no 9, pp 1296–1301
53. **Wolfe, F., D. M. Mitchell, et al. (1994).**
"The mortality of rheumatoid arthritis."
Arthritis Rheum 37(4): 481–94.
54. **Widdifield, J., J. M. Paterson, et al. (2013).**
"The epidemiology of rheumatoid arthritis (RA) in Ontario, Canada."
Arthritis Rheum 2014; vol.66, no 4, pp 786–793
55. **Crowson, C. S., K. P. Liao, et al. (2013).**
"Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease."
Am Heart J 166(4): 622–628 e1.
56. **S. Chandrashekara et al.**
Reduced incidence of extra-articular manifestations of RA through effective disease control: Karnataka Rheumatoid Arthritis Comorbidity (KRAC) study
International Journal of Rheumatic Diseases 2016; vol.20, no 11, pp 1694–1703
57. **Al-Bishri et al.**
Comorbidity Profile Among Patients with Rheumatoid Arthritis and the Impact on Prescriptions Trend Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders 2013;6 11–18
58. **Tiippana-Kinnunen et al**
Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up Scand J Rheumatol 2013;42:451–456
59. **M. Osiri, Y. Sattayasomboon**
Prévalence des comorbidités chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde suivis en consultation
Revue du rhumatisme 80 (2013) 467–472
60. **MC Kapetanovic et al**
Prevalence and predictive factors of comorbidity i rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease
Scand J Rheumatol 2010;39:353–359

61. **A. Sandoo, J. J. C. S. Veldhuijzen van Zanten, G. S. Metsios, D. Carroll, and G. D. Kitas,**
“Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review,”
Rheumatology, vol. 50, pp. 2125–2139, 2011.
62. **A. N. DeMaria,**
“Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis,”
American Journal of Cardiology, vol. 89, no. 6, pp. 33D–38D, 2002.
63. **P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, R. Gerli et al.,**
“Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: an update,”
Autoimmunity Reviews, vol. 9, no. 12, pp. 849–852, 2010.
64. **A. Farzaneh-Far and M. J. Roman,**
“Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus,”
International Journal of Clinical Practice, vol. 59, no. 7, pp. 823–824, 2005.
65. **H. R. Kramer and J. T. Giles,**
“Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: progress, debate, and opportunity,”
Arthritis Care & Research, vol. 63, no. 4, pp. 484–499, 2011.
66. **E. Myasoedova and S. E. Gabriel,**
“Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward,”
Current Opinion in Rheumatology, vol. 22, no. 3, pp. 342–347, 2010.
67. **N. Sattar and I. B. McInnes,**
“Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions,”
Current Opinion in Rheumatology, vol. 17, no. 3, pp. 286–292, 2005.
68. **S.M. A. Toloza, A. G. Uribe, G. McGwin et al.,**
“Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline
predictors of vascular events,”
Arthritis and Rheumatism, vol. 50, no. 12, pp. 3947–3957, 2004.
69. **Y. Sherer and Y. Shoenfeld**
“Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and atherosclerosis,”
Current Atherosclerosis Reports, vol. 3, no. 4, pp. 328–333, 2001.
70. **K. Veres, G. Lakos, A. Kerényi et al.**
“Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome,”
Lupus, vol. 13, no. 6, pp. 423–427, 2004.

71. **R. Cervera**
“Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies,”
Thrombosis Research, vol. 114, no. 5–6, pp. 501–507, 2004.
72. **S. Guiducci, R. Giacomelli, and M. M. Cerinic**
“Vascular complications of scleroderma,”
Autoimmunity Reviews, vol. 6, no. 8, pp. 520–523, 2007.
73. **M. P´erez–De–Lis, M. Akasbi, A. Sisˆo et al.**
“Cardiovascular risk factors in primary Sjˆogren’s syndrome: a case–control study in 624 patients,”
Lupus, vol. 19, no. 8, pp. 941–948, 2010.
74. **A. Stavropoulos–Kalinoglou, G. S. Metsios, V. F. Panoulas et al.,**
“Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis,”
Annals of the Rheumatic Diseases, vol.68, no. 2, pp. 242–245, 2009.
75. **V. F. Panoulas, G. S.Metsios, A. V. Pace et al.,**
“Hypertension in rheumatoid arthritis,”
Rheumatology, vol. 47, no. 9, pp. 1286–1298, 2008.
76. **R. M. R. Pereira, J. F. de Carvalho, and E. Bonf´a,**
“Metabolic syndrome in rheumatological diseases,”
Autoimmunity Reviews, vol. 8, no. 5, pp. 415–419, 2009.
77. **V. F. Panoulas, K. M. J. Douglas, H. J. Milionis et al.,**
“Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis,” *Rheumatology*, vol. 46, no.9, pp. 1477–1482, 2007.
78. **M. J. Kaplan,**
“Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis,”
Current Opinion in Rheumatology, vol. 18, no. 3, pp. 289–297, 2006.
79. **G. D. Kitas and S. E. Gabriel,**
“Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives,”
Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 70, pp. 8–14, 2011.
80. **N. J. Goodson, N. J.Wiles, M. Lunt, E.M. Barrett, A. J. Silman, and D. P. M. Symmons,**
“Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients,”
Arthritis and Rheumatism, vol. 46, no. 8, pp. 2010–2019, 2002.

81. **N. Sattar, D. W. McCarey, H. Capell, and I. B. McInnes,**
“Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis,” *Circulation*, vol. 108, no. 24, pp. 2957–2963, 2003.
82. **S. L. Whittle and R. A. Hughes,**
“Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review,” *Rheumatology*, vol. 43, no. 3, pp. 267–271, 2004.
83. **S. H. Kim, C. K. Lee, Y. L. Eun et al.,**
“Serum oxidized lowdensity lipoproteins in rheumatoid arthritis,” *Rheumatology International*, vol. 24, no. 4, pp. 230–233, 2004.
84. **D. H. Solomon, E. W. Karlson, E. B. Rimm et al.,**
“Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis,” *Circulation*, vol. 107, no. 9, pp. 1303–1307, 2003.
85. **M. Chan**
Global Status Report on Noncommunicable Diseases,
World Health Organization, 2010.
86. **D. Yach, C. Hawkes, C. L. Gould, and K. J. Hofman,**
“The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control,”
Journal of the American Medical Association, vol. 291, no. 21, pp. 2616–2622, 2004.
87. **Y. Santiago-Casas, T. C. González-Rivera, L. E. Castro-Santana et al.,**
“Impact of age on clinical manifestations and outcome in Puerto Ricans with rheumatoid arthritis,” *Ethnicity & Disease*, vol. 20, supplement 1, pp. S1–S191, 2010.
88. **M. Cisternas, M. A. Gutiérrez, J. Klaassen, A. M. Acosta, and S. Jacobelli,**
“Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis,” *Journal of Rheumatology*, vol. 29, no. 8, pp. 1619–1622, 2002.
89. **I. Pereira, I. Laurindo, R. Burlingame et al.,**
“Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis,” *Joint Bone Spine*, vol. 75, no. 4, pp. 416–421, 2008.
90. **V. da Cunha, C. Brenol, J. Brenol, S. Fuchs, E. Arlindo, I. Melo et al.,**
“Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity,”
Scandinavian Journal of Rheumatology, vol. 41, pp. 186–191, 2012.

91. **A. Rojas–Villarraga, O. D. Ortega–Hernandez, L. F. Gomez et al.,**
“Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in colombian patients with rheumatoid arthritis,”
Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. 38, no. 2, pp. 71–82, 2008.
92. **R. Pineda, G. Arcila, P. Restrepo, and J. M. Anaya,**
“Impacto de la enfermedad cardiovascular en los costos de hospitalización de pacientes con artritis reumatoidea,”
Biomédica, vol. 24, pp.366–374, 2004.
93. **O. D. Ortega–Hernandez, R. Pineda–Tamayo, A. L. Pardo, A. Rojas–Villarraga, and J. M. Anaya,**
“Cardiovascular disease is associated with extra–articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis,”
Clinical Rheumatology, vol. 28, no. 7, pp. 767–775, 2009.
94. **M. Larroude and A. Romanowicz,**
“Artritis Reumatoidea y aterosclerosis,”
Revista Argentina de Reumatología, vol. 14, pp.16–24, 2003.
95. **C. Lascano, P. Alba, C. Gobbi, F. Videla, F. Campos, H. Sosa et al.,**
“Disfunción diastólica ventricular izquierda en la artritis reumatoidea,”
Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, vol.66, pp. 58–65, 2009.
96. **J. Orozco–Alcalá, T. Gómez–Ocegueda, and L. Garcia– Benavides,**
“Causas de muerte en pacientes con artritis reumatoide del adulto,”
Revista Mexicana de Reumatología, vol. 8, pp. 195–201, 1993.
97. **N. E. Zavaleta, E. Alex´anderson, M. E. Soto, M. Flores, and M. C. Amigo,**
“Analysis of the usefulness of contrast echocardiography and nuclear medicine in cardiovascular affection due to autoimmune diseases,”
Archivos de Cardiología de Mexico, vol. 75, no. 1, pp. 42–48, 2005.
98. **M. A. Lopez–Olivo, L. Gonzalez–Lopez, A. Garcia–Gonzalez et al.,**
“Factors associated with hyperhomocysteinaemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis,”
Scandinavian Journal of Rheumatology, vol. 35, no. 2, pp. 112–116, 2006.
99. **L. Daza, M. Aguirre, M. Jimenez, R. Herrera, and J. J. Bollain,**
“Common carotid intima–media thickness and von Willebrand factor serum levels in rheumatoid arthritis femalepatients without cardiovascular risk factors,”
Clinical Rheumatology, vol. 26, no. 4, pp. 533–537, 2007.

100. **A. Zonana-Nacach, E. Santana-Sahagún, F. J. Jiménez-Balderas, and A. Camargo-Coronel,** "Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus," *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 14, no. 2, pp. 74-77, 2008.
101. **Dougados M, et al.**
Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA)
Ann Rheum Dis 2014;73:62-68.
102. **Chung CP, Oeser A, Solus JF et al.**
Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis.
Atherosclerosis 2008;196:756-63.
103. **Gremese E and Ferraccioli G.**
The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk.
Autoimmun Rev 2011; 10: 582-589.
104. **Choy E, Sattar N.**
Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions.
Ann Rheum Dis. 2009;68:460-9.
105. **Park YJ, Yoo SA, Choi S, Yoo HS, Yoon HS, Cho CS, et al.**
Association of polymorphisms modulating low-density lipoprotein cholesterol with susceptibility, severity, and progression of rheumatoid arthritis.
J Rheumatol. 2013;40:798-808
106. **Nisar A, Rasheed U, Aziz W, Farooqi AZ.**
Prevalence of Dyslipidemia in Autoimmune Rheumatic Diseases.
Journal of the college of Physicians and Surgeons Pakistan 2012;22 (4):235-9
107. **Sokka T, Abelson B, Pincus T.**
Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update.
Clin Exp Rheumatol. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
108. **Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al.**
Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms.
Arthritis Rheum 2008;58:2105-12.

109. **Popa C, Netea MG, van Riel PL, et al.**
The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk.
J Lipid Res 2007;48:751-62.
110. **Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al.**
High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors.
Arthritis Rheum 2001;44:2737-45
111. **Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al.**
EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update.
Ann Rheum Dis 2016 Oct 3.
112. **Gossec L, Baillet A, Dadoun S et al.**
Collection and management of selected comorbidities and their risk factors in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice in France.
Joint Bone Spine 2016;83:501-9.
113. **Perk J, De Backer G, Gohlke H et al.**
European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Atherosclerosis 2012;223:1-68.
114. **L. Gossec et al**
Challenges of Cardiovascular Risk Assessment in the Routine Rheumatology Outpatient Setting: An Observational Study of 110 Rheumatoid Arthritis Patients. Arthritis Care & Research Vol. 65, No. 5, May 2013, pp 712-717
DOI 10.1002/acr.21935
115. **Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Griffiths H, Sattar N, Smith JP, et al.**
Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk?
Ann Rheum Dis 2010;69:683-8.
116. **Franklin, J., M. Lunt, et al. (2007).**
"Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis."
Ann Rheum Dis 66(3): 308-12.

117. **Singh, J. A., G. A. Wells, et al. (2011).**
"Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview."
Cochrane Database Syst Rev(2): CD008794.
118. **Keane, J., S. Gershon, et al. (2001).**
"Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent."
N Engl J Med 345(15): 1098-104.
119. **Nessrine Akasbi & Latifa Tahiri, Ghita Sqalli Houssaini, Taoufik Harzy.**
Les facteurs associés à l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
Pan African Medical Journal.2013; 16:35. doi:10.11604/pamj.2013.16.35.2571
120. **Albada-kuipers et al**
Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism.
Arthritis and Rheumatism, Vol. 31, No. 5 (May 1988)
121. **Mc Kapetanovic et al**
Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease.
Scand J Rheumatol 2010;39:353-359
122. **Van Vollenhoven RF, Emery P, et al.**
Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients.
Ann Rheum Dis 2013 Sep1;72(9):1496-502
123. **Gottenberg JE, Ravaud R et al.**
Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the AutoImmunity and Rituximab Registry.
Arthritis Rheum. 2010;62(9):2625-32.
124. **Wendler J, Burmester GR et al.**
Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): 6-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients.
Arthritis Res Ther 2014;16(2):R80.

125. **EL Maghraoui A, Niamane R, Achemlal L, Allali F, Bahiri H. et al.**
Recommandations de bonne pratique médicale : polyarthrite rhumatoïde.
Société Marocaine de Rhumatologie (ALD 26)
Rev Mar Rhum 2014;30: 3-13
Disponibilité sur internet :
<http://www.assurancemaladie.ma/upload/document/PolyarthriteRhumatoidepdf.pdf>
126. **Mitchell WS, Brooks PM, Stevenson RD, Buchanan WW.**
Septic arthritis in patients with rheumatoid disease: a still underdiagnosed complication.
J Rheumatol 1976;3:124-33.
127. **Rimoin DL, Wennberg JE.**
Acute septic arthritis complicating chronic rheumatoid arthritis.
JAMA 1966;196:617-21.
128. **Kellgren JH, Ball J, Fairbrother RW, Barnes KL:**
Suppurative arthritis complicating rheumatoid arthritis.
Br Med J 1:1193-1200, 1958
129. **Myers AR, Miller LM, Pinals RS:**
Pyarthrosis complicating rheumatoid arthritis.
Lancet II:714-716, 1969
130. **Karten I:**
Septic arthritis complicating rheumatoid arthritis.
Ann Intern Med 70: 1147-1158, 1969
131. **D. Puntis & S. Malik & V. Saravanan & M. Rynne & C. Heycock & J. Hamilton & C. A.**
Kelly Urinary tract infections in patients with rheumatoid arthritis
Clin Rheumatol (2013) 32:355-360
DOI 10.1007/s10067-012-2129-7
132. **Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V. Consensus**
statement global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by
country. WHO global surveillance and monitoring project.
J Am Med Asso. 1999;282:677-86.
133. **Sudin Koshy**
Prevalence of pulmonary tuberculosis in rheumatoid arthritis
Koshy S. Int J Res Med Sci. 2016 Sep;4(9):3729-3732
DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20162598>

134. **Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al.**
Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the AutoImmunity and Rituximab registry.
Arthritis Rheum 2010;62:2625–32.
135. **Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J.**
Effect of Methotrexate, Anti-TNF α and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.
Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66:1016–26.
136. **Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A et al.**
Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis.
Rheumatology 2006;45:106–11.
137. **Haut Conseil de la Santé Publique.**
Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques.
Recommandations. 2^{ème} édition. Rapport décembre 2014.
138. **Haut Conseil de la Santé Publique.**
Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque.
Avis du 25 Avril 2013.
139. **Haute Autorité de Santé.**
Commission de la Transparence. Prevenar13[®].
Avis du 10 juillet 2013.
140. **Haut Conseil de la Santé Publique.**
Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques.
Recommandations. Rapport 2012.
141. **Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al.**
Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk.
Arthritis Rheum 2003;48:2122–7.
142. **Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo, et al.**
Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 2003;30:1436–9.

- 143. Askling J, Fored CM, Brandt L, *et al.***
Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden.
Arthritis Rheum 2005;52:1986–92.
- 144. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde, *et al.***
Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists.
Arthritis Rheum 2005;52:1766–72.
- 145. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, *et al.***
Tuberculosis in patients receiving anti-TNF α agents despite chemoprophylaxis.
Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1127–32.
- 146. Pratt A, Nicholl K, Kay L.**
Use of the QuantiFERON TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience.
Rheumatology (Oxford) 2007;46(6):1035–6.
- 147. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, *et al.***
Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNFalpha treatment.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27:907–13.
- 148. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, *et al.***
Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population.
J Rheumatol 2008;35:776–81.
- 149. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd *et al.***
Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients.
Ann Rheum Dis 2013;72:1496–502.
- 150. Burr ML, Malaviya AP, Gaston JH *et al.***
Rituximab in rheumatoid arthritis following Anti-TNF α associated tuberculosis.
Rheumatology (Oxford) 2008;47:738–9.

151. **Toussirot E, Pertuiset E, Sordet C et al.**
Safety of rituximab in rheumatoid arthritis patients with a history of severe or recurrent bacterial infection: observational study of 30 cases in everyday practice.
Joint Bone Spine 2010;77:142-5.
152. **«Recommandations nationales : prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous Anti-TNF α » (juillet 2005).**
Disponibilité sur internet : <http://afssaps.sante.fr> ou
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/indtnf.htm>
153. **«Le point sur les Anti-TNF α et la tuberculose» (juin 2006).**
Disponibilité sur internet <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/tnf.htm>
154. **Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques.**
155. **Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, et al.**
Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C.
J Rheumatol 2004;31:107-9.
156. **Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C.**
Short-term of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without anti viral prophylaxis.
J Rheumatol 2008;35:421-4.
157. **Carroll MB, Bond MI.**
Use of tumor necrosis factor inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection.
Semin Arthritis Rheum 2008;38:208-17.
158. **Chung SJ, Kim JAK, Park MC, et al.**
Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HbsAg carriers following anti-tumor necrosis factor- α therapy.
J Rheumatol 2009;36:2416-20.
159. **Li S, Kaur PP, Chan V, et al.**
Use of tumor necrosis factor- α antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients.
Clin Rheumatol 2009;28:787-91.

160. **Robinson H, Walker-Bone K.**
Anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection.
Rheumatology 2009;48:448–50.
161. **Wendling D, Di Martino V, Prati C, et al.**
Spondyloarthritis and chronic B hepatitis. Effect of anti TNF therapy.
Joint Bone Spine 2009;76:308–11.
162. **Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, et al.**
Use of tumor necrosis alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients. Reports of 3 cases and review of the literature.
J Rheumatol 2009;36:1188–94.
163. **Kim YJ, Bae SC, Sung YK, et al.**
Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases.
J Rheumatol 2010;37:346–50.
164. **Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al.**
Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBs-Ag negative and anti HBs-positive patient.
Liver Int 2008;28:718–20.
165. **Charpin C, Guis S, Colson P, et al.**
Safety of TNF blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past-hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients.
Arthritis Res Ther 2009;11:R179.
166. **Pyrpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T et al.**
Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis.
Rheumatol Int 2011;31:403–4.
167. **van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al.**

J Rheumatol 2015;42:1761–6.
168. **Varisco V, Vigano M, Batticciotto A et al.**
Low Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Multicenter Italian Study.
J Rheumatol 2016;43:869–74.

169. **Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, *et al.***
Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease.
Inflamm Bowel Dis 2007;13:896–902.
170. **Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, *et al.***
Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases.
Autoimmunity Reviews 2008;8:104–6.
171. **Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, *et al.***
Safety of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection.
J Rheumatol 2008;35:1944–9.
172. **Roux CH, Brocq O, Breuil V, *et al.***
Safety of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis.
Rheumatology 2006;45:1294–7.
173. **Vauloup C, Krzysiek R, Greangeot-Keros L, *et al.***
Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatitis C-related immunological abnormalities.
Eur Cytokine Netw 2006;17:290–3.
174. **Terrier B, Saadoun D, Sène D *et al.***
Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term followup study of thirty-two patients.
Arthritis Rheum 2009;60:2531–40.
175. **European Association for the Study of the Liver.**
EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B.
J Hepatol 2012;57:167–85.
176. **Barclay S, Rol S, Mutimer D *et al.***
Long-term Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years.
The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting.
J Clin Virol 2008;42:104–15.
177. **Gough, A. K., J. Lilley, *et al.* (1994).**
"Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis."
Lancet 344(8914): 23–7

178. **Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J.**
Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis.
Rheumatol Int 2011 Nov 6.
179. **Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Vega-Lopez A, et al.**
Performance of risk indices for identifying low bone mineral density and osteoporosis in Mexican Mestizo women with rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 2012; 34: 247-53.
180. **Heberlein I, Demary W, Bloching H, et al.**
Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study).
Z Rheumatol 2011; 70: 793-8, 800-2.
181. **Buckley et al.**
2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.
Arthritis Care & Research Vol. 69, No. 8, August 2017, pp 1095-1110
DOI 10.1002/acr.23279 VC 2017, American College of Rheumatology
182. **Cheng CK, McDonald-Blumer H, Boire G, et al.**
Care gap in patients with early inflammatory arthritis with a high fracture risk identified using FRAX.
J Rheumatol 2010;37:2221-5.
183. **McKeown E, Bykerk VP, De Leon F, et al.**
Quality assurance study of the use of preventative therapies in glucocorticoid-induced osteoporosis in early inflammatory arthritis: results from the CATCH cohort.
Rheumatology 2012;51:1662-9.
184. **Soloman DH, Katz JN, Jacobs JP, et al.**
Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 2002;46:3136-42.
185. **de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE.**
Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population.
Journal of Rheumatology 2008;35:70-6.

- 186. Garcia Rodriguez LA & Hernandez-Diaz S.**
The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, combinations of these agents. *Arthritis Research* 2001; 3(2): 98-101.
- 187. Vignesh APP, Srinivasan R.**
Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2015;9:393-397.
doi:10.2147/ OPTH.S77210
- 188. Reddy SC, Gupta SD, Jain IS, Deodhar SD.**
Ocular manifestations of rheumatoid arthritis. *Indian J Ophthalmol*. 1977;25(3):20-26.
- 189. McGavin DD, Williamson J, Forrester JV, et al.**
Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(3):192-226.
- 190. Bhadoria DP, Bhadoria P, Sundaram KR, Panda A, Malaviya AN.**
Ocular manifestations of rheumatoid arthritis. *J Indian Med Assoc*. 1989;87(6):134-135.
- 191. Zlatanović G, Veselinović D, Cekić S, Zivković M, Dorđević-Jocić J, Zlatanović M.**
Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010 Nov; 10(4):323-7.
- 192. L. Lehlou a, B. Alamib, O. Akkara, R. Sekhsoukh b, L. Ichchou a**
Prévalence et facteurs de risque des manifestations ophtalmologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde
VIe Congrès International d'Épidémiologie / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 62S (2014) S213-S254
<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2014.06.181>
- 193. Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, Soeren H, Listing J, Zink A, et al.**
Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:968-74.
- 194. Kaptanoglu E, Akkurt I, Sahin O, Hocaoglu S, Nacitarhan V, Elden H, et al.**
Prevalence of atopy in rheumatoid arthritis in Sivas, Turkey. A prospective clinical study. *Rheumatol Int* 2004; 24:267-71.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الأمراض المصاحبة لالتهاب المفاصل الروماتيدي الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/06/13

من طرف

الأنسة **نزهة البوهي**

المزداة في 14 يوليوز 1990 بأكاير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهاب المفاصل الروماتيدي- الأمراض المصاحبة - أمراض القلب و الأوعية الدموية -
العدوى- هشاشة العظام

اللجنة

الرئيس

ع. ختوري

السيد

أستاذ في أمراض القلب و الشرايين

المشرف

ر. نعمان

السيد

أستاذ في أمراض الروماتيزم

ن. الطاسي

السيدة

أستاذة في الأمراض التعفنية

أ. بلخو

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الروماتيزم

الحكام