



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
 ԺԵՄԻՆԻ Ի ՕՒՏԻՆԻ Խ ԹՕՕՒՕԻ
 FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 005/21

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (A propos de 10 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/01/2021

PAR

Mlle. MARMOUCH RANYA

Née le 26 AOUT 1994 à KHOURIBGA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLES :

Polyarthrite rhumatoïde – FR et anti-CCP - Manifestations extra-articulaires

Comorbidités – Nouveautés thérapeutiques

JURY

M.	MOUDDEN MOHAMMED KARIM	PRESIDENT ET
	Professeur de Médecine Interne	RAPPORTEUR
M.	EL KARTOUTI ABDESLAM	JUGES
	Professeur de Pharmacologie	
M.	ZINEBI ALI	
	Professeur agrégé de Médecine Interne	
M.	HASSANI MOHAMED	
	Professeur agrégé de Néphrologie	
M.	EDDOU HICHAM	
	Professeur agrégé d'Hématologie clinique	

Royaume du Maroc

المملكة المغربية



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



DOYEN HONORAIRE

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ.

Pr. MY HASSAN FARIH

ADMINISTRATION

Doyen

Pr. IBRAHIMI SIDI ADIL

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques

Pr. SQALLI HOUSSAINI TARIQ

Vice doyen charge de la recherche

Pr. EL AZAMI EL IDRISI MOHAMMED

Secrétaire général

M. SBAI ABDENABI



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.

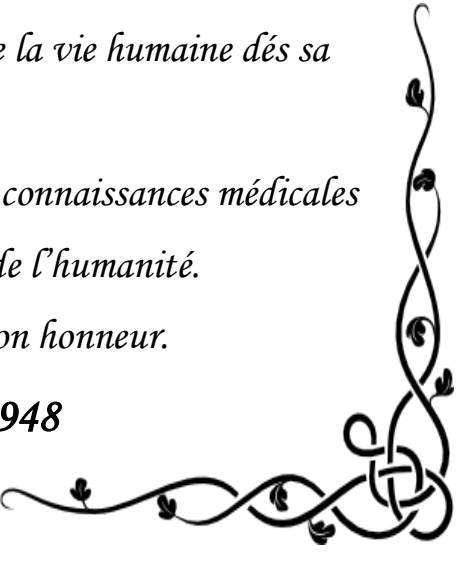
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude ...

À mon très cher Père Dr MARMOUCH ABDELJLIL

Quoique je puisse dire ou écrire, je ne pourrais jamais exprimer ma grande affection, ma profonde reconnaissance et ma fierté d'être ta fille.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand soutien tout au long de ma vie,

En témoignage de brut d'années de sacrifices, d'encouragement, de ton soutien inconditionnel dans mes choix et ton support moral ainsi que financier,

Je te dédie ce travail, le fruit de toutes tes peines et tes efforts, et je profite de cette occasion, pour te remercier de tout mon cœur, et te dire que je t'aime.

J'espère qu'en ce jour, l'un de tes rêves se réalise à travers moi.

Puisse Dieu te préserver et te procurer longue vie, bonne santé et bonheur

À ma très chère et adorable Mère : Mme FATIHA BENMILOUDI.

Que serait ma vie sans toi maman chérie ?

Nourrie par tes qualités, et comblée de ton amour, je ne peux qu'être heureuse et fière d'être ta fille.

Tu es ma source inépuisable de tendresse, de patience, de sacrifice, de motivation et d'énergie positive. Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.

Tu es la lionne qui me relève avec patience quand je tombe et j'abandonne.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes ces longues années de mes études, Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... J'en suis tellement reconnaissante.

Aucun mot ne décrira jamais assez la formidable mère que tu es.

Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder bonne santé et longévité afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime ma Reine.

Je te dédie ce travail en gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

A mon frère ELMOUKHTAR, ma sœur KAWTAR et son fils GHALI

Vous êtes le plus beau cadeau que Dieu m'a offert,

Ma source de motivation, d'énergie positive et de joie

Merci de me prendre doucement par la main pour traverser ensemble les épreuves pénibles de la vie.

Merci de m'avoir encouragé tout au long de mon parcours

Merci pour tout le bonheur dont vous me comblez par votre existence, tout simplement.

Sachez que mon amour et mon respect pour vous sont sans limites.

J'espère avoir été pour vous la sœur et la tante dont vous aviez besoin, et je vous promets que je surveillerais toujours vos arrières et qu'on traversera ensemble toutes les épreuves.

Je vous aime au-delà des étoiles et je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de ma profonde reconnaissance.

À la mémoire de mes grands-parents

Que Dieu tout puissant, ait vos AMES dans sa sainte miséricorde, et vous accueille dans son éternel paradis.

Que ce modeste travail leur rende hommage

**À mes chers oncles et tantes, à mes chers cousins et cousines
ainsi qu'à toute la famille MARMOUCH et la famille BENMILOUDI**

L'affection et l'amour que je vous porte sont sans limites. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect que j'ai pour vous.

Puisse Dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité

A mon cher ami et collègue Yassine Mannouni

Les années n'ont fait que renforcer notre pure amitié, cette amitié innocente qui a duré plus de 8 ans, et qui durera toute la vie inchaa Allah.

Je te remercie mon cher pour ta présence rassurante, tes conseils, ta sagesse, ton soutien inconditionnel et pour tous les moments passés en ta compagnie.

On a commencé ensemble, et nous voilà entrain de tracer nos chemins ensemble. On a partagé énormément de bons moments, plein de souvenirs, de joie, de folie, et de fous rires.

Vous étiez toujours à mes côtés dans les meilleurs moments comme dans les pires.

Je vous souhaite beaucoup de bonheur, succès et réussite.

A toute la famille MANNOUNI

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

**A mes chères amies FADWA MANNOUNI, ILHAME MANNOUNI,
MOUNA ABDELOUAHAB et NISSRINE HIMLI.**

Vous êtes pour moi plus que des amies ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble.

Vous êtes les meilleurs.

Je vous aime fort...

A mes chers amis et collègues FATIMA EZ-ZAHRAE HASSANI, ZINEB EZZOULALI, IKRAME MAAZOUZ, INTISSAR MAHMOUDI et à tout le personnel médical et paramédical de CHP TAOUNATE.

A tous les moments qu'on a passé ensemble à l'hôpital et ailleurs, à tous nos souvenirs !

Je vous souhaite à tous une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagé.

**A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer
A TOUT LES MEDECINS DIGNES DE CE NOM**

Remerciements

**A NOTRE CHERE MAITRE ET PRESIDENT ET RAPPORTEUR DE
THESE : PR. MOUDDEN MOHAMMED KARIM**

PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE

**CHEF DE SERVICE DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE
MOULAY ISMAIL DE MEKNES**

Ce fut pour moi un grand honneur et un immense plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance. J'ai pour vous chère professeur l'estime et l'admiration qu'imposent vos grandes qualités scientifiques et humaines, votre sagesse, votre patience et surtout votre gentillesse sans limites.

Je vous remercie infiniment pour votre confiance, votre grande disponibilité, et vos efforts inlassables afin que ce travail soit élaboré. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude, et à quel point je vous suis reconnaissante. Veuillez toutefois accepter mes sincères remerciements et surtout mon indéfectible attachement.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, et à la hauteur de vos attentes,

Veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE : PR. EL KARTOUTI
ABDESLAM.**

**PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE. À L'HOPITAL MILITAIRE
MOULAY ISMAIL MEKNES.**

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, vos compétences incontestables, et vos qualités humaines font de

vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Permettez-nous, cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE : PR. ZINEBI ALI
PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE À L'HOPITAL MILITAIRE
MOULAY ISMAIL MEKNES

Votre présence parmi le jury de cette thèse m'a honoré.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre modestie et votre gentillesse, qui sont de grands atouts à côté de votre rigueur scientifique.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes respectueux sentiments.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE : PR. HASSANI MOHAMED
PROFESSEUR DE NEPHROLOGIE À L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY
ISMAIL MEKNES.

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE : PR. EDDOU HICHAM
PROFESSEUR DE HEMATOLOGIE CLINIQUE À L'HOPITAL
MILITAIRE MOULAY ISMAIL MEKNES.

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Votre compétence, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

LISTE DES ABREVEATIONS

Ac arPA :	Les anticorps anti-Car P
Ac :	Anticorps
ACR :	American college of rheumatology
ADA :	Adalimumab
ADN :	Acide désoxyribonucléique
Ag :	Antigène
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AAN :	Anticorps antinucléaires
Anti-CCP (ACPA) :	Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés.
APS :	Antipaludéens de synthèse
bDMARDs :	Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs
CD :	Cellule dendritique
CDAI :	Clinical disease activity index
CI :	Contre-indication
CMH :	Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)
Cp :	Comprimé
CPA :	Cellule présentatrice d'antigène
CRP :	Protéine C-réactive
CsDMARDs :	Conventional synthetic DMARDs
CTC :	Corticothérapie
CTLA-4 :	Antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4
DAS 28 :	Disease activity score
DM :	Dérouillage Matinal

DMARDs :	Disease–Modifying Antirheumatic Drugs
ELISA :	Enzyme–linked immunosorbent assay
ETN :	Etanercept
EULAR :	European League Against Rheumatism
EVA :	Echelle Visuelle Analogique
FDR CV :	Facteurs de risque cardio–vasculaires
FR :	Facteur Rhumatoïde
FRAX :	Fracture risque assesement tool
GN :	Glomérulonéphrite
HAQ :	Health Assessment Questionnaire
HLA :	Human Leukoctye Antigen
IL :	Interleukine
INF :	Infliximab
IPD :	Inter phalangienne distale
IPP :	Inter–phalangienne proximale
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
JAK :	Inhibiteurs des Janus kinases
LB :	Lymphocyte B
LEF :	Leflunomide
MAPK :	Mitogen–activated protein kinases
MCP :	Métacarpo–phalangienne
M–CSF :	Macrophage Colony–Stimulating Factor
MCV :	Maladies cardiovasculaires
MDA :	Malondialdéhyde
MEA :	Manifestations extra articulaires

MICI :	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MIP :	Macrophage Inflammatory Proteins
MMP :	Métalloprotéases matricielles
MPO :	Myéloperoxydase
MTP :	Articulations métatarsophalangiennes
MTX :	Méthotrexate
NAD :	Nombre d'articulations douloureuses
NAG :	Nombre d'articulations gonflées
NET :	Neutrophil extracellular traps
NF-κB :	Nuclear factor- κ B
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
PNN :	Polynucleaire neutrophile
PR :	Polyarthrite Rhumatoïde
Rank :	Receptor Activator of Nfkb
Rankl :	Receptor Activator of Nfkb Ligand
RANTES :	Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted
RAPID3 :	Routine assessment of patient index data 3
RN :	Réveil Nocturne
RTX :	Rituximab
SDAI :	Simplified disease activity index
SSZ :	Sulfasalazine
T2T :	Treat to target
TCZ :	Tocilizumab
TGF :	Transforming Growth Factor

TH :	T helper/ lymphocytes T auxiliaires
TLR :	Récepteurs Toll like
TNF :	Tumor Necrosis Factor
TRT:	Traitement
TsDMARDs :	Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** Les 10 principaux gènes susceptibles de développer une PR.
- Tableau 2** Les cytokines : rôles et intérêts thérapeutiques.
- Tableau 3** Les fonctions de PNN au cours de PR.
- Tableau 4** Critères diagnostiques de la vascularite rhumatoïde selon Scott et Bacon.
- Tableau 5** Définition ostéo-densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS.
- Tableau 6** Les recommandations EULAR 2010 pour la gestion du risque cardio vasculaire chez les patients atteints de PR.
- Tableau 7** La fréquence du facteur rhumatoïde dans différentes conditions pathologiques.
- Tableau 8** Historique de la recherche des autoanticorps anti-peptides citrullinés.
- Tableau 9** Sensibilité et spécificité des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés en fonction du stade de la PR.
- Tableau 10** Les incidences radiographiques à effectuer et les différents sites de prédilection des érosions osseuses.
- Tableau 11** Les aspects radiographiques de l'atteinte de hanche au cours de PR.
- Tableau 12** Les différentes biothérapies : cibles et objectifs thérapeutiques.
- Tableau 13** Critères de réponse thérapeutiques de l'EULAR.
- Tableau 14** Ajustement du TRT de la polyarthrite rhumatoïde selon la clairance rénale.
- Tableau 15** Les différents protocoles thérapeutiques proposés selon la localisation de chaque atteinte.

Tableau 16 Origine géographique de notre étude.

Tableau 17 ATCD des patients de notre série.

Tableau 18 Les différentes déformations articulaires chez nos cas.

Tableau 19 Les différentes manifestations pulmonaires dans notre série

Tableau 20 Les différentes manifestations hématologiques dans notre série

Tableau 21 Types de manifestations rénales chez les patients de notre série

Tableau 22 Les Marqueurs biologiques d'inflammation.

Tableau 23 Analyse du liquide articulaire.

Tableau 24 Les différentes explorations pratiquées chez nos patients.

Tableau 25 La prévalence de PR selon le sexe.

Tableau 26 La Prévalence de PR par tranche d'âge à partir de 55 ans.

Tableau 27 Comparaison de l'âge entre notre série et la littérature.

Tableau 28 Comparaison de sexe entre notre série et la littérature.

Tableau 29 Distribution des différentes déformations selon la localisation main ou pieds.

Tableau 30 Répartitions des différentes déformations typiques de PR selon la localisation mains ou pieds.

Tableau 31 Comparaison entre la prévalence de MEA de notre série et la littérature.

Tableau 32 Corrélation entre la positivité du facteur rhumatoïde et la prévalence de MEA.

Tableau 33 La différence entre le DAS des patients ayant des MEA et sans MEA.

Tableau 34 Types de manifestations associées à l'atteinte rénale dans le monde arabe.

Tableau 35 Comparaison des résultats anatomopathologiques des biopsies rénales entre notre étude et les différentes séries.

Tableau 36 Comparaison entre la prévalence des lésions histologiques dans différentes études basées sur des biopsies ou autopsies.

Tableau 37 Prévalence des manifestations cutanées selon les séries.

Tableau 38 Les différentes lésions cutanées observées au cours de la vascularite rhumatoïde selon la littérature

Tableau 39 Comparaison de la prévalence du nodule rhumatoïde entre notre étude et les différentes séries.

Tableau 40 La prévalence des manifestations ophtalmologiques entre les différentes séries

Tableau 41 La prévalence du Sd de Sjögren dans les différentes séries.

Tableau 42 La distribution de l'atteinte oculaire dans une étude Serbe.

Tableau 43 La prévalence de l'atteinte pulmonaire dans les différentes séries.

Tableau 44 La prévalence des différentes atteintes pulmonaires dans notre étude et la littérature.

Tableau 45 L'intérêt de TDM dans la détection précoce des atteintes pulmonaires.

Tableau 46 Comparaison de la répartition des ADP au cours de PR entre notre série et la littérature.

Tableau 47 Comparaison des atteintes intestinales au cours de PR entre notre série et la littérature.

Tableau 48 La positivité du facteur rhumatoïde et ACPA selon la littérature.

Tableau 49 Comparaison des marqueurs d'inflammation biologiques entre les différentes séries et notre série.

Tableau 50 La progression des érosions détectées par radiographie standards au cours du temps.

Tableau 51 La répartition des érosions au cours de PR aux différents sites détectés par radiographies standards.

Tableau 52 Distribution et sévérité des érosions détectées par l'échographie.

Tableau 53 Comparaison de la sensibilité de détection entre Radiographie, échographie et IRM.

Tableau 54 La prévalence de la raideur matinale dans différentes études.

Tableau 55 Le DAS moyen des pays d'étude QUESTRA et la positivité du FR

Tableau 56 Répartition de l'activité de maladie selon le score DAS28 dans différentes études.

Tableau 57 L'utilisation du Méthotrexate selon la littérature.

Tableau 58 L'amélioration du DAS après prise de MTX selon les différentes séries.

Tableau 59 Modalités d'administration et coûts des biothérapies disponibles (DMARDb).

Tableau 60 Pourcentage des patients répondeurs EULAR a 6 mois de prise de Rituximab.

Tableau 61 La prévalence des comorbidités au cours de PR.

Tableau 62 La prévalence des MCV au cours de PR.

Tableau 63 La prévalence de la dyslipidémie au cours de PR.

Tableau 64 La prévalence du DT2 dans les différentes séries.

Tableau 65 La prévalence des infections au cours de la PR.

Tableau 66 Recommandations de diverse directive concernant l'utilisation de thérapie immunomodulatrice pendant la pandémie COVID-19.

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1** Les 12 items de l'outil d'évaluation du risque de fracture ostéoporotique FRAX.
- Annexe 2** Critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde [Critères ACR 1987].
- Annexe 3** Critères ACR/EULAR 2010.
- Annexe 4** Le DAS (Disease Activity Score)
- Annexe 5** Le HAQ

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** Les articulations fréquemment touchées par la PR
- Figure 2** L'implication des différents facteurs de risque dans le développement et la progression de la PR
- Figure 3** L'implication de parodontite dans le déclenchement de la PR
- Figure 4** La différence entre une articulation saine et une atteinte de PR
- Figure 5** Les différentes cellules impliquées dans la cascade d'initiation de la PR
- Figure 6** Les différentes cytokines responsables de la destruction osseuse.
- Figure 7** Processus d'activation des ostéoclastes par les synoviocytes
- Figure 8** PR débutante bilatérale touchant les MCP et les poignets
- Figure 9** PR débutante bilatérale touchant les MCP et les poignets (photo prise après 10 semaines de début de synovite)
- Figure 10** Squeeze test au niveau des mains et pieds
- Figure 11** (a) Déformation type boutonnière du majeur, (b) déformation type col de cygne du 5^{ème} doigt
- Figure 12** PR établie avec subluxation des MCP et déviation ulnaire des doigts. (a) face dorsale, (b) face palmaire
- Figure 13** Hallux valgus avec quintus varus du 5^{ème} orteil
- Figure 14** Ténosynovite des extenseurs
- Figure 15** Ténosynovite des longs fibulaires
- Figure 16** Les différents organes susceptibles d'être touchés par la PR
- Figure 17** Sites de prédilection des nodules rhumatoïdes
- Figure 18** Coupe histologique du nodule rhumatoïde
- Figure 19** Localisation la plus fréquente du nodule rhumatoïde (coude)

- Figure 20** Ulcère du pied chronique secondaire à une vascularite rhumatoïde
- Figure 21** Micro-infarctus digitaux secondaire à une vascularite cutanée
- Figure 22** Episclérite chez un patient atteint de PR avec la couleur typique de saumon au niveau de la sclérotique
- Figure 23** (a) Sclérite antérieure diffuse, (b) sclérite postérieure, (c) sclérite antérieure nodulaire
- Figure 24** (a) Sclérite antérieure nécrosée compliquée par une perforation, (b) rémission complète de la perforation 12 jours après traitement, (c) séquelle de la nécrose sclérale
- Figure 25** TDM thoracique en faveur d'une pneumopathie interstitielle chez un patient atteint de PR ayant présenté une dyspnée d'installation progressive
- Figure 26** Les différentes phases suggérées dans le développement des PR ACPA positifs et négatifs
- Figure 27** Erosion de la tête du 5^{ème} métatarsien sur une radiographie standard
- Figure 28** Pincement de l'interligne métacarpo-phalangienne avec des érosions au niveau des MCP et à la 2^{ème} phalange proximale
- Figure 29** Subluxation ulnaire sévère avec des érosions des MCP et déformation bilatérale type boutonnière du 5^{ème} doigt
- Figure 30** Caput ulnae syndrome vue sur une radiographie standard
- Figure 31** Subluxation antérieure de C1 et C2 avec une interligne atlantodentale à 5 mm
- Figure 32** Echographie de la main montrant : (2a) une érosion du 2^{ème} MCP, (2b) une reconstruction de l'érosion et (2c) radiographie standard montrant une érosion minime de la 2^{ème} MCP.

- Figure 33** Synovite modérée au niveau de la jonction MCP objectivée par une échographie doppler
- Figure 34** Ténosynovite sévère de l'extenseur ulnaire du carpe sur une échographie doppler
- Figure 35** Synovite au niveau de l'extrémité distale de l'ulna avec une irrégularité corticale de l'os scaphoïde, l'ulna et le radius.
- Figure 36** Synovite de la MTP
- Figure 37** Œdème au niveau du 5^{ème} MTP avec une ténosynovite du tendon extenseur
- Figure 38** Echelle du Score DAS
- Figure 39** L'arsenal thérapeutique du traitement de la PR
- Figure 40** Les différents paliers des antalgiques
- Figure 41** Les différents DMARDs utilisées dans la prise en charge de PR
- Figure 42** Les différentes cibles thérapeutiques du TRT de la PR
- Figure 43** Les recommandations faites par l'EULAR pour la stratégie du T2T de la PR
- Figure 44** Algorithme résumant les recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde
- Figure 45** Arbre décisionnel pour la prise en charge de PR (source vidal recos mise à jour 2018)
- Figure 46** La répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 47** Répartitions des patients selon le sexe
- Figure 48** Répartition selon les antécédents
- Figure 49** Répartition des malades selon les déformations
- Figure 50** Répartition des malades selon l'état général

- Figure 51** Les différentes manifestations cutanées dans notre série
- Figure 52** Répartition des patients selon le bilan immunologique
- Figure 53** Répartition des malades selon le caractère érosif de la PR
- Figure 54** Répartition des patients selon la durée d'évolution de la PR
- Figure 55** La perception de la douleur chez les patients par l'échelle visuelle analogique (EVA)
- Figure 56** Répartition des patients selon l'activité de PR évaluée par DAS28
- Figure 57** Répartition des malades selon les facteurs de mauvais pronostic de la PR
- Figure 58** Voie d'administration de CTC
- Figure 59** Répartition des malades selon le traitement DMARDS administré
- Figure 60** Evolution des patients selon l'indice d'activité DAS28 après un TRT de fond classique
- Figure 61** Evolution des taux de réponse EULAR après TRT de fond classique
- Figure 62** Nodulose accélérée
- Figure 63** La vascularite rhumatoïde : (a) Atrophie cutanée avec purpura, (b) Livedo reticularis, (c) Érythème palmaire et gangrène digital.
- Figure 64** L'étude TIRA
- Figure 65** Les études faites sur l'efficacité clinique des glucocorticoïdes durant les 6 dernières années
- Figure 66** Recommandation EULAR 2019 pour la prise en charge de PR

Sommaire

I.	Introduction	1
II.	Facteurs déclenchants	3
1.	Facteurs génétiques	4
a.	Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de type II	4
b.	Loci non-HLA	5
c.	Epigénétique	7
2.	Facteurs intrinsèques et environnementaux	7
a.	Les infections	7
b.	Les facteurs psychologiques	8
c.	Les facteurs hormonaux	8
d.	Le tabac	9
e.	La Parodontite et PR	10
III.	Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	12
1.	L'articulation saine	12
2.	L'articulation dans la polyarthrite rhumatoïde	14
A.	Évolution de la synovite rhumatoïde	14
a.	Phase d'initiation	14
b.	Phase de recrutement et inflammation	20
B.	Phase de prolifération synoviale (Pannus) avec destruction de l'articulation	28
C.	Phase de réparation	29
IV.	Diagnostic clinique de la PR	30
1.	Phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde	30
2.	Polyarthrite rhumatoïde débutante	31
3.	Phase d'état	33
A.	Manifestations articulaires	34
a.	<u>L'atteinte des mains</u>	34
b.	<u>L'atteinte des poignets</u>	35
c.	<u>L'atteinte des pieds</u>	36
d.	<u>L'atteinte du reste du squelette appendiculaire</u>	37
B.	Manifestations péri-articulaires	38
C.	Manifestations extra-articulaires et complications	39
	<u>C.1. Manifestations extra-articulaires</u>	39

a. Signes généraux	40
b. Atteinte cutanée	40
c. Atteinte gastro-intestinale	47
d. Atteinte neuromusculaire	47
e. Atteinte hématologique	48
f. Atteinte oculaire	49
g. Atteinte cardiaque	52
h. Atteinte rénale	53
i. Atteinte pulmonaire	54
C.2.Complications	56
a. Ostéoporose et polyarthrite rhumatoïde	56
b. Polyarthrite rhumatoïde et risque cardiovasculaire	58
V. Diagnostic biologique de la PR	60
1. Examens biologiques généraux	60
2. Examens biologiques spécifiques	61
a. FR	61
b. Anti-CCP	64
c. Nouveaux horizons	67
3. Anticorps antinucléaires	69
4. Autres	70
VI. Diagnostic radiologique	72
1. Radiologie standard	70
2. Echographie	80
3. IRM	83
VII. Critères de diagnostic	88
1. Critères EULAR 1987	89
2. Critères ACR /EULAR 2010	86
VIII. Evaluation et scores	91
1. Score d'activité	91
2. Critères de sévérité de la maladie	94
3. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ)	95
4. Evolution	96
IX. Diagnostic différentiel	97

X.	La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	101
1.	La stratégie thérapeutique	101
2.	Traitements symptomatiques	103
3.	Traitement de fond	106
3.1.	<u>Traitements de fond synthétiques conventionnels</u>	107
3.1.1.	Méthotrexate	107
3.1.2.	Léflunomide	110
3.1.3.	Sulfasalazine : Salazopyrine*	111
3.1.4.	Antipaludéens de synthèse (APS) :	112
3.1.5.	Autres	113
3.2.	<u>Les Biothérapies : DMARDs biologiques</u>	113
3.2.1.	Les anti-TNF α	114
3.2.2.	Le Rituximab (MABTHERA)	116
3.2.3.	Autres traitements biologiques	117
a.	Les anti-Interleukines (anti-IL1 et Anti-IL6)	117
b.	Inhibiteurs des cellules T	119
3.3.	<u>DMARDs synthétiques ciblés – tsDMARDs</u>	120
4.	Traitements non-médicamenteux	122
5.	Stratégie de traitement à entreprendre dans le cas d'une PR	123
5.1.	Le « treat to target »	123
5.2.	Notion de fenêtre thérapeutique	124
XI.	Recommandations et évaluation thérapeutique	125
1.	Les recommandations EULAR 2016	125
2.	Les recommandations 2014 SMR	127
3.	Evaluation de la réponse thérapeutique	131
XII.	Echec de traitement et rémission	133
1.	Echec du traitement	133
2.	Rémission	134
XIII.	TRT de PR et les atteintes extra articulaires	138
	Matériels et Méthodes	141
I.	Type d'étude	142
II.	Patients et méthodes	142

III. Analyse statistique	144
IV. Aspects éthiques	144
Résultats	145
I. Données démographiques	146
II. Données cliniques	148
III. Données paracliniques	153
IV. Caractéristiques de la PR	156
V. Thérapeutiques	159
Discussion	164
I. Données sociodémographiques	165
1. Epidémiologie générale	165
2. Age	166
3. Sexe	168
4. Facteurs de risque	169
II. Données cliniques, radiologiques et histologiques	174
1. Les atteintes articulaires	174
2. Les manifestations extra articulaires	178
III. Données paracliniques	199
1. Bilan immunologique	199
2. Bilan inflammatoire	203
3. Bilan Radiologique	204
IV. Critères d'évaluation	209
V. Traitement	215
VI. Mortalité et comorbidités	231
VII. PR et COVID19	239
CONCLUSION	241
RESUMES	244
ANNEXES	253
BIBLIOGRAPHIE	259

Introduction

I. Introduction :

Historiquement, la première description de ce qu'on appelle aujourd'hui la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été faite par le chirurgien français Augustin Landré-Beauvais dans sa thèse soutenue en 1800 sous le nom de « goutte asthénique primitive ». Et ce n'est qu'en 1858 que le nom de « rheumatoid arthritis » a été introduit par le médecin anglais Alfred Baring Garrod.

De nos jours, la PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. C'est une pathologie auto-immune non spécifique et systémique multifactorielle touchant les articulations et évoluant par poussées à intervalle variable.

Elle fait partie des arthrites inflammatoires, ayant pour socle commun une inflammation chronique des articulations qui entraîne leur destruction irréversible.

Elle est généralement subdivisée en deux sous-types : la PR séropositive et la PR séronégative pour le facteur rhumatoïde (FR) et/ou les autoanticorps anti-peptides citrullinés (ACPA).

Cette pathologie affecte en premier lieu les articulations, particulièrement les poignets, les métacarpo-phalangiennes, les inter-phalangiennes proximales, les mains, les coudes, les épaules et les genoux. Ces dernières sont examinées pour évaluer l'activité de la pathologie (i.e. DAS28).

Mais elle peut aussi atteindre d'autres articulations comme celles du cou, du pied ou des orteils. Les hanches sont rarement atteintes, et les inter-phalangiennes distales sont constamment préservées.

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers la déformation et l'érosion des articulations touchées avec une impotence fonctionnelle plus ou moins marquée.

Contrairement à la monoarthrite qui n'affecte qu'une articulation, la polyarthrite affecte plusieurs articulations et généralement avec symétrie.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme impliquant des facteurs immunologiques, sur un terrain génétique propice, des facteurs hormonaux et environnementaux. Ils jouent un rôle important dans le déclenchement et l'évolution de la maladie. Ainsi, cette pathologie entraîne une altération de la qualité de vie et une diminution de l'espérance de vie des patients.

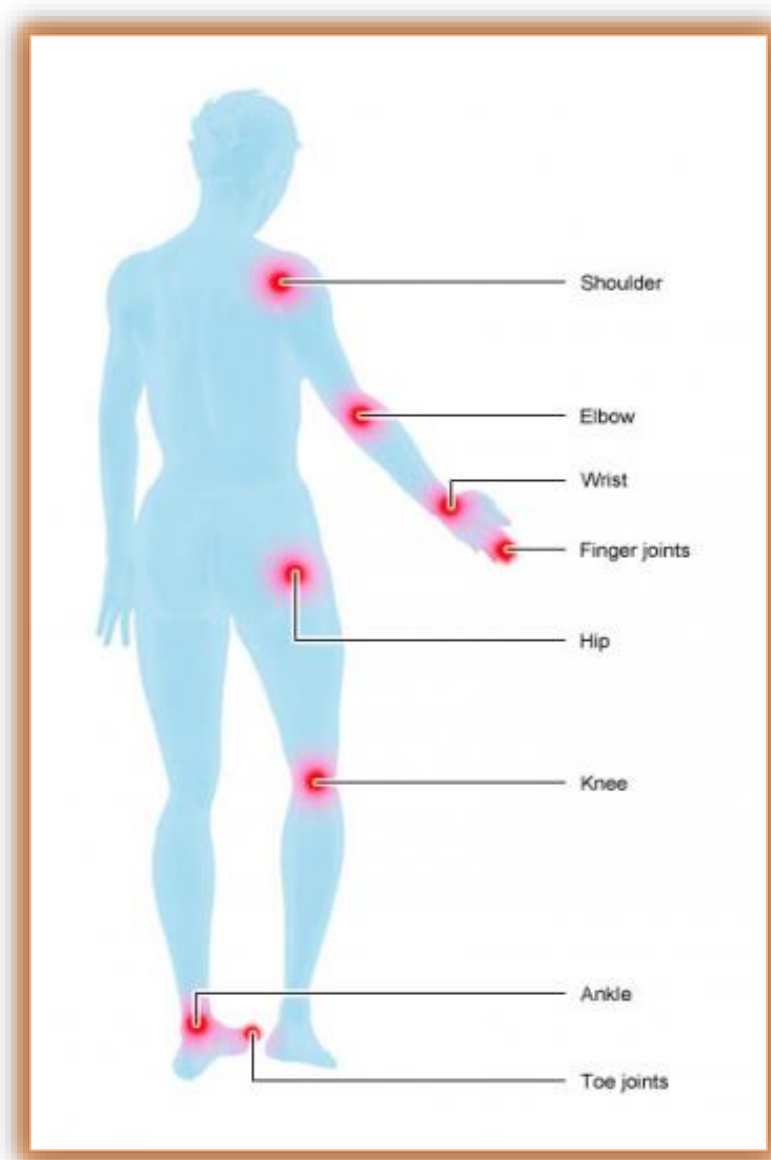


Figure 1 : Les articulations fréquemment touchées par la PR.

II. Facteurs déclenchants :

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) demeure jusqu'à aujourd'hui incertaine. Elle fait intervenir différents facteurs, probablement intriqués, qui vont influencer l'induction de la pathologie et/ou aggraver son incidence.

Ils existent différents types de facteurs de risques : génétiques, immunologiques, psychologiques, environnementaux et hormonaux.

Lorsque tous ces facteurs sont réunis (1), ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale (2).

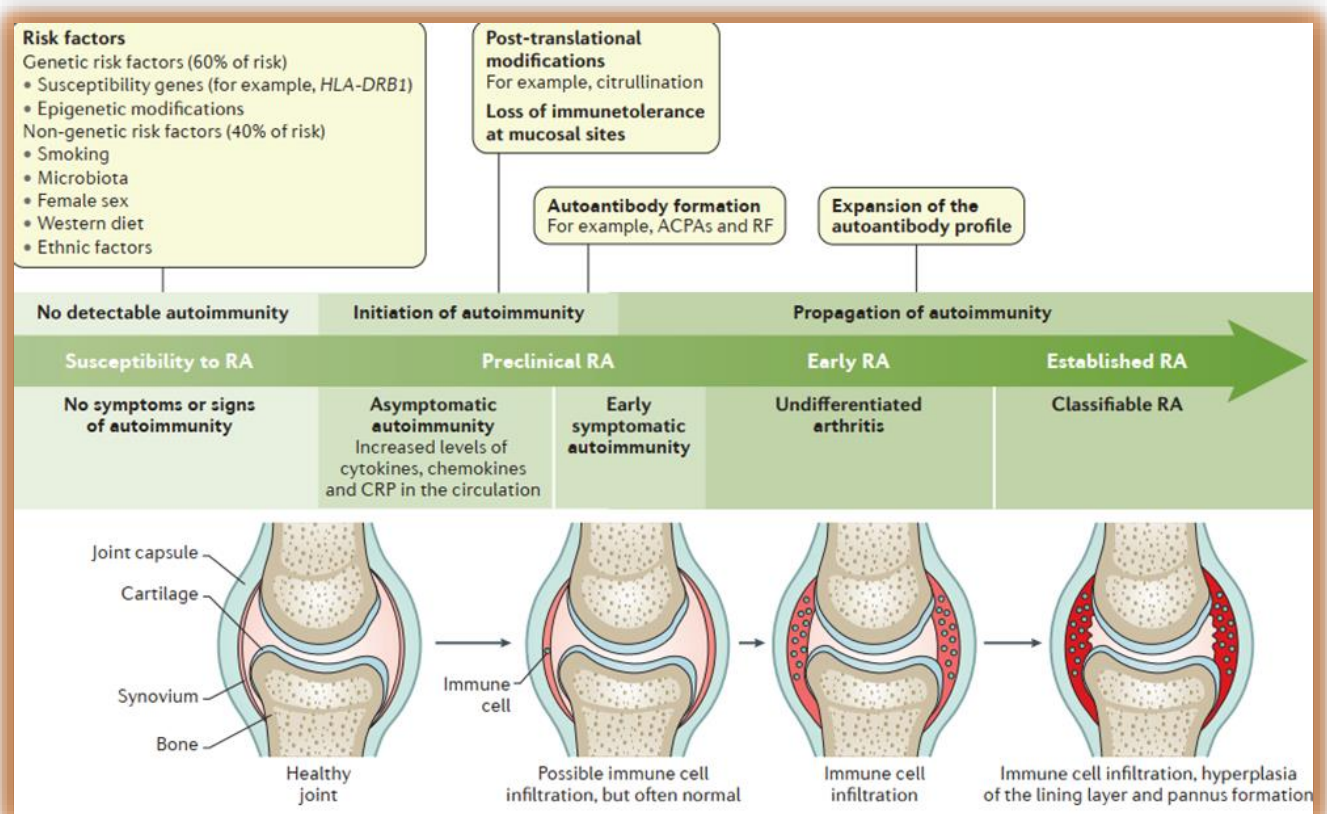


Figure 2 : L'implication des différents facteurs de risque dans le développement et la progression de la PR.

1. Facteurs génétiques :

L'existence d'une prédisposition génétique dans la PR a été mise en exergue suite à l'observation d'une agrégation familiale de la pathologie et de l'étude de concordance chez les jumeaux monozygotes et dizygotes. L'héritabilité de la PR est estimée entre 40% et 50% pour les PR-ACPA positives (3) et entre 20 et 30% pour les PR-ACPA négatives (4,5).

De nombreuses études ont permis d'identifier des gènes de susceptibilité de la PR. Parmi eux, le plus connu est le locus HLA mais il existe d'autres facteurs génétiques non-HLA dans la prédisposition à la PR qui seront décrits dans cette partie (6).

a. Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de type II :

Chez l'Homme, le lien entre le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et la PR a été proposé dès les années 1970 (7,8). Les gènes HLA sont localisés au niveau du bras court du chromosome 6 et constituent une région génique extrêmement polymorphe, constitués d'une chaîne alpha et beta présentant les peptides antigéniques aux lymphocytes T, avec par exemple plus de 1900 allèles pour le gène HLA-DRB1 (6). Ce dernier, constitue le gène majeur de susceptibilité de la PR.

En 1987, Gregersen émet l'hypothèse de l'épitope partagé (shared epitope (SE)) (9). Celle-ci repose sur l'existence d'un motif ou séquence de 5 acides aminés (QKRAA ou QRRRA ou RRRAA) (2) en position 70-74 au niveau de la troisième région hypervariable de la chaîne DRβ1 du gène HLA-DRB1 similaire entre différents allèles : HLA-DRB1*01, *04, *10, *14. La présence de ces allèles prédispose à une PR sévère associée à la production d'ACPA.

Cet « épitope partagé » (2) a un rôle dans la promotion d'une réponse auto-immune par dérèglement de la fonction de reconnaissance antigénique mais également par la sélection d'un répertoire de cellules T pathologiques particulières présentant une sénilité accrue.

Ainsi, une forte similitude moléculaire avec certains peptides microbiens a été prouvée ce qui entrainerait une réaction inflammatoire accrue.

Plusieurs études ont par ailleurs démontré que la présence des facteurs ACPA (Anticorps anti peptides citrullinés) est associée à la possession de l'allèle HLA-DRB1 dans les populations européennes et asiatiques (10,11).

L'allèle HLA DRB1*04 est retrouvé dans la majorité des PR agressives, avec des érosions ostéo-articulaires précoces et sévères (12).

En résumé, les allèles du HLA DRB1 portant l'épitope partagé prédisposent à la production d'anticorps contre les résidus citrullinés de protéines endogènes (telles que la vimentine ou la filaggrine).

La présence d'un allèle multiplie par 3 le risque de PR, ainsi la présence de deux allèles par 20.

Plus récemment, il a été montré que la présence d'autres allèles HLA-DRB1 (e.g. HLA-DRB1*03, *07, *11 et *13) protège contre la PR dans différentes populations (13,14).

b. Loci non-HLA

En 2017, le nombre total des gènes non-HLA associé à un risque de PR s'élevait à 106 pour la PR-ACPA positive (6). Une méga-méta-analyse trans-ethnique des bases de données mondiales d'études d'association génétique pan-génomiques (GWAS : Genome-Wide Association Study) a notamment participé à leur caractérisation (15).

Les gènes (dont HLA) ayant les scores d'association les plus élevés sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous, généré grâce à la base de données DisGeNET (i.e. base de données centrée sur les pathologies et les gènes associés englobant les résultats de multiples autres bases de données) et sont retrouvés dans plusieurs publications (6, 13, 16).

Ces loci sont : **PTPN22** (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), **PADI4** (peptidyl arginine désaminase, type 4), **CTLA4** (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), des loci correspondant à des récepteurs aux cytokines (TNF, interleukin-1, 10 et 18) et **STAT 4** (17).

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre le gène **PTPN22** et le déclenchement de la PR (18), ce dernier sera traduit en une protéine **Lyp** à activité tyrosine phosphatase (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22) qui inhibe l'activation des lymphocytes (B et T) : L'allèle à risque est deux fois plus présent chez les patients atteints de PR que chez les patients sans PR.

Tableau 1 : Les 10 principaux gènes de susceptibilité pour le développement d'une PR.

Gène	Nom
PTPN22	Protéine tyrosine phosphate non-récepteur de type 22
TNF	Facteur de nécrose tumorale
HLA-DRB1	Antigènes de leucocytes humains-DRβ1
IL1-β	Interleukine 1 β
CRP	Protéine-C réactive
CTLA4	Protéine associée aux lymphocytes T cytotoxiques
PADI4	Peptidylarginine déiminase 4
IL6	Interleukine 6
MTHFR	Méthylène tétrahydrofolate réductase
IL10	Interleukine 10

c. Épigénétique :

Malgré une contribution génétique indéniable dans la PR, des discordances ont été mises en exergue chez des jumeaux monozygotes PR soulignant un rôle de l'environnement et du comportement de l'individu dans la PR.

Or, la relation entre l'environnement et la génétique peut être médiée par des épigénomes. Effectivement, l'épigénétique est connue pour moduler l'expression génique en fonction du contexte sans altération de la séquence primaire de l'ADN et intervient dans la physiopathologie de la PR. Ceci, par plusieurs mécanismes épigénétiques que sont la méthylation de l'ADN, la méthylation ou l'acétylation des histones et l'expression des microARNs (19).

2. Facteurs intrinsèques et environnementaux :

Des facteurs environnementaux, mal connus aujourd'hui, sont majoritairement responsables du déclenchement de cette maladie.

a. Les infections

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre infections bactériennes ou virales et déclenchement de la PR : L'Epstein-Barr virus, les infections bactériennes à E. coli et les infections à mycobactéries sont les principaux agents en cause (20).

Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation (2). La protéine de choc thermique HSP65 a une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante.

L'HSP 70 d'E. coli est reconnue par l'épitope partagé de la molécule HLA-DRB1*0401 et lui conférerait la propriété d'être un super « apprêteur d'antigène » (21).

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des récepteurs Toll like (TLR). Le récepteur TLR4 est activé par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec les oligonucléotides présents dans l'ADN bactérien. Ces dérivés bactériens pourraient déclencher une réaction inflammatoire à l'origine de la PR et également maintenir une stimulation de l'immunité innée avec la libération en cascade de nombreuses cytokines (l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α) auto-alimentant le syndrome inflammatoire.

b. Les facteurs psychologiques :

Les facteurs psychologiques dans la PR semblent participer à l'évolution de la pathologie mais non pas au déclenchement de la maladie.

La dépression est plus fréquente chez les patients PR avec une prévalence comprise entre 14 à 48% en fonction des études, ainsi que le stress est considéré comme un facteur de risque avéré, 20 à 30% des cas de PR surviennent après un événement marquant (deuil, accouchement, séparation etc.) (22).

Dans les semaines ou mois qui suivent un traumatisme affectif, un deuil brutal ou encore un accouchement peut apparaître la maladie ou une des poussées inflammatoires de cette dernière. Ceci permet d'orienter le diagnostic devant un rhumatisme inflammatoire débutant (23).

c. Les facteurs hormonaux :

Des facteurs hormonaux entrent également en ligne de compte puisque la polyarthrite rhumatoïde touche essentiellement les femmes en période de ménopause (sexe ratio 3/1).

D'autre part, la grossesse possède un effet protecteur à la fois sur le déclenchement et l'activité de la PR. En effet, durant la grossesse, les taux circulants des hormones placentaires stéroïdiennes (i.e. œstrogènes, progestérone et cortisol) pourraient supprimer directement ou indirectement l'inflammation synoviale en inhibant le système immunitaire maternel et induire une tolérance immune (24). Juste après la naissance, on note une recrudescence des poussées à l'accouchement (25, 26), ainsi le risque de PR est augmenté chez la mère durant les 3 premiers mois et diminue durant les 9 mois suivants, cependant l'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum (2).

La NHS (National Health Service) a démontré une incidence plus importante de polyarthrite rhumatoïde chez les femmes ayant des cycles menstruels irréguliers et un âge de ménarche ≤ 10 ans (27).

Les études sont discordantes sur l'influence des hormones exogènes : il semblerait que les pilules oestro-progestatives et le traitement hormonal substitutif agissent précocement sur la dérégulation du système immunitaire en réduisant le risque de formation d'auto-anticorps ce qui semble retarder le début et la sévérité de la maladie sans modifier son incidence (27).

d. Le tabac :

L'exposition active à la fumée de cigarette constitue le risque environnemental le plus important associé à une PR. Celui-ci serait multiplié par deux par rapport aux non-fumeurs (28). L'exposition passive prolongée notamment dans l'enfance pourrait, elle aussi, accroître le risque de PR chez les fumeurs (29). La probabilité de développer une PR est augmentée à la fois par la durée et l'intensité du tabagisme avec une influence plus importante de la durée du tabagisme (30-32).

Récemment, Sugiyama et al. (33) a mené la première méta-analyse sur l'importance du tabagisme en tant que risque de développer une PR, qui suggère que le tabagisme est en effet un facteur de risque de PR chez les hommes FR positifs et les gros fumeurs.

Même si de nombreuses études antérieures n'ont pas pu confirmer une association significative entre le tabagisme et le développement de la PR chez la femme (34, 35), Sugiyama et al. (33) ont fourni des preuves quantitatives que le tabagisme est un facteur de risque important pour les femmes dans le développement de la PR.

La production d'anticorps anti-CCP, marqueurs de la sévérité de la PR, est plus importante chez les patients fumeurs (36,37).

e. La Parodontite et PR :

Une hypothèse propose que la *Porphyromonas gingivalis* (une bactérie fréquente dans la parodontite) favorise la citrullination aberrante et provoque des ruptures de tolérance aux peptides citrullinés via l'expression endogène de PAD14 dans la muqueuse buccale qui, dans un contexte inflammatoire, pourrait favoriser la génération d'ACPA (38), participant ainsi à l'initiation de l'auto-immunité de la PR.

On désigne par la parodontite chronique une inflammation localisée dans la gencive et l'os alvéolaire, cette inflammation conduit à la destruction de l'os et du tissu qui soutient la dent. Cette corrélation a été observée il y a longtemps et une extraction dentaire des dents fragiles été proposée en prévention chez les patients atteints de PR (39), ainsi la perte de dents sur parodontite a été associée à un doublement du risque de PR (40) et des anticorps dirigés contre *P. gingivalis* sont

observés plus fréquemment dans le sang de patients atteints de PR que chez des personnes saines(41).

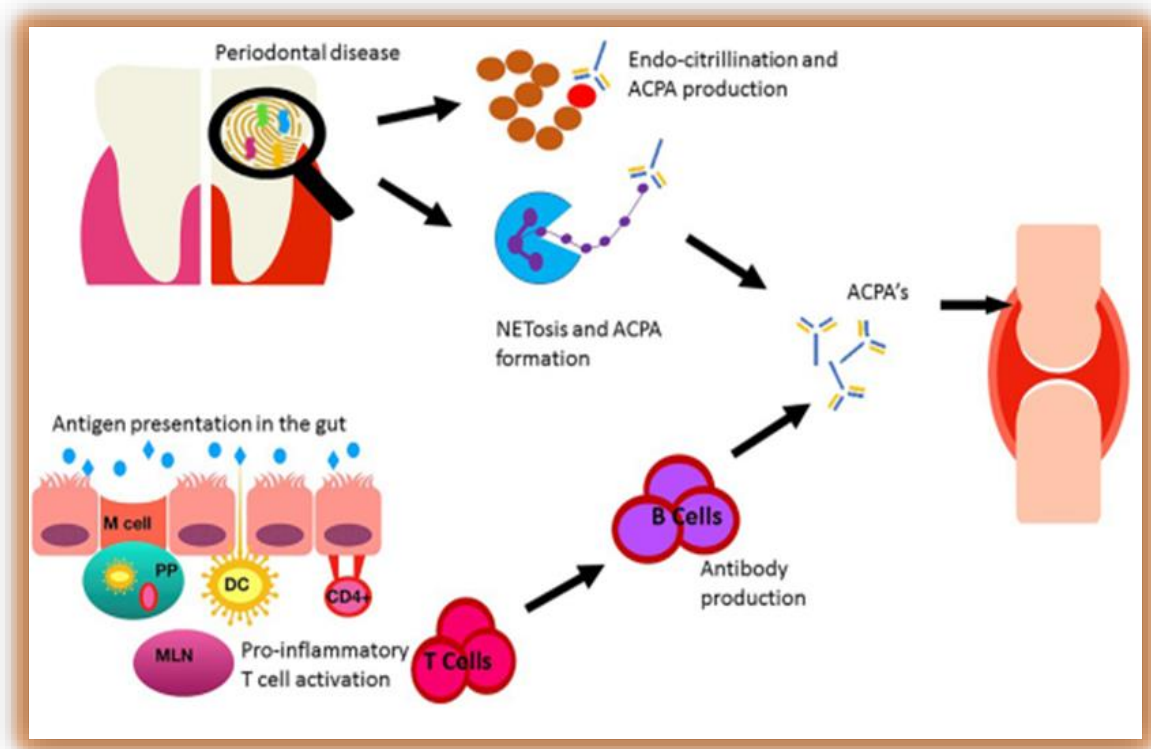


Figure 3 : L'implication de parodontite dans le déclenchement de la PR.

Le tabagisme pourrait aussi accentuer l'inflammation locale, qui va faciliter la pénétration de certains germes comme la *Porphyromonas gingivalis*.

III. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde est classée parmi les maladies auto-immunes avec la présence d'auto-anticorps à forts taux plasmatiques : facteurs rhumatoïdes (FR), anticorps protéines citrullinées (ACPA ou anti-CCP) principalement.

Les mécanismes immunologiques de la PR font intervenir à la fois l'immunité innée (récepteurs toll like, cytokines, complément), et l'immunité acquise (cellules présentant l'antigène, lymphocytes T et B) responsables d'une réaction inflammatoire intense touchant particulièrement la synoviale.

L'inflammation de la membrane synoviale ou synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire.

1. L'articulation saine :

Une articulation est la jonction entre un ou plusieurs os ; son rôle est de relier les os entre eux et conférer une certaine mobilité.

Il existe plusieurs types d'articulations :

- Articulation synoviale : composée d'une capsule fibreuse contenant du liquide synovial, il s'agit du type d'articulation majoritaire.
- Articulation fibreuse : composée de tissu fibreux (articulation entre les os du crâne ou entre un os et une dent).
- Articulation cartilagineuse : composée de cartilage hyalin ou de fibrocartilage localisées au niveau des articulations intervertébrales.

L'articulation synoviale est le type d'articulation touché dans la polyarthrite rhumatoïde.

Il s'agit d'une diarthrose composée de différents éléments assurant une bonne mobilité :

- La cavité articulaire est délimitée par une capsule articulaire composée de deux couches : la capsule fibreuse (partie la plus externe) fixée aux os, et la membrane synoviale qui tapisse l'intérieur de la capsule fibreuse.
- Le cartilage hyalin articulaire : un tissu avasculaire et non innervé recouvre les extrémités osseuses.
- La synovie (du latin : ovum, « œuf ») est une substance visqueuse et lubrifiante, transparente ou jaune pâle, produite par la membrane synoviale. Elle permet la nutrition du cartilage et facilite les mouvements en réduisant les frictions et l'usure.
- Les ménisques articulaires peuvent être présents dans les articulations synoviales et assurent une meilleure mobilité de l'articulation.

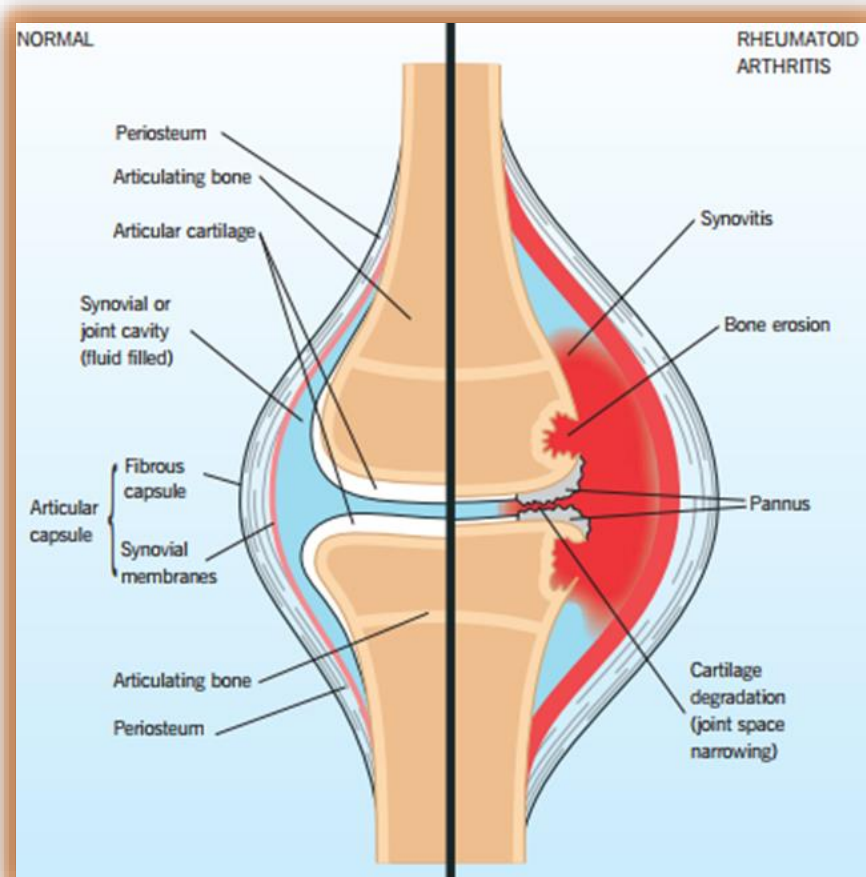


Figure 4 : La différence entre une articulation saine et une atteinte de PR.

2. L'articulation dans la polyarthrite rhumatoïde :

A. Évolution de la synovite rhumatoïde

a. Phase d'initiation :

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

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale (2).

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tri-cellulaire : CPA / lymphocytes T / synoviocytes.

a.1. Les Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) :

Les molécules HLA de classe II sont généralement exprimées à la surface des CPA et sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire dirigée par les lymphocytes T.

Les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles sont :

- ✓ les cellules dendritiques.
- ✓ les monocytes et les macrophages.
- ✓ les lymphocytes B.

Elles sont douées d'une aptitude à l'endocytose et à la protéolyse de ces molécules à l'intérieur des lysosomes.

➤ Cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques répondent aux microbes en produisant de nombreuses cytokines, qui exercent deux fonctions principales ; elles déclenchent l'inflammation et stimulent les réponses immunitaires adaptatives en interagissant avec les lymphocytes, spécialement les cellules T, de ce fait les CD constituent un pont important entre l'immunité innée et adaptative.

Au cours de la PR, Les cellules dendritiques seraient responsables de la présentation initiale de l'antigène aux lymphocytes T, et constituent ainsi la CPA principale (42).

Dans la synoviale rhumatoïde, les CD sont trouvées principalement dans les agrégats lymphocytaires et en périphérie des vaisseaux, suggérant que les CD proviennent du sang périphérique (43).

➤ **Rôle de PNN dans la présentation :**

Grâce à son réseau cytokinique, le PNN interagit avec les cellules environnantes de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques) et de l'immunité adaptative (lymphocytes B et T).

Elle exerce un effet chimio-attractif sur les macrophages par l'IL-8 et de MIP1 (Macrophage Inflammatory Protein 1) et favorise leur différenciation vers un phénotype pro-inflammatoire avec production d'IL-1 β , d'IL-6, de TNF α ou de G-CSF. Puis la maturation des cellules dendritiques et leur recrutement au sein de l'articulation est assurée par le TNF α ou certaines protéines granulaires comme les Alarmines (44).

Les PNN sont capables d'activer les lymphocytes T par la sécrétion cytokinique d'IL-12 et par leur rôle de cellule présentatrice d'antigène accessoire.

En revanche, la granulopoïèse et le recrutement des PNN sont stimulées par les lymphocytes T, plus particulièrement la sous-population Th17, et aussi allongent la durée de vie des PNN par l'action de l'IL-17 (45, 46), d'où leur rôle central dans l'entretien de la réponse inflammatoire et la progression de la PR.

➤ **Rôle de LB :**

Le rôle des cellules B dans la pathogenèse de la PR dépasse la production d'auto-Ac, comportant ainsi la présentation d'auto-Ag et la production de cytokines

(47), telles que l'IL-2, 4, 6, 10, 12, 16 et voire même l'IFN- γ , les lymphotoxines α et β , le TGF- β et le TNF- α .

Dans la PR, les analyses des transcrits d'ARNm montrent que les LB synoviaux de tous les patients expriment IL-12p35, IL-12p40, IL23p19, IL-7, IL-15, TNF- α , BAFF, APRIL et RANKL alors que rares sont ceux qui produisent de l'IL-1, IL-21, IL-18, IL-6 et IL-10.

La production de RANKL par les LB synoviaux pourrait expliquer en partie l'activation des ostéoclastes (48).

a.2 .Cascade de la phase d'initiation :

Les cellules présentatrices d'antigènes seraient activées dans les organes lymphoïdes, et seront attirées vers la membrane synoviale par des chimiokines qui sont présentes en abondance dans le liquide synovial, telles que :

- ✓ le monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1), le macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1), le CCL-5 (RANTES) et l'interleukine-8 (IL-8).
- ✓ Les chimiokines, MIP-3a et b, les chimiokines CC (CCL19 et CCL21) et leur récepteur CCR7 interviennent dans l'adressage des CD dans la synoviale et plus précisément dans l'infiltrat lymphocytaire (49).

Cette accumulation cellulaire aboutit à une production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-1 (IL-1), le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6).

Des facteurs anti - apoptotiques présents au niveau de la synoviale induisent un défaut d'apoptose, Ce qui va prolonger la durée de vie des CD, aboutissant ainsi à une présentation anormalement prolongée des antigènes arthritogènes aux lymphocytes, ce qui permet de maintenir la réaction inflammatoire (42, 50).

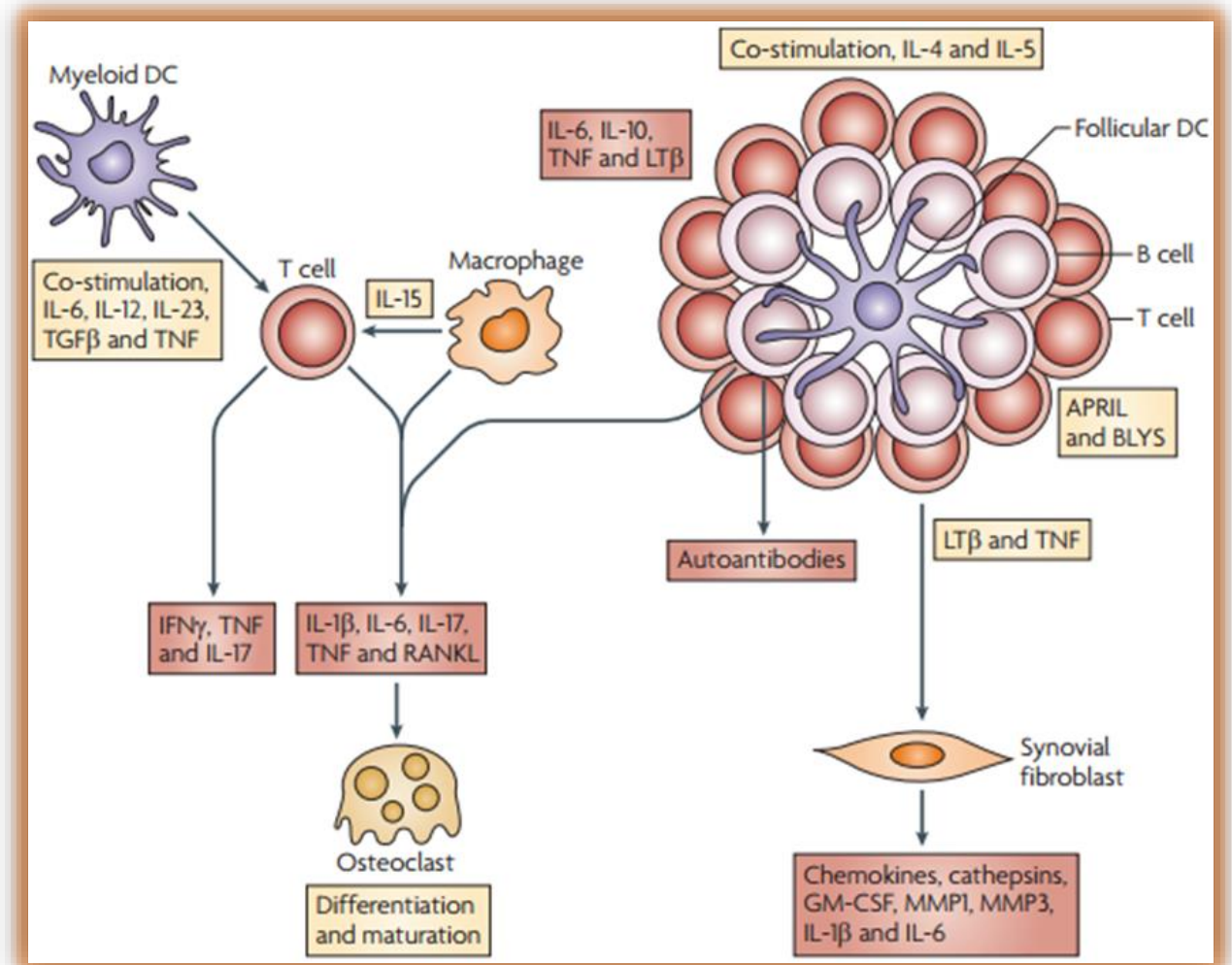


Figure 5 : Les différentes Cellules impliquées dans la cascade d'initiation de la PR.

a.3 Les Cytokines :

❖ **Acteurs intracellulaires : Les voies de signalisation :**

La fixation de cytokine sur un récepteur membranaire provoque une modification de ce récepteur avec une phosphorylation de ce dernier ou de l'enzyme qui lui est associée.

Ce processus entraîne le déclenchement d'une cascade enzymatique (protéines kinases), qui aboutit à l'activation de facteurs de transcription. Parmi ceux-ci, AP-1 et NFκB surexprimés dans les synoviocytes, participant donc dans les

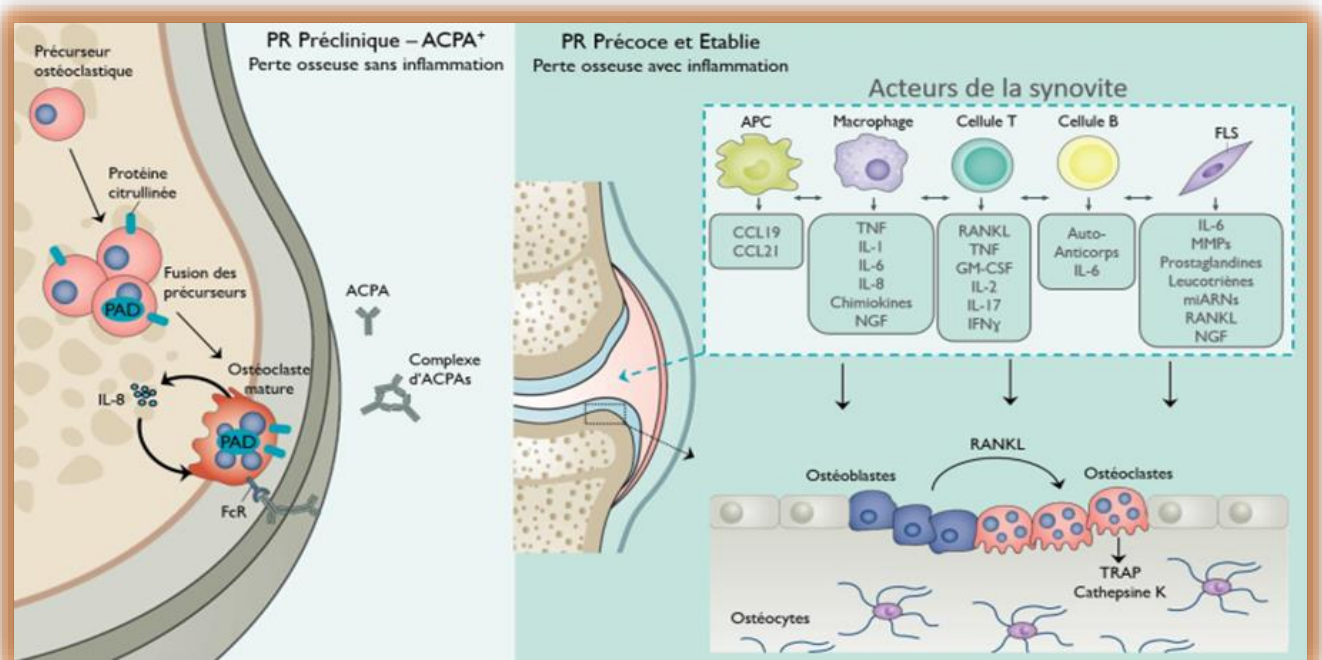
voies de signalisation responsable d'activation de l'inflammation de la synoviale et de la destruction des articulations (51).

Ils régulent également l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires, des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines, de l'angiogenèse (VEGF, chimiokines, FGF) et du recrutement cellulaire dans la synoviale, notamment des molécules d'adhésion et des chimiokines (52–54).

❖ Acteurs intercellulaires : les cytokines :

Au cours de la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire présentes en excès (citées ci-dessous), et les cytokines à action anti-inflammatoire (l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13), présentes en quantité insuffisante.

L'IL-18 et l'IL-15 sont produites par les monocytes/macrophages et favorisent l'expression de $\text{TNF}\alpha$, la cytokine clé de la physiopathologie de la PR.



La figure 6 : Les différentes cytokines responsables de la destruction osseuse.

Les principales cytokines pro-inflammatoires sont : les TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17 et l'IL-23.

Tableau 2 : Les cytokines : rôles et intérêts thérapeutique.

Cytokine	Rôle	Intérêt thérapeutique
TNF alpha	Activation des lymphocytes, cellules endothéliales et fibroblastes synoviaux : production de cytokines et molécules d'adhésion, activation des ostéoclastes, active la résorption osseuse et du cartilage.	Anti-TNF: –Adalimumab HUMIRA® –Certolizumab CIMZIA® –Etanercept ENBREL® –Infliximab REMICADE® –Golimumab SIMPONI® Et biosimilaire
IL-1 alpha et beta	Activation des lymphocytes, cellules endothéliales et fibroblastes synoviaux : production d'enzymes par les chondrocytes, activation des ostéoclastes.	Anti-IL-1: Anakinra KINERET
IL-6	Activation des lymphocytes et des ostéoclastes, différenciation des lymphocytes B	Anti-IL-6 Tocilizumab Roactemra®
IL-7 et 15	Promotion de l'activation des LT, des Natural Killer NK et LT mémoire, inhibe l'apoptose, interaction LT/ Macrophage.	
IL-17 A et F	Activation des fibroblastes synoviaux, des chondrocytes et des ostéoclastes	
IL-21, 23	Activation des LT TH17.	
IL-18	Activation TH1, NK, PNN (polynucléaire neutrophile). Augmente production de TNF α	
IL-32	Différenciation des ostéoclastes	

b. Phase de recrutement et inflammation :**b.1 Les lymphocytes T :**

La physiopathologie de la PR est dominée par l'activation de lymphocytes T auto-réactifs T. Ces dernières sont capables de réagir avec des peptides du soi.

Chez les patients atteints de PR, la proportion de ces lymphocytes T auto réactifs serait plus élevée que chez les sujets normaux secondaires à une anomalie de la sélection thymique.

Les lymphocytes T sortant du thymus qui n'ont pas encore rencontré leur antigène spécifique sont dit lymphocyte TH0 ou « naïfs », ils vont se diviser ensuite en trois sous-populations caractérisées par une sécrétion de cytokines différentes :

- ✓ La sous-population TH1, qui sécrète l'IL-2 et l'IFN- γ , intervient dans l'immunité à médiation cellulaire (avec activation des lymphocytes cytotoxiques).
- ✓ La sous-population TH2, sécrète l'IL-4, 5 et 10, intervient dans l'immunité à médiation humorale par activation des lymphocytes B.
- ✓ La sous population TH17 produisant l'IL-17, est une voie inhibée par l'IL-2, l'IFN γ et les IL-4, 5, 10 et activée par la présence de TGF β , d'IL-6 et d'IL-23.

❖ Activation des LT sanguins : voie TH1

Après reconnaissance d'un antigène, les lymphocytes T naïfs du thymus vont se différencier en lymphocytes Th1 (CD4+) (57, 58), et seront retrouvés en abondance dans la synoviale (59) et s'organisent en agrégats qui ressemblent par leur morphologie à l'architecture folliculaire des ganglions lymphoïdes, avec également la présence de veinules post capillaires (high endothelial venules) (60).

Lorsque la voie TH1 est activée, il existe une régulation visant à rétablir la balance TH1 /TH2 par l'IL-4 qui est capable d'inhiber la différenciation des TH0 en TH1. Une mutation au niveau du récepteur de l'IL-4 remplaçant une isoleucine par une valine (mutation I 50 V) entraîne une inhibition de la différenciation en TH2, par conséquent le déficit en LT TH2 pourrait favoriser la persistance de LT TH1 dans la PR.

Dans une étude cas/témoin il a été démontré que l'allèle I 50 V n'est pas plus fréquent dans la PR que chez les témoins, mais il est plus fréquemment associé à la présence d'érosions précoces sur la radiographie standard (12).

La plupart des lymphocytes T synoviaux expriment à la fois les marqueurs CD4 et CD45RO, et sont donc des lymphocytes T auxiliaires mémoires peuvent être à nouveau activés par les CPA grâce à la reconnaissance de l'antigène et du CMH par le TCR du lymphocyte T CD4+ et par interaction entre les molécules de co-stimulation B7 de la CPA et CD28 du lymphocyte Th1.

L'activation des T auxiliaires est sous contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ et CD25+ capables d'inhiber leur expansion clonale par l'intermédiaire de la molécule CTLA4 qui interagit avec le CD28 des T auxiliaires et envoie un message inhibiteur (61) et constitue également une cible thérapeutique (abatacept) (62).

L'inhibition des lymphocytes T CD4+ par les T reg1 peut aussi s'exercer à distance par les cytokines suppressives IL-10 et TGF- β qu'elles sécrètent.

Le déficit quantitatif ainsi que qualitatif des cellules T régulatrices(T reg) ; due à l'inhibition de l'activité des T régulatrices par les macrophages synoviaux grâce à leur surexpression de molécules CMH de classe II et de CD86 et par l'augmentation de la production de TNF- α , IL-6 et IL-7 (63) aurait un effet permissif sur la

reconnaissance d'antigène du soi. Cette rupture de la tolérance favoriserait le développement d'une réponse auto-immune (62).

❖ La voie TH17 :

Le LT T TH17 est un type de lymphocyte T auxiliaire ayant un rôle clé dans le chimiotactisme et le recrutement des polynucléaires neutrophiles. Ce sous type de lymphocyte est de découverte récente (une dizaine d'années). Il est aujourd'hui clairement incriminé dans le développement des maladies inflammatoires chroniques (PR, psoriasis, MICI etc.) (64).

Les TH0 se différencient en sous population TH17 par deux mécanismes :

i. Le 1^{er} mécanisme :

Implique une Co stimulation par les cytokines TGF β et IL-6 (puissant inducteur de différenciation) qui en se fixant sur leurs récepteurs vont activer le signal via STAT3. Cette cascade aboutit à l'expression de l'IL-17, l'IL-21 et l'IL-22. L'IL-17 produite par cette voie est une cytokine inhibant la production d'interféron gamma (IFN γ) par les cellules mononuclées.

Le Tocilizumab, un anticorps humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6 intervenant dans cette cascade, et utilisé comme un des TRT de PR.

ii. Le 2^{ème} mécanisme d'activation implique une stimulation directe par l'interleukine IL-23.

Au sein de l'articulation, le TGF- β et l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-21 et l'IL-23 sont dérivés de macrophages et de cellules dendritiques induisent la différenciation de TH17 alors que la différenciation des lymphocytes T régulateurs devient supprimée, perturbant ainsi l'homéostasie.

Dans la PR, l'IL-17A et IL-17F vont agir en synergie pour promouvoir l'activation des fibroblastes synoviaux, des chondrocytes et des ostéoclastes.

Il est à noter que l'IL-17 est la seule cytokine retrouvée à des concentrations plus importantes dans le liquide articulaire des patients atteints de PR que de ceux atteints d'arthrose (65). Malgré que l'IL17 est incriminé dans la PR, l'administration d'un anti IL-17 en thérapeutique n'as pas montré une efficacité thérapeutique et donc cette piste a été abandonnée au profit des anti TNF.

La voie TH17 est inhibée par l'IL-2 et l'IFN- γ .

❖ Les autres populations T impliquées dans la physiopathogénie de la PR :

i. Les lymphocytes T régulateurs :

Chez l'homme, de nombreuses maladies auto-immunes seraient associées à un déficit quantitatif ou qualitatif des cellules T régulatrices.

Elles sont caractérisées par la présence des marqueurs CD4+CD25^{hi} et l'expression du facteur de transcription FoxP3. Elles seront responsables de la sécrétion d'IL-10 et de TGF β .

Ces cellules sont détectées sur le site de l'inflammation articulaire des patients atteints de PR mais semblent avoir des fonctions diminuées. Les macrophages synoviaux grâce à leur surexpression de molécules CMH de classe II et de CD86 et par l'augmentation de la production de TNF- α , IL-6 et IL-7, inhibent l'activité des T régulatrices (63).

ii. Les lymphocytes TH22 :

Ce sont des lymphocytes sécrétant IL-22. Ils peuvent être également de type TH17 ou TH1 ou simplement TH22, selon leur profil de sécrétion de cytokine. Ils sont retrouvés à des taux plus élevés dans le sérum de patients atteint de PR et sont également décrits comme intervenant dans d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn et le psoriasis (66).

b.2 Recrutements des LT TH1 et diapédèse :

Lors de l'angiogenèse, les lymphocytes T activés interagissent avec les cellules endothéliales qui composent l'endothélium des veinules post-capillaires.

Les cellules endothéliales sont activées par des cytokines (TNF α , IL1, IFN γ) produites par les monocytes ou les lymphocytes T activés. Ces cellules endothéliales et les lymphocytes T activés expriment alors des molécules d'adhésion, d'abord des sélectines (E-sélectine, L-sélectine, VCAM, ICAM), puis des intégrines (α E β 7, α 4 β 7, α 4 β 1), qui interagissent entre elles.

L'interaction lymphocyte T/cellules endothéliales permet la diapédèse des lymphocytes T circulants qui passent alors dans la membrane synoviale. Les lymphocytes T migrent ensuite dans la synoviale en exprimant à leur surface membranaire des récepteurs aux chimiokines comme CCR5 qui reconnaissent des chimiokines telles que RANTES produites dans la synoviale (67–69).

Une interaction prolongée et de forte intensité est nécessaire entre le TCR et le HLA–DR des CPA pour être efficace. Cette deuxième activation nécessite un signal de co-stimulation consistant en une interaction de la protéine CD28 présente à la surface du LT et les molécules CD80/86 présentes à la surface des CPA. C'est la dernière étape de l'activation complète des LT qui deviennent alors des LT CD4+. Il existe un autre signal de Co stimulation présent sur les LT : la protéine CTLA4 qui à l'inverse du CD28 aura un rôle inhibiteur (61), et assure donc un rétrocontrôle négatif de la stimulation du TCR. Les lymphocytes T CD4+ sont ensuite responsables d'activations cellulaires en cascade.

Ces lymphocytes T, nouvellement arrivés dans la synoviale, produisent des cytokines de type Th1 qui activent les cellules résidentes : lymphocytes B, macrophages résidents, cellules endothéliales et fibroblastes.

Celles-ci libèrent à leur tour des chimiokines et des molécules d'adhésion qui favorisent le recrutement non spécifique de monocytes et de polynucléaires, ce processus constitue l'adressage ou homing selon les Anglo-Saxons (70).

Cette étape marque une nouvelle fois la collaboration entre immunité innée et immunité à médiation cellulaire : les chimiokines MCP-1, MIP-1 et RANTES attirent les cellules dendritiques tandis que l'IL-8 attire surtout les PNN.

b.3 Polynucléaire neutrophile et PR :

L'altération des mécanismes de recrutement, d'activation et d'apoptose du PNN joue un rôle central dans l'entretien de la réponse inflammatoire et la progression de la PR (71).

i. Le recrutement des polynucléaires neutrophiles :

Certaines chimiokines et autres médiateurs responsables du recrutement des PNN, principalement le LTB₄, le C5a, le G-CSF, l'IL-8 et l'IL-17, sont produites par les cellules sentinelles synoviales en réponse à une stimulation par des molécules de danger appelées Damaged-Associated Molecular Patterns (DAMP), augmentant jusqu'à 10 fois le nombre de PNN circulants.

L'accumulation des PNN articulaires est également la résultante d'un défaut de leur apoptose. Ainsi, certaines cytokines du liquide synovial (IL-2, IL-4, TNF α ou G-CSF) altèrent la régulation de ce processus, avec pour conséquence un faible taux d'apoptose chez les patients atteints de PR plus que dans d'autres pathologies articulaires inflammatoires.

ii. Fonctions des polynucléaires neutrophiles au cours de PR :

Les PNN sont pleinement activés par les stimuli inflammatoires locaux et exercent alors de multiples fonctions :

Tableau 3 : Les fonctions des PNN au cours de PR.

sécrétions de cytokines	Les différentes molécules secrétées sont les interleukines (IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-12, TNFα, etc.), les chimiokines (IL-8, CCL3 et 4...) et les facteurs de croissance (GM-CSF), qui vont recruter localement davantage de PNN, mais aussi d'autres types cellulaires, et moduler leur état d'activation (72).
Interactions cellulaires	Autres que l'activation des LT, macrophages et cellules dendritiques, les PNN demeurent cependant un partenaire privilégié des lymphocytes B. Il constitue une source majeure de cytokines cruciales pour la survie, la maturation et la différenciation des cellules B : BLyS et APRIL. Leurs taux sont ainsi augmentés dans le sérum et d'autant plus dans le liquide synovial des patients atteints de PR (45, 73).
NETose	La NETose est une forme de mort cellulaire des PNN, conduisant à la libération de chromatine décondensée, d'histones, ainsi que de protéines granulaires et cytoplasmiques dans le milieu extracellulaire. La formation de ce réseau de chromatine, appelé NET (Neutrophil Extracellular Traps), implique un stress oxydatif qui entraîne la production de ROS par le complexe NADPH oxydase et la MPO. Dans la PR, la NETose des PNN circulants et articulaires apparaît significativement augmentée, comparativement à des sujets sains ou atteints d'arthrose. Elle semble corrélée aux marqueurs de l'inflammation systémique mais également à la présence d'ACPA. En effet, par l'exposition au sein des NET d'autoantigènes citrullinés, elle induit in vitro la production d'ACPA mais aussi de chimiokines et de cytokines (IL-6, IL-8). Les ACPA produits et d'autres cytokines pro-inflammatoires (TNFα et IL-17) entretiennent le processus de NETose, perpétuant l'inflammation (74). La NETose semble également impliquée dans la pathogénie de l'une des complications de la PR : le syndrome de Felty (75).

b.4 Synoviocytes :

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale avec deux types de synoviocytes : les macrophages et les synoviocytes fibroblastiques.

Les synoviocytes macrophagiques activés seraient les véritables moteurs de la réaction inflammatoire en produisant deux types de médiateurs : des médiateurs «primaires» (la prostaglandine E2, la métallo protéinase MMP-1, et l'IL6) qui participent de façon importante à la destruction tissulaire ; et des médiateurs secondaires (les cytokines pro-inflammatoires IL1 et TNF- α).

Les synoviocytes possèdent des caractéristiques qui se rapprochent des cellules tumorales (76). La prolifération anormale des synoviocytes de PR pourrait s'expliquer comme pour les tumeurs cancéreuses par un défaut d'apoptose (77).

Les protéines p53, FAS ligand ainsi que les voies de signalisation NF κ B et PI3 kinase sont particulièrement impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose (78, 79).

b.5 Les lymphocytes B

L'immunité adaptative humorale fait partie intégrante de la PR.

Le contact étroit des cellules B synoviales avec les LT fait intervenir : L'APRIL (Ligand inducteur de la prolifération), le BLYS (Stimulateur de LB), et les chimiokines CC et CXC (80) Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines polyclonales et du facteur rhumatoïde (FR) et les auto-anticorps anti-CCP. Les derniers étant d'importants outils pour le diagnostic de la PR.

Les ACPA apparaissent plusieurs années avant le début de la maladie et augmentent progressivement en quantité et en nombre de sous-types (81). Les

ACPA peuvent avoir un effet pathogène direct en se liant aux précurseurs des ostéoclastes, entraînant leur différenciation en ostéoclastes participant ainsi à la perte osseuse (82). De plus, les sujets sains ACPA positifs ont une masse osseuse plus faible que les sujets sains ACPA négatifs, ce qui souligne le rôle des ACPA sur le remodelage osseux, indépendamment de l'arthrite (83).

Dans la PR, les analyses des transcrits d'ARNm montrent que les lymphocytes B synoviaux de tous les patients expriment IL-12p35, IL-12p40, IL23p19, IL-7, IL-15, TNF- α , BAFF, APRIL et RANKL alors que rares sont ceux qui produisent de l'IL-1, IL-21, IL-18, IL-6 et IL-10. La production de RANKL par les LB synoviaux pourrait expliquer en partie l'activation des ostéoclastes (48).

L'efficacité du Rituximab, un Ac monoclonal anti-CD20, montre l'importance des LB dans la pathogénèse de la PR (84) et peut avoir aussi un impact sur les LT, entraînant une diminution des LTCD4+ (85).

B. Phase de prolifération synoviale (Pannus) avec destruction de l'articulation :

Les cytokines pro-inflammatoires entraînent non seulement une multiplication anormale pseudo-tumorale des cellules de la membrane synoviale, mais aussi un épaissement de celle-ci ; on parle alors de pannus synovial.

Par l'intermédiaire de facteurs de croissance, ce « pannus », recouvre le cartilage articulaire et devient le siège de la production d'enzymes détruisant le cartilage et de l'os. Ainsi la production par les synoviocytes de métallo protéinases, de cathepsines et de collagénases entraîne une dégradation des principaux composants du cartilage (86-90).

L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de PR est démontrée. L'activateur de récepteur de NF κ B ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, des lymphocytes activés et des cellules endothéliales.

La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le TNF α , mais aussi l'IL17.

La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les pré-ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes (48).

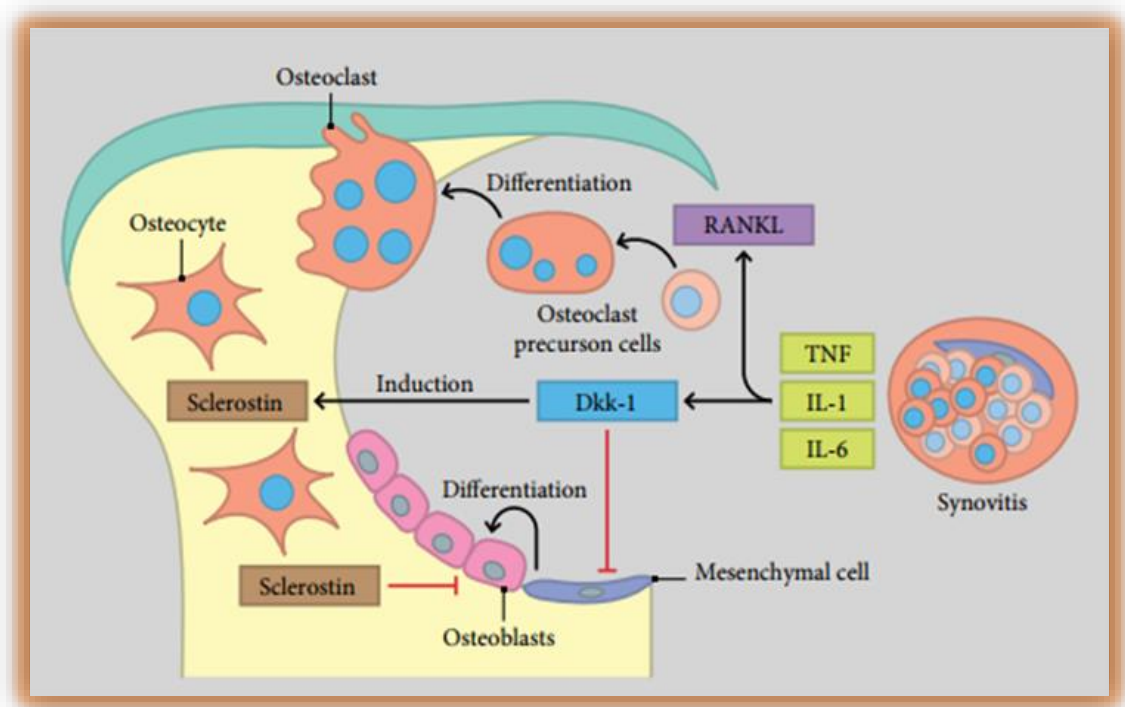


Figure 7 : Processus d'activation des ostéoclastes par les synoviocytes.

C. Phase de réparation :

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction.

Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGF β (91).

IV. Diagnostic positif de la PR :

La PR est classée parmi les maladies systémiques (existence de manifestations extra-articulaires), les maladies auto-immunes (présence d'auto-anticorps, le facteur rhumatoïde, ACPA...) et les rhumatismes inflammatoires chroniques (caractère inflammatoire de la polyarthrite et évolution chronique).

La PR réalise un tableau de polysynovite, caractérisée par une évolution chronique, progressive et une tendance érosive ou destructrice vis-à-vis des éléments constituant l'articulation.

Le diagnostic doit être posé le plus précocement possible, en particulier avant la destruction articulaire. C'est à ce stade qu'un traitement a des chances d'être efficace et protecteur sur la destruction.

Ainsi, il faut opposer deux tableaux : au début, le diagnostic est difficile à poser car les diagnostics différentiels sont nombreux, alors que tardivement, le diagnostic est le plus souvent évident, mais le traitement est difficile.

1. Phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde :

Des études ont montré que les autoanticorps de la polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde [FR], ACPA) pouvaient être détectés plusieurs années avant le début des manifestations cliniques de la maladie.

Cette phase dite préclinique est habituellement considérée comme la période précédant l'apparition des manifestations cliniques. Néanmoins, dans certains cas, elle peut correspondre à une phase déjà symptomatique avec des signes non spécifiques comme des arthralgies intermittentes.

L'identification de ces sujets à risque de développer une polyarthrite rhumatoïde pourrait avoir des bénéfices thérapeutiques, permettant d'éviter l'apparition de la maladie (rôle de prévention).

2. Polyarthrite rhumatoïde débutante :

Le diagnostic est avant tout clinique : il repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. La phase de début peut durer de quelques mois à quelques années (92, 93).

Les signes cliniques objectifs peuvent être discrets car les patients ne présentent pas des déformations au niveau des articulations concernées. Toutes les articulations synoviales peuvent être touchées, cependant l'atteinte distale est prédominante.

L'oligoarthrite ou la polyarthrite distale est évocatrice par sa localisation aux poignets, aux métacarpo-phalangiennes (surtout deuxième et troisième), aux inter-phalangiennes proximales (respectant les inter-phalangiennes distales) et aux avant-pieds, ainsi que par son caractère fixe et relativement symétrique.

Elle est associée à des douleurs inflammatoires, nocturnes, non positionnelles et maximales au réveil avec une raideur matinale articulaire non soulagée par le repos, qui cèdent après un dérouillage matinal supérieur à 30 minutes, cette raideur peut revenir dans la journée lors d'un arrêt d'une activité prolongée.

En plus de la douleur et de la raideur matinale, les synovites et le pannus synovial entraînent des tuméfactions articulations chaudes mais sans rougeur.

Au niveau de la main, la synovite des MCP et des IPP donnera un aspect fusiforme des doigts avec impossibilité de mettre ou d'enlever les bagues.



Figure 9 : PR débutante bilatérale touchant les MCP et les poignets (photo prise après 10 semaines de début de synovite).

Au niveau des poignets pourront être à l'origine d'un syndrome du canal carpien (atteinte sensitivo-motrice par souffrance du nerf médian).

Au niveau du pied les MTP seront le siège de tuméfactions donnant un aspect boudiné, associée à un **squeeze test positif (Figure 10)** (douleur à la pression de l'ensemble des métacarpo-phalangiennes ou des métatarso-phalangiennes).

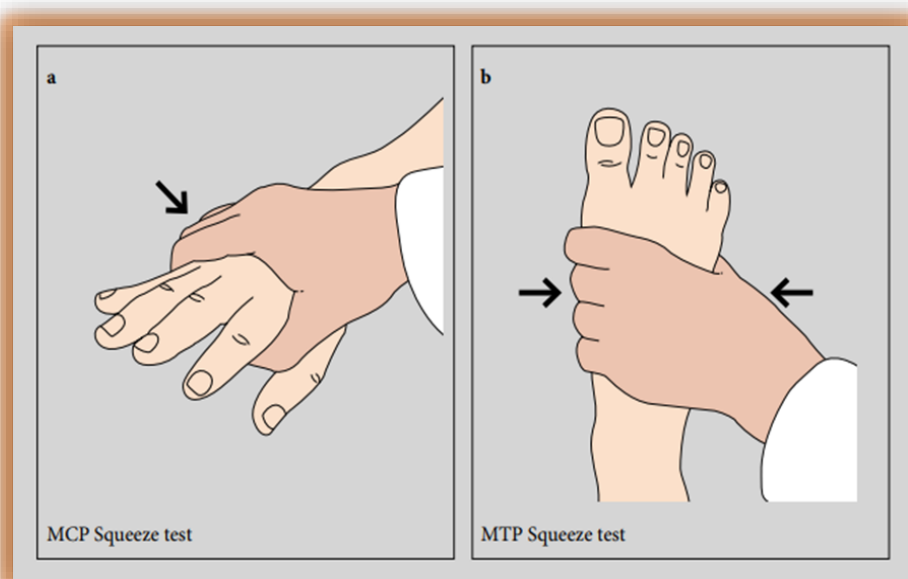


Figure 10 : Squeeze test au niveau des mains et pieds.

Parfois le début peut survenir au niveau d'une grosse articulation (genou...) sous forme d'une mono-arthrite chronique, pouvant durer plusieurs mois ou années.

Il existe différents modes de début, les plus fréquents étant une oligo-arthrite distale (70%), une polyarthrite aiguë fébrile (20%) avec importante altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux et une atteinte rhizomélisque inaugurale concernant les épaules et les hanches (5%).

D'autres modes de début existent mais sont beaucoup plus rares telle une mono-arthrite ou un début biologique pur, qui se caractérise par la présence de FR dans le sang sans signes articulaires et qui multiplierait par 40 le risque de développer une PR chez un sujet sain.

A ce stade de la maladie, Il peut exister des manifestations extra-articulaires isolées à type de vascularite se traduisant par des lésions cutanées le plus souvent, d'atteinte pleuropulmonaire ou d'adénopathies périphériques.

3. Phase d'état :

Après plusieurs mois d'évolution, 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, ainsi que 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 (93, 94).

Seuls le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais touchés. Chez certains patients les manifestations extra articulaires peuvent être le tableau

clinique initiateur de la maladie sans la présence de déformations articulaires ou anomalies radiologiques.

A. Manifestations articulaires :

a. Atteinte des mains :

La plus caractéristique de la PR, souvent inaugurale, les déformations les plus spécifiques sont :

- **Aspect en « dos de chameau »** : Subluxation dorsale du carpe, amyotrophie des interosseux, synovite et subluxation des MCP.
- **La déviation ulnaire des articulations MCP en « coup de vent cubitale »** : déviation ulnaire, subluxation palmaire et flexion.
- **La déformation en maillet** : flexion de l'articulation IPD sans extension possible des articulations IPP, ou en marteau.
- **Déformation en col de cygne** : L'hyperextension de l'IPP, la hyperflexion du MCP et de l'IPD se traduisent par un long pincement des doigts avec l'incapacité d'enrouler les doigts autour de la manche de tout outil.
- **La déformation en boutonnière** : Hyperflexion de l'articulation IPP et hyperextension de l'articulation inter phalangienne distale [IPD] et MCP.
- **Les déformations du pouce** : L'atteinte du pouce, particulièrement fréquente et invalidante, prenant l'aspect classique de pouce en « Z » suite à la flexion de l'articulation MCP et l'hyperextension de l'articulation inter-phalangienne.

→ Ces déformations peuvent être dues soit à la destruction ou à la rétraction ligamentaire, elles sont irréversibles et irréductibles. L'ankylose des articulations digitales est rare au cours de la PR, de même que l'atteinte des articulations IPD.

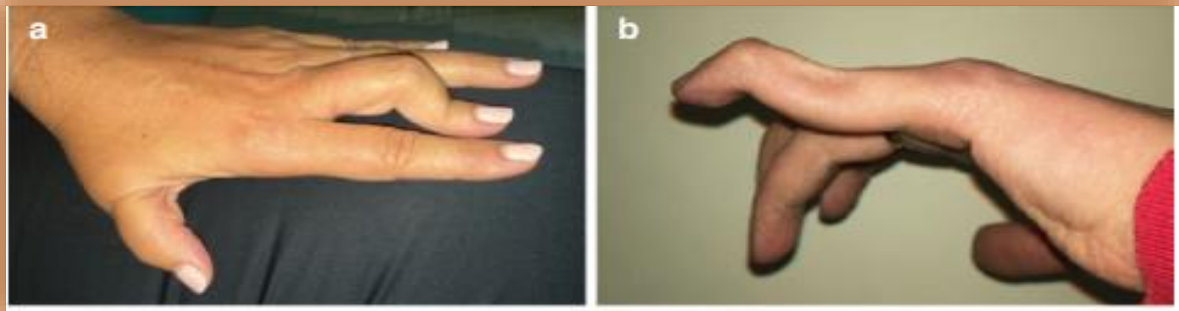


Figure 11 : (a) Déformation type boutonnière du majeur, (b) déformation type col de cygne du 5^{ème} doigt.

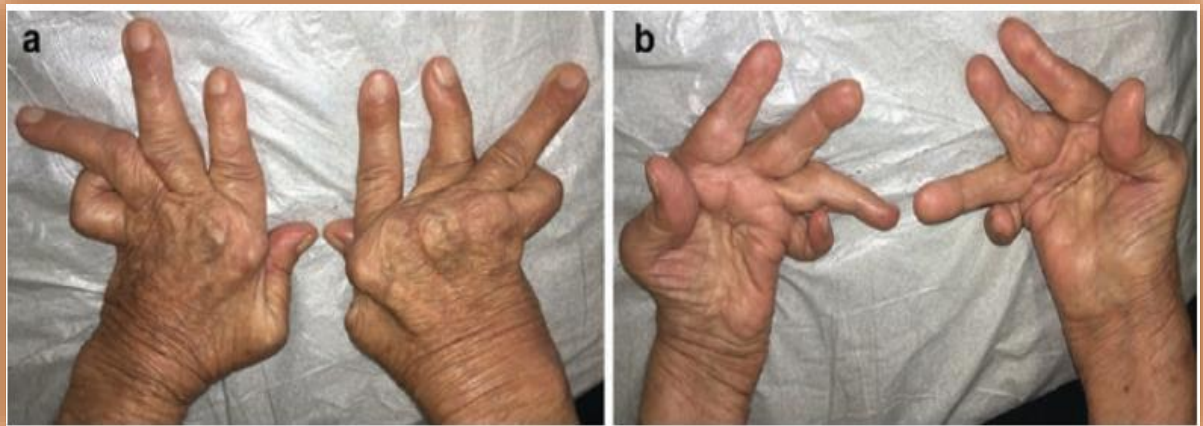


Figure 12 : PR établie avec subluxation des MCP et déviation ulnaire des doigts (a) face dorsale, (b) face palmaire.

b. L'atteinte des poignets :

Précoce, concerne l'articulation radio-cubitale inférieure, avec luxation de la styloïde cubitale (aspect en —touche de piano) secondaire à l'instabilité du processus styloïde de l'ulna, ce qui entraîne un risque de rupture des tendons extenseurs de la main.

L'évolution naturelle de la maladie aboutit à une destruction articulaire du poignet, parfois majeure, ou à une ankylose inter carpienne, carpo-métacarpienne ou plus rarement radiocarpienne.

c. Atteinte des pieds :

Elle est très invalidante, survient dans 90% des cas à l'avant-pied.

L'atteinte des articulations métatarso-phalangiennes (MTP) est souvent plus précoce que celle des poignets et des mains, voire inaugurale dans 35 à 67 % des cas (96–98).

Elle est en outre volontiers asymptomatique, ce qui explique la nécessité de radiographies systématiques de cette région, même en l'absence de symptômes (96–98).

Les déformations apparaissent progressivement :

- **Hallux valgus et quintus varus** avec durillons d'appui qui donne un aspect d'avant pied rond et triangulaire.
- **Déviations latérales**, en « coup de vent », des autres orteils (à l'exception du cinquième), dorsiflexion et (sub-) luxation des phalanges proximales qui donnent un aspect **d'orteils en marteau** (ou en griffe).
- **Affaissement de la voûte plantaire** avec valgus de l'arrière pied

→ Toutes ces lésions articulaires sont responsables d'un handicap esthétique et fonctionnel retentissant sur la qualité de vie et l'aptitude professionnelle.



Figure 13 : Hallux valgus avec quintus varus du 5^{ème} orteil.

d. L'atteinte du reste du squelette appendiculaire :

Les grosses articulations synoviales du squelette appendiculaire peuvent être affectées par la PR, dès la première année (20 % des patients), et de plus en plus fréquemment au fil du temps (40 % des patients au bout de 3 ans, 50 % au bout de 6 ans) (98).

Après 12 ans d'évolution, 30 % des patients présentent une atteinte des épaules et des coudes, 25 % une atteinte des genoux et des chevilles et 20 % une atteinte des hanches (99).

- **L'atteinte des épaules** est fréquente, souvent méconnue, peut se présenter sous forme d'importantes tuméfactions cliniques, ou d'une limitation progressive des mouvements en adduction et en rotation interne, en raison d'une synovite rhumatoïde scapulohumérale, et surtout d'une bursite sous-acromio-delloïdienne avec atteinte de la coiffe des rotateurs.
- **L'atteinte du coude** : (40% des cas) conduisant à une attitude en flexion avec une gêne à la prono-supination, mal réversible, qui s'installe souvent rapidement.
- **L'atteinte des hanches** engendre une coxite rhumatoïde et doit être systématiquement recherchée. Elle est présente chez environ 15 % des patients et aggrave particulièrement le pronostic fonctionnel.
- **L'atteinte du rachis cervical** : caractérisée par une atteinte érosive de la charnière cervico-occipitale avec arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (diastasis C1, C2) par destruction du ligament transverse par le pannus péri-odontoidien avec risque d'impression basilaire. Si cette lésion est instable, elle peut entraîner une compression médullaire cervicale haute (100-102).

B. Manifestations péri-articulaires :

Dans tous les cas, il faut rechercher une atteinte tendineuse. En effet, les ténosynovites (Inflammation des tendons et leurs gaines) sont fréquentes au début de la PR, constantes à la phase d'état, et ont une grande valeur diagnostique. Ces manifestations touchent préférentiellement les tendons des mains, des pieds et des chevilles.

a. Au niveau de la main : Elles peuvent intéresser

Les tendons extenseurs des doigts ; constituant alors une tuméfaction (kyste) généralement indolore mobile avec les tendons à la face dorsale du poignet.

Les fléchisseurs des doigts à la face palmaire de la main ; déterminant volontiers un syndrome du canal carpien et le fléchisseur ulnaire du carpe, cette dernière localisation étant particulièrement évocatrice.

Rarement les longs fibulaires.

La prise en charge doit être rapide en particulier si les kystes se situent au niveau des fléchisseurs des doigts, car à terme il peut y avoir un enraidissement des doigts.

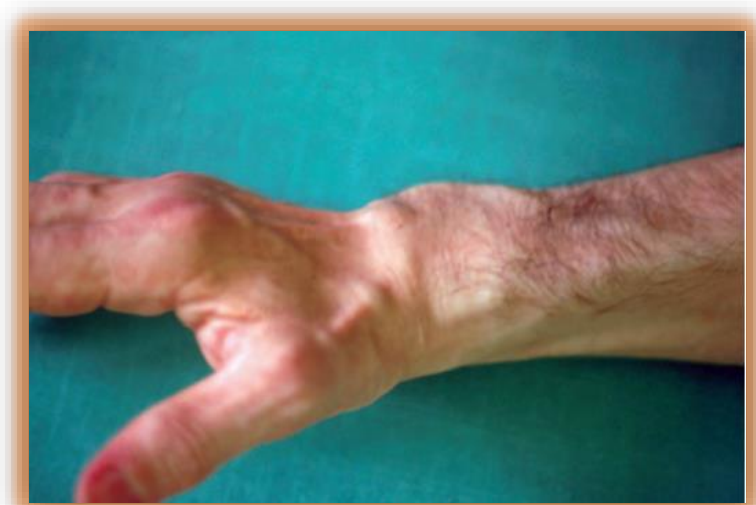


Figure 14 : Ténosynovite des extenseurs.

- b. Au niveau des pieds** : Elles peuvent intéresser les tendons jambiers postérieurs, et fibulaires.



Figure 15 : Ténosynovite des longs fibulaires.

Dans 25% des cas, une ténosynovite peut se compliquer d'une rupture tendineuse qui peut passer inaperçue si l'articulation est très déformée. La conduite à tenir face à une ténosynovite qui perdure plus de 6 mois malgré un traitement bien conduit doit amener à une ténosynovectomie associée à l'ablation chirurgicale des lésions osseuses (23, 103).

c. Manifestations extra-articulaires et complications :

C.1. Manifestations extra-articulaires (MEA):

Ces manifestations sont aussi fréquentes chez les hommes que chez les femmes et peuvent apparaître à tout âge. Elles 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 (104).

Les MEA sont liées le plus souvent à une PR active et sévère, d'où l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique précoce et plus agressive (105–108).

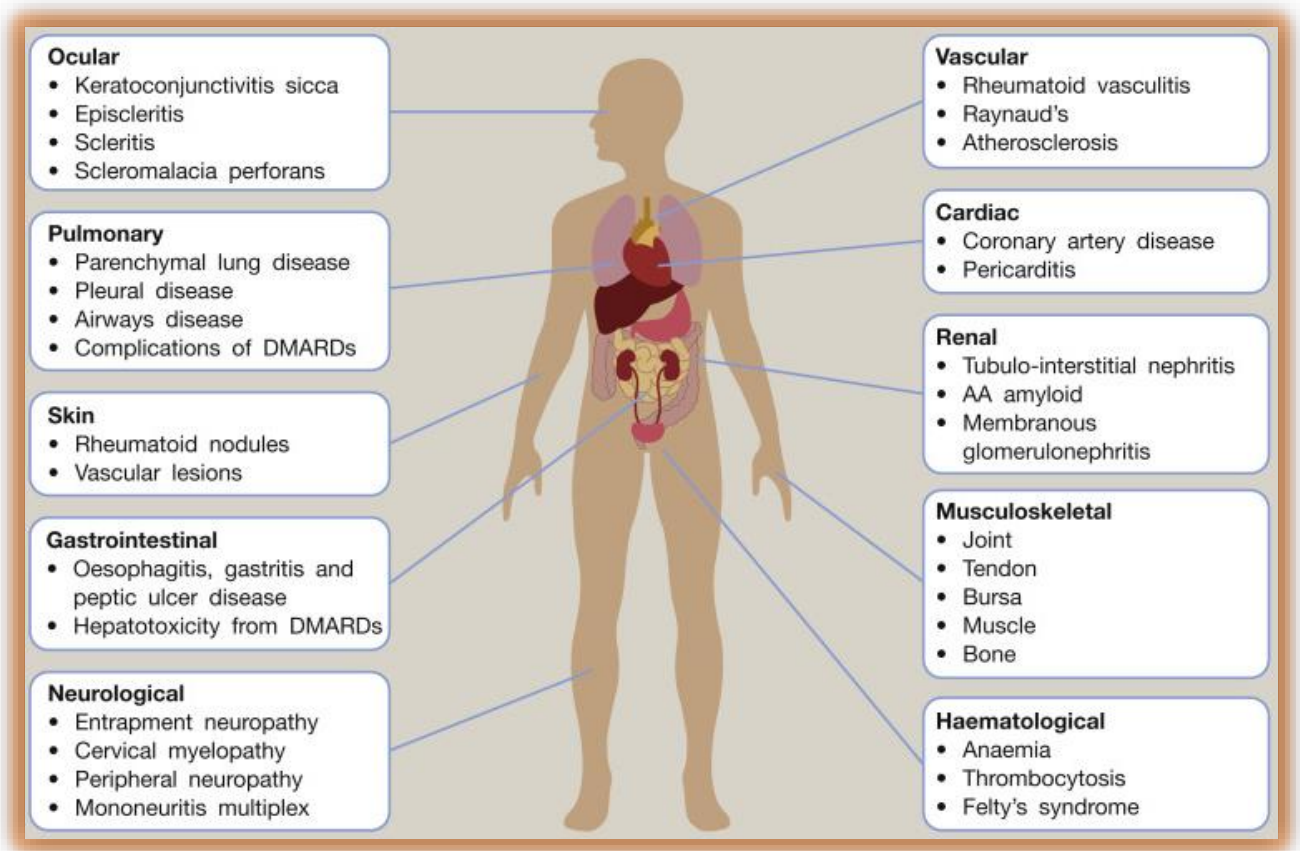


Figure 16 : Les différents organes susceptibles d'être touchés par la PR.

a. Signes généraux :

Une fébricule et/ou une asthénie sont particulièrement fréquente et un amaigrissement peut parfois s'observer dans les PR sévères en poussée.

b. Atteinte cutanée :

b.1 Nodules rhumatoïdes :

Ce sont les manifestations extra-articulaires les plus fréquentes, s'observant chez 10 à 20 % des malades. Et font partie des sept critères de classification de la maladie (109).

Rares au début de la maladie, apparaissent le plus souvent après quelques années d'évolution.

Ils siègent surtout à la face postérieure de l'avant-bras et du coude, ou en regard de l'olécrâne, parfois au sein d'un hygroma du coude, aux doigts où ils sont souvent multiples et petits et plus rarement au niveau du tendon d'Achille ou aux pieds.

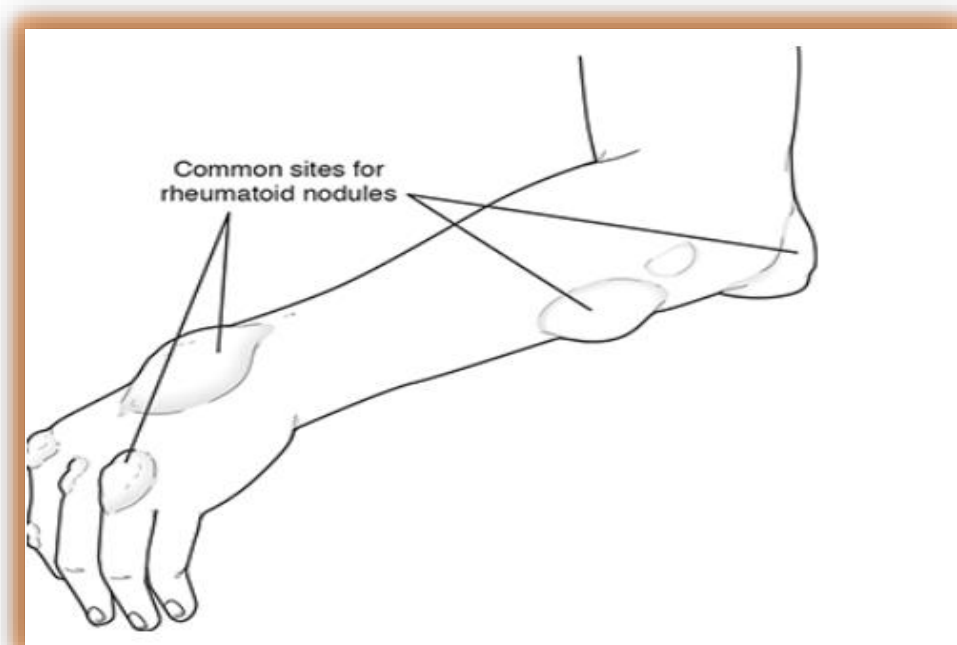


Figure 17 : Site de prédilection des nodules rhumatoïdes.

Des localisations viscérales sont classiques mais rares (poumon, œil, cordes vocales, valves cardiaques, etc.).

Ces nodosités sont souvent stables ; parfois, elles augmentent lentement de volume, ou au contraire diminuent voire disparaissent spontanément ou sous traitement. Par contre certains traitements comme le méthotrexate peuvent favoriser leurs développements.

D'un point de vue histologique les nodules sont composés d'une nécrose fibrinoïde centrale avec des fibroblastes environnants.

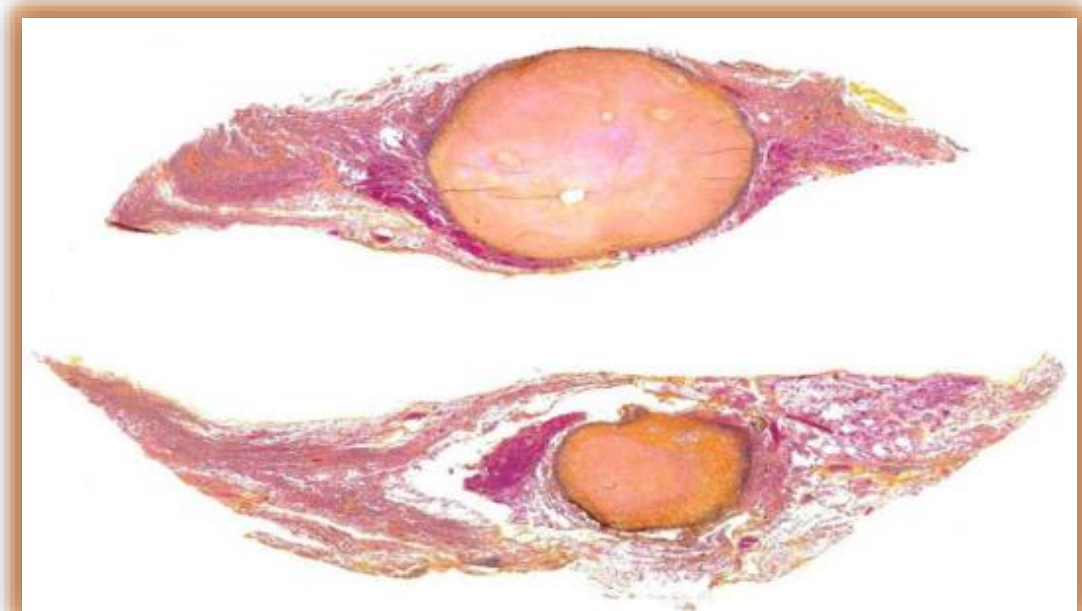


Figure 18 : Coupe histologique du nodule rhumatoïde.

La nodulite rhumatoïde est une entité rare caractérisée principalement par de nombreux nodules rhumatoïdes des mains, avec souvent de volumineuses images géodiques intra-épiphysaires des mains ou des pieds (110).



Figure 19 : Localisation la plus fréquente du nodule rhumatoïde (coude).

Aucun traitement médicamenteux n'a fait sa preuve pour le traitement des nodules (y compris les DMARD), par contre dans de rares cas une ablation chirurgicale est préconisée en cas de gêne fonctionnelle importante.

b.2.Syndrome de Raynaud et autres manifestations cutanées :

En dehors des lésions de vascularite (citée ci-dessous), il faut citer : l'érythème vermillon des paumes des mains, la peau amincie, les muscles atrophiés ; le syndrome des ongles jaunes et le phénomène de Raynaud. Ce dernier est rencontré chez environ 5% à 17% des patients atteints de PR, il s'agit d'un trouble vaso-spastique qui entraîne un changement de couleur des extrémités (au début blanc puis devient bleuâtre), spécifiquement les doigts et orteils, en réponse au froid ou aux émotions, généralement bénin et rarement il peut se compliquer d'ulcération ou d'une gangrène ischémique.

b.3. Vascularite rhumatoïde :

Généralités :

Il s'agit d'une complication heureusement rare de la polyarthrite évaluée à environ 1 % des malades atteints de PR (111).

Les lésions atteignent surtout les artérioles, parfois aussi les veinules, elles pourraient représenter des stades évolutifs d'une même lésion :

- La vascularite leucocytoclasique est la plus fréquente.
- L'angéite nécrosante mais sans microanévrismes.
- Une endartérite fibreuse oblitérante qui est plus rarement observée aux doigts ou dans la synoviale.

Elle semble être due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire.

Clinique :

La vascularite rhumatoïde se caractérise par son grand polymorphisme avec un spectre allant de l'atteinte cutanée isolée à une vasculite systémique sévère de type panartérite noueuse. Des lésions de vascularite sont fréquentes à l'autopsie. En revanche, la vascularite rhumatoïde cliniquement parlante est rare, survenant typiquement après de nombreuses années d'évolution.

Les lésions cutanées sont pratiquement constantes. Elles comportent des micro-infarctus digitaux péri unguéaux caractéristiques, des ulcères profonds « à l'emporte-pièce » d'apparition brutale avec plusieurs autres manifestations cutanées.



Figure 20 : Ulcère du pied chronique secondaire à une vascularite rhumatoïde.



Figure 21 : Micro-infarctus digitaux secondaire à une vascularite cutanée.

La neuropathie périphérique est de survenue classique et traduit souvent une vascularite sévère. Cette symptomatologie est secondaire à des dépôts d'immunoglobulines se retrouvant typiquement dans les vasa nervorum (les artères qui vascularisent les nerfs) (112).

Ces patients ont fréquemment des complexes immuns circulants contenant du FR, une cryoglobulinémie occasionnelle ou une baisse du complément sérique. Histologiquement ces dépôts de complexes immuns sont habituellement retrouvés en immunofluorescence sur les biopsies cutanées.

Diagnostic :

Le diagnostic de la vascularite rhumatoïde repose bien sûr sur la clinique, les examens paracliniques et surtout sur la confirmation anatomopathologique. Les résultats positifs des biopsies dépendent toutefois de leur localisation : Une biopsie nerveuse et/ou musculaire semble plus rentable qu'une biopsie cutanée, ainsi la biopsie musculaire sera même positive dans 27% des cas lors d'une vascularite avec atteinte cutanée isolée.

Si l'on doit théoriquement toujours essayer de confirmer la suspicion clinique par une biopsie, celle-ci n'est pas toujours possible et les critères diagnostiques de Scott et Bacon nous rappellent que la présence de certaines manifestations cliniques dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde a une valeur diagnostique (113).

➤ **Critères diagnostiques de la vascularite rhumatoïde selon Scott et Bacon**

Un diagnostic de vasculite rhumatoïde peut être retenu avec un score ≥ 1 critère chez un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 4 : Critères diagnostiques de la vascularite rhumatoïde selon Scott et Bacon.

1. Mononévrite multiplex ou neuropathie périphérique non compressive
2. Gangrène périphérique
3. Biopsie tissulaire d'artérite nécrosante aiguë et signes généraux (fièvre, amaigrissement)
4. Ulcères cutanés profonds ou signes extra-articulaires actifs, si associés à des infarctus digitaux typiques ou vascularite prouvée histologiquement

Pronostic

Le pronostic est très réservé dans les formes systémiques avec une morbidité et une mortalité non négligeables.

Les facteurs de risque et prédictifs de survenue des vascularites rhumatoïdes sont :

- Indépendants de la maladie : Le sexe masculin, le tabagisme.

- Dépendants de la maladie : un fort taux de facteur rhumatoïde, la durée d'évolution, l'activité forte de la maladie et le nombre de traitements de fond préalables ou la dose de corticoïdes.

Finalement, la présence d'autres atteintes extra-articulaires ou d'ulcérations péri unguéales est fortement prédictive de la survenue d'une vascularite rhumatoïde.

Autres manifestations de la vascularite rhumatoïde des petits vaisseaux affectant la peau sont les hémorragies éclatantes, les infarctus péri-unguéaux, les ulcères de jambe, la gangrène et les ulcérations douloureuses nettement délimitées. Elles apparaissent principalement aux extrémités inférieures où la peau est exposée à une pression (103).

c. Atteinte gastro-intestinale :

Les Manifestations gastro-intestinales au cours de PR peuvent varier des formes bénignes, observées chez la majorité des patients, à une maladie grave (vascularite intestinale).

Le tableau clinique de l'atteinte gastro-intestinale est polymorphe, elle peut se manifester par des douleurs abdominales aiguës, des hémorragies gastro-intestinales hautes ou basses, des ulcérations, d'une ischémie, d'infarctus ou de perforation (114).

d. Atteinte neuromusculaire :

L'atteinte neurologique comprend une atteinte du système nerveux central et périphérique, secondaire soit à une vascularite des petits vaisseaux, à des lésions articulaires ou à une toxicité médicamenteuse (115).

- ❖ **Une atteinte du système nerveux périphérique (SNP)** a été rapportée chez environ 20% des patients atteints de PR et comprend :

- **Les neuropathies non compressives :**

Telles que la mono-névrite multiple et les neuropathies sensitivomotrices qui sont le résultat d'une vascularite du vasa nervorum conduisant à une ischémie vasculaire avec dégénérescence axonale ultérieure et démyélinisation neuronale.

- **les neuropathies compressives :**

Telles que le syndrome du canal carpien, le névrome de Morton et le syndrome du canal tarsien au niveau du pied. Elles sont associées à des déformations articulaires entraînant une compression nerveuse, une paresthésie et une douleur.

- ❖ **Une atteinte du système nerveux central (SNC) :**

Il existe une grande variété de manifestations : la myélopathie cervicale, la vascularite cérébrale, la méningite, l'atrophie du nerf optique et la formation des nodules rhumatoïdes.

La manifestation la plus courante est la myélopathie cervicale due à subluxation atlanto-axiale ou subluxation sous-axiale, rapportée chez jusqu'à 40% des patients atteints de PR, secondaire à l'inflammation chronique du tissu synovial atlanto-axial et peut se manifester de différents symptômes allant de la douleur du cou, des maux de tête occipitaux aux déficits sensoriels (paralysie du nerf crânien inférieur ou des crises ischémiques transitoires).

Le diagnostic est confirmé par une IRM seule ou par angiographie, qui montre une sténose vasculaire segmentaire avec une vascularite.

Les myalgies et l'amyotrophie sont fréquentes, par contre la myosite est rare.

e. Atteinte hématologique

Elle est polymorphe (101) et peut se présenter sous forme :

D'une **anémie inflammatoire** fréquente avec une ferritinémie élevée, ainsi son degré est habituellement corrélé avec l'activité de la maladie. Exceptionnellement un syndrome d'hyperviscosité.

D'une **neutropénie** presque constante.

Des **adénopathies** retrouvées à l'examen clinique dans environ 30 % des PR.

D'un **syndrome de Felty** qui comprend en plus de la PR, une splénomégalie isolée et une leuco neutropénie (**116, 117**). Chez environ 70% des patients, ce syndrome conduit à une hépatomégalie, à une fonction hépatique perturbée et à une hypertension portale en raison de la fibrose, l'augmentation du flux sanguin splénique et l'hyperplasie nodulaire. Il est rare (< de 0,5 % des PR), habituellement associé aux allèles HLA DRB1 *04 et complique souvent une PR ancienne, érosive, nodulaire et fortement séropositive avec AAN positifs. Son pronostic est souvent défavorable en raison du risque d'infections graves, pouvant récidiver à cause de la granulopénie.

D'une lymphocytose à larges lymphocytes granuleux ou « **pseudo-syndrome de Felty** » constituée d'une prolifération monoclonale médullaire et sanguine de lymphocytes T ayant habituellement le phénotype CD3+, CD8+, CD57+.

D'une **splénomégalie** fréquente ;

Rarement : d'une thrombopénie, une hépatomégalie et des infections récidivantes (**118, 119**).

f. Atteinte oculaire :

Il existe des atteintes oculaires spécifiques de la PR :

La plus fréquente est la kératoconjonctivite sèche, qui touche au moins 10% des patients. Elle est fréquemment observée avec la xérostomie dans le syndrome de Sjögren secondaire (**105**). Les plaintes caractéristiques comprennent des

démangeaisons, des brûlures, une sensation de corps étranger et une photophobie. La gravité des symptômes est en corrélation avec l'âge et la durée de la PR, mais n'est pas corrélée à la gravité de l'arthrite.

L'épisclérite, une inflammation de la couche superficielle à la sclérotique, survient chez moins de 1% des patients atteints de PR. Elle peut être asymptomatique, ou symptomatique sous forme de douleurs oculaires, de photophobie et de larmoiement. Elle est généralement spontanément résolutive.



Figure 22 : Episclérite chez un patient atteint de PR avec la couleur typique de saumon au niveau de la sclérotique.

La sclérite est un processus plus agressif, affecte 0,2 à 6,3% de tous les patients atteints de PR, caractérisée par une inflammation intensément douloureuse de la sclérotique elle-même. Sa forme nécrosante(PUK) peut précéder la progression vers la vascularite systémique rhumatoïde. Il existe 2 formes :

☞ **La sclérite antérieure** : douloureuse et potentiellement cécitante qui se présente caractéristiquement d'une teinte violette-bleuâtre avec une dilatation et un œdème scléral.

☞ **la sclérite postérieure** : peut se présenter avec un œil blanc, mais avec une douleur rétrobulbaire sévère.

L'examen du fond d'œil peut également révéler des granulomes choriorétiniens, une vascularite rétinienne, un décollement séreux de la rétine et un œdème du nerf optique avec ou sans taches de coton. Le taux de mortalité de ces patients PR est plus élevé, arrivant à 36%–45% dans trois ans suivant l'apparition de la sclérite si elle n'est pas prise en charge par un traitement systémique.



Figure 23 : (a) Sclérite antérieur diffuse, (b) sclérite postérieur, (c) sclérite antérieur nodulaire.

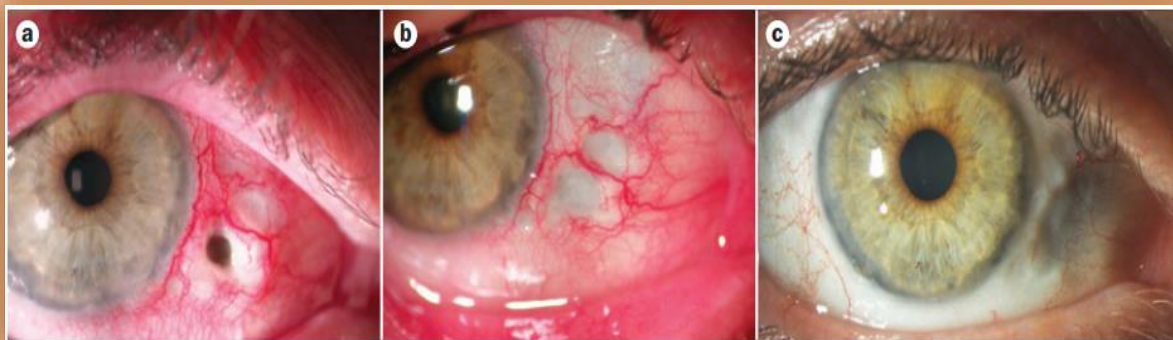


Figure 24 : (a) Sclérite antérieur nécrosée compliquée par une perforation, (b) rémission complète de la perforation 12 jours après traitement, (c) séquelle de la nécrose sclérale.

La **kératite** se développe comme une extension de l'inflammation sclérale avec une atteinte du périphérique de la cornée et peut entraîner une fonte cornéenne (106,120 – 123).

Syndrome de Gougerot-Sjögren :

Le syndrome de Sjögren est une maladie inflammatoire auto-immune chronique qui affecte les voies lacrymales et les glandes salivaires provoquant une xérophtalmie, une xérostomie et une sécheresse des muqueuses. Il touche principalement les femmes.

Fréquent, retrouvé chez 10 à 30 % des patients atteints de PR(93), il est plus bénin que le primitif, et heureusement ces formes sévères sont rares.

Le diagnostic de xérophtalmie se fera par le test de Schirmer alors que la xérostomie par un test de flux salivaire. La présence des AC anti SSA et SSB peut aussi poser leur diagnostic.

g. Atteinte cardiaque :

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont plus de risque de développer des affections cardiaques : syndromes coronariens, IDM, insuffisance cardiaque...(124).

L'atteinte cardiaque de la PR a rarement une traduction clinique. Elles peuvent intéresser les trois tuniques, et plus spécifiquement le péricarde (125) :

La **péricardite** est la manifestation cardiaque la plus commune dans la PR (126, 127). Bien que la péricardite symptomatique soit relativement rare (2%) (128), des études d'autopsie ont révélé des preuves d'inflammation péricardique chez 50% des patients. Il survient généralement chez les patients FR positifs avec nodules. Ainsi que l'analyse du liquide péricardique révèle des changements similaires à ceux trouvés dans les épanchements pleuraux rhumatoïdes (129).

La **myocardite** avec présence de nodules rhumatoïdes a été observée dans les études d'autopsie ainsi que la fibrose myocardique entraînant par la suite des anomalies de la conduction.

L'**endocardite** avec formation de nodules rhumatoïdes dans les valves aortiques ou mitrales pouvant se compliquer après par un dysfonctionnement valvulaire.

L'**insuffisance cardiaque** congestive peut être plus fréquente ce qui est cliniquement évident dans la PR (**130**).

La rigidité artérielle et la diminution de la distensibilité de l'aorte abdominale sont des facteurs importants de la comorbidité cardiovasculaire chez les patients PR, et semblent corrélés avec la gravité de la maladie (**131, 132**).

h. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale est une MEA rare au cours la PR, peut être due :

- A la maladie elle-même, se manifestant généralement par une glomérulonéphrite proliférative mésangiale (GN) ou une GN membrano-proliférative et, rarement, comme GN proliférative focale ou diffuse, elle est moins commune.
- Aux complications de la thérapie (effets indésirables ou amylose secondaire au traitement (AINS et DMARDs)) : elles représentent les causes les plus courantes d'atteinte rénale.
- A un épiphénomène inflammatoire de longue durée.

La **glomérulonéphrite** (principalement mésangiale types IgM ou IgA) survient chez environ 60% des cas d'atteinte rénale, l'**amylose secondaire** est diagnostiquée dans 25% alors que la **néphrite interstitielle** est rarement observée.

L'**amylose secondaire** se manifeste surtout par une atteinte rénale avec au début une protéinurie, puis secondairement un syndrome néphrotique et enfin une insuffisance rénale progressive. Elle influence considérablement le pronostic de ces patients. Habituellement, le diagnostic d'amylose secondaire est posé chez les patients présentant des lésions organiques rénales déjà établies.

Les principaux facteurs de risque favorisant les dépôts amyloïdes sont une PR de longue durée d'évolution (7 à 10 ans) et une mauvaise réponse thérapeutique (**133, 134**).

*i. **Atteinte pulmonaire et polyarthrite rhumatoïde :***

Le poumon est un site fréquent d'atteinte extra-articulaire. Elle peut être inaugurale (**93, 135, 136**) et mettre en jeu le pronostic vital soit par des infections ou par le poumon rhumatoïde.

La prévalence rapportée de l'atteinte pulmonaire chez les patients PR représente environ 50%, elle est souvent asymptomatique. Elle comprend des manifestations liées aux voies respiratoires, au parenchyme, à l'atteinte vasculaire et pleurale :

L'atteinte inflammatoire du parenchyme pulmonaire a été rapportée chez 10 à 20% des patients. Sa mise en évidence et sa gestion nécessitent la combinaison entre : examens histo-pathologiques, cliniques et radiologiques.

Le sous-type le plus courant est la pneumonie interstitielle diffuse suivie de la pneumonie interstitielle non spécifique, ainsi que la pneumonie interstitielle desquamative, lymphocytaire, et des lésions alvéolaires diffuses ont été documentées.



Figure 25 : TDM thoracique en faveur d'une pneumopathie interstitielle chez un patient atteint de PR qui a présenté une dyspnée d'installation progressive.

L'atteinte des voies respiratoires : elle affecte de 39% à 60% des patients atteints de PR et il peut se manifester par une bronchectasie, une bronchiolite, une hyperréactivité des voies respiratoires et d'une ankylose du cartilage cricoaryténoïdien. Une bronchiolite constrictive et obstructive des petites voies respiratoires peut être aussi observée.

L'atteinte pleurale : En particulier, l'épanchement pleural représentant la manifestation pleurale la plus courante. Il est généralement unilatéral, asymptomatique et survient plusieurs années après le diagnostic de la maladie. D'autres présentations peuvent être détectées comme la pleurite, l'empyème, le pneumothorax et l'atélectasie.

C.2 Complications :

a. Ostéoporose et polyarthrite rhumatoïde :

- **Définition :**

L'OMS définit l'ostéoporose comme suit :

« L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture».

- **Diagnostic**

Le diagnostic sera posé après analyse des facteurs de risque et mesure de la DMO (Densité Minérale Osseuse). (**Tableau : 5**)

La mesure de la densité minérale osseuse par absorptiomètre biphotonique aux rayons X sera exprimée en g/cm² et permettra de calculer le T score

Tableau 5 : Définition ostéo–densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS.

Normalité	$T\text{-score} \geq -1$
Ostéopénie densitométrique	$-1 > T\text{-score} > -2,5$
Ostéoporose densitométrique	$T\text{-score} \leq -2,5$
Ostéoporose sévère ou confirmée	$T\text{-score} \leq -2,5$ et présence d'une ou plusieurs fractures

- **Polyarthrite rhumatoïde et facteurs de risque de fractures ostéoporotiques**

L'ostéoporose touche 20 à 30 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et augmente le risque de fractures ostéoporotiques (**137**).

Ce fort risque semble en rapport avec la durée, la sévérité de la maladie et la prise de corticoïdes (138-141). De plus la PR favorise la déperdition osseuse par le biais de l'inflammation chronique (142).

Devant cette synergie de facteurs de risque, un bilan d'ostéopathie fragilisante avec examen ostéodensitométrie doit être envisagé dans les formes évolutives.

Les autres facteurs de risque sont : l'insuffisance de masse corporelle (IMC < 19 kg/m²), le tabagisme, et les situations entraînant des risques de chutes telles une baisse de l'acuité visuelle, des troubles neuromusculaires ou orthopédiques, la prise d'hypotenseurs ou d'hypnotiques ».

Un questionnaire FRAX (Annexe 1) d'évaluation du risque fracturaire sera réalisé lorsqu'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose, mais sans indication thérapeutique évidente et permet de quantifier le risque individuel de fracture à 10 ans.

Pour les patients avec un score FRAX supérieur au seuil d'intervention thérapeutique un traitement pourra être proposé après correction d'une éventuelle carence en calcium et ou vitamine D.

Dans le cas des patients ayant déjà fait une fracture ostéoporotique le calcul du FRAX n'est pas indiqué (sauf fracture non sévère et T score > -3) : une correction des carences vitamine calciques et un traitement médicamenteux pourront être proposés d'emblée.

- **Prise en charge :**

- ✓ **Correction des carences vitamino-calciques :**

- ⌘ Les apports calciques journaliers recommandés sont de 1 000 à 1 200 mg par jour.

- ⌘ L'apport journalier de vitamine D3 doit être de 800 UI et la valeur normale de 25 OH vit D sérique doit être supérieure à 30 ng/mL.
- ⌘ A noter on pourra également conseiller la consommation d'eaux minérales fortement minéralisées et riches en calcium.

✓ **Traitements anti-ostéoporotiques par les Bisphosphonates**

b. Polyarthrite rhumatoïde et risque cardiovasculaire

Les atteintes cardiovasculaires sont la principale cause de surmortalité dans la PR, à la 2^{ème} place les infections puis les syndromes lymphoprolifératifs (143), en outre la PR est associée à une réduction de l'espérance de vie .

De ce fait les recommandations EULAR 2010 classent la PR dans les pathologies à haut risque cardiovasculaire et dans le calcul des scores de risque. un facteur multiplicatif de 1, 5 est appliqué lorsque deux des trois critères suivants sont présents : une PR évoluant depuis plus de 10 ans, des manifestations extra articulaires, une présence de FR et/ou des ACPA (144).

Le degré d'artériosclérose semble lié au taux d'inflammation systémique. Ainsi cette inflammation chronique est incriminée d'avoir un effet sur l'activité de la PR.

Il semblerait que la présence de formes systémiques de la PR (nodules rhumatoïdes, vascularite, atteinte pulmonaire) et la présence de marqueurs d'auto-immunité (FR et anti-CCP) sont associés à un risque accru de morbi mortalité cardiovasculaire (145).

L'augmentation du risque cardiovasculaire est principalement d'ordre coronaire : les coronaropathies et les AVC ont ainsi une prévalence plus importante dans la population polyarthritique.

Devant ce constat l'EULAR 2010 a publié des recommandations pour la gestion du risque cardio vasculaire chez les patients souffrant de PR (**Tableau 6**).

1. La PR doit être considéré comme un facteur de risque CV à part entière. Cela s'applique aussi au PR et à la spondylarthrite ankylosante même si les preuves sont plus limitées. Cette augmentation de risque est liée à la fois à l'augmentation des autres facteurs de risque CV et à l'inflammation.
2. Un meilleur contrôle de l'activité est nécessaire pour un plus faible risque CV (les meilleures preuves en ce qui concerne les traitements sont avec le MTX et les anti-TNF).
3. Le contrôle du risque CV doit être fait en utilisant les recommandations nationales pour tous les patients avec une fréquence annuelle et doit être aussi envisagé pour le PR et la spondylarthrite ankylosante. L'évaluation du risque doit être reconduite à chaque changement de traitement. En l'absence de recommandation nationale le modèle SCORE (=systematic coronary risk evaluation) est conseillé.
4. A partir des scores utilisés pour le calcul du risque CV un facteur 1.5 doit être appliqué en cas de présence de 2 des 3 critères suivants : durée maladie plus de 10 ans FR ou anti-CCP présent présence de manifestations extra-articulaire.
5. Le rapport cholestérol total/HDL cholestérol doit être utilisé quand le model SCORE est utilisé.
6. Le traitement hypocholestérolémiant et antihypertenseur doit être prescrit selon les recommandations nationales.
7. Les statines les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou les antagonistes de l'angiotensine II doivent être utilisées préférentiellement en raison de leurs effets pleiotropiques.
8. Le rôle des coxibs et des AINS n'est pas établi et des études complémentaires sont nécessaires. Dans l'attente ils doivent être utilisés avec précaution.
9. Les corticoïdes sont à utiliser avec la plus petite dose possible.
10. Arrêt du tabac.
Tableau 6 : Recommandations pour la gestion du risque cardio vasculaire chez les patients atteints de PR.

V. Diagnostic biologique :

1. Examens de biologie générale :

➤ Syndrome biologique inflammatoire :

Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS) et parfois de la protéine C réactive (CRP). Cependant la normalité de ce bilan n'élimine pas le diagnostic.

L'électrophorèse sérique objective une augmentation des alpha-2 globulines et parfois des gammaglobulines.

➤ A l'hémogramme :

Il existe parfois une **anémie** modérée, normochrome normocytaire d'origine inflammatoire. Elle est assez bien corrélée avec l'évolutivité de la maladie articulaire (93, 103, 146).

On note une **hyperleucocytose** avec polynucléose dans environ 25 % des cas et parfois une éosinophilie.

La **leucogranulopénie** est plus rare, s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty (0,5 % des PR) voire dans le cadre d'un syndrome des grands lymphocytes granuleux. Une **thrombocytose** peut exister et elle est bien corrélée à l'état inflammatoire articulaire (93).

➤ Autres :

Une perturbation du bilan hépatocellulaire, ainsi celle du bilan rénal peuvent être observées.

La PR est considérée comme un FDR CV par sa propre évolution et son traitement d'où l'intérêt de chercher un syndrome métabolique, pour cet intérêt on réalise un : bilan lipidique, une glycémie, une uricémie...

Les sérologies virales d'hépatite B et C sont réalisées pour le bilan pré thérapeutique.

2. Examens de biologie spécialisée :

a. Facteur rhumatoïde :

Le facteur rhumatoïde (FR) découvert en décembre 1937 par le norvégien Éric Waaler, a été le seul marqueur de la maladie articulaire pendant près de 50 ans.

C'est un anticorps antigammaglobulinique à la classe des immunoglobulines IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE (93). Quelle que soit la classe immunoglobulinique de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigé contre les IgG humaines ou animales.

Ces auto-anticorps sont physiologiques s'ils sont présents à faible taux et de manière transitoire, signant alors l'élimination de complexes immuns circulants.

Une concentration élevée du FR de manière prolongée signe un processus inflammatoire chronique sans en préciser l'étiologie.

Son rôle dans la pathogénie de la PR n'est pas complètement clarifié. La stimulation antigénique par des produits IgG modifiés et des complexes immuns IgG peut induire l'expression du FR sur la surface cellulaire des lymphocytes B. Le FR peut aussi jouer un rôle dans l'activation des cellules B et le maintien de la réponse inflammatoire.

Le FR est habituellement présent dès les premiers signes cliniques de la maladie et peut parfois même précéder l'apparition de ces signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années.

Le dosage des facteurs rhumatoïdes n'est pas suffisamment spécifique de la PR et n'est pas retrouvé dans 20% des cas avérés de PR.

Son titre élevé peut être retrouvé chez les patients atteints d'autres maladies auto-immunes (Tableau 7) (147) telles que le lupus, les infections chroniques comme les hépatites et également dans les endocardites.

Tableau 7 : La fréquence du facteur rhumatoïde dans différentes conditions pathologiques (147).

Pathologie	Fréquence (en %)
Arthrite	
Arthrite rhumatoïde	70–90
Arthrite juvénile idiopathique	5
Arthrite psoriasis	<15
Arthrite réactive	<5
Autres pathologies du tissu conjonctif	
Syndrome primaire de Sjögren	75–95
Pathologie mixte du tissu conjonctif	50–60
Lupus érythémateux disséminé	15–35
Infections virales	
Infection au HCV	40–76
Infections aux virus de l'hépatite A, B et C	25

Leur détection est historiquement réalisée par deux techniques (93, 94) :

- ✓ Agglutination des particules de latex recouvertes d'Ig G humaines (appelée test au latex). Le test qui est considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80.
- ✓ Hémagglutination passive utilisant des IgG de lapin fixées à la surface des globules rouges du mouton (appelée test de Waaler–Rose) peut être considérée comme positive en pratique à partir du titre de 1/64 (test en tube).

→En règle générale, les tests de Waaler–Rose et au latex sont positifs en même temps. Cependant des réactions dissociées sont possibles : un test au latex positif et réaction de Waaler–Rose négative. Ainsi que l'inverse est exceptionnel.

Ces méthodes sérologiques classiques de détection des FR ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM qui sont les seuls agglutinants. Actuellement, la détection du FR se fait par deux méthodes plus performantes et plus utilisées :

- ☞ La néphélométrie laser : une technique d'agglutination rapide, automatisée, d'une bonne précision.
- ☞ ELISA : méthode très sensible et qui peut déterminer les différents isotypes spécifique (IgG, IgA, IgM).

La présence du FR à des taux élevés (supérieur à trois fois la valeur seuil de positivité du test utilisé) a une plus grande valeur diagnostique pour la PR (**148-150**).

La sensibilité du test varie également en fonction du stade de la maladie (faible au stade précoce) avec une séropositivité qui s'élève à 75%. Pour ce qui concerne la spécificité, elle est comprise entre 80% et 85% (**151**).

Intérêt diagnostique du facteur rhumatoïde

Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiverait secondairement (**152**). Cependant, plusieurs études de cohortes récentes retrouvent une positivité élevée dès le début de la maladie.

La présence d'un taux significatif de FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic (**153**). Et pourtant il n'y a pas de facteur de corrélation entre le titre de positivité du FR et la sévérité de la PR.

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. Cependant, on peut trouver du FR chez des sujets qui ne développeront jamais de PR.

b. Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) :

Ces auto-anticorps ont reçu successivement plusieurs appellations :

Antipérinucléaires par Nienhuis et Mandema (1964), anti-kératine (1979), anti-stratum corneum, anti-filaggrine (1993), anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), et anti-peptides ou protéines citrullinés (APPC) (2000). Ils ont comme cible commune des peptides endogènes citrullinés tels que le fibrinogène, la vimentine, le collagène de type 2, l'énolase etc...

L'historique des grandes découvertes et avancées dans la recherche sur les ACPA est présenté dans le **Tableau 8**.

Tableau 8 : Historique de la recherche des autoanticorps anti-peptides citrullinés.			
Découverte et avancées	Substrats antigéniques	Technique	Auteurs / Année
Découverte du facteur antipérinucléaire (APF) dans le sérum de patients PR	Granules cytoplasmiques de kératohyaline entourant le noyau des cellules de la muqueuse buccale humaines	Immunofluorescence indirecte	Nienhuis & Mandema / 1964
Présence d'anticorps assimilés à des anticorps anti-kératine (AKA) dans le sérum de patients PR	Stratum corneum de l'œsophage de rat	Immunofluorescence indirecte	Young et al. / 1979
Les APA et AKA sont des autoanticorps antifilaggrine (AFA)	Profilaggrine présente dans les épithéliums squameux stratifiés	Immunoblot	Sebbag et al. / 1995

Les résidus de citrulline présents sur la filagrine sont des constituants essentiels des épitopes reconnus par les autoanticorps anti-filagrine (AFA)	Peptides citrullinés	ELISA	Schellekens et al. / 1998
---	----------------------	-------	---------------------------

Ce tableau récapitule les grandes découvertes et avancées concernant les autoanticorps anti-protéines citrullinées (154, 155) APF : facteur antipérinucléaire, AKA : anticorps anti-kératine, AFA : autoanticorps anti-filagrine, ELISA : dosage d'immunoabsorption par enzyme liée.

La découverte de ces anticorps anti-CCP il y a une vingtaine d'années a marqué un tournant décisif dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde(156). En effet, ils sont très intéressants pour le diagnostic précoce et constituent aujourd'hui le test le plus fiable et spécifique (90 à 95 %) de la PR. Ainsi que la positivité de ces Ac peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années.

Plus spécifique que le dosage du FR dans le diagnostic de la PR, les tests ELISA de détection des ACPA utilisent des variants cycliques des peptides citrullinés, de structure proche des antigènes endogènes (collagène, alpha-énolase, fibrine...), nommés test de première ou de seconde génération (CCP1 et CCP2 respectivement) et plus récemment celui de troisième génération (CCP3) (157).

La sensibilité et la spécificité des tests ELISA ACPA varient en fonction du stade de la PR (Tableau : 9), qu'elle soit préclinique (157).

Phase évolutive de PR	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
PR préclinique	34	98
PR précoce (<6 mois)	58	94
PR établie (>6 mois)	88	93

Tableau 9 : La sensibilité et la spécificité des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés.

Malgré une très bonne spécificité de ces tests, les ACPA peuvent être détectés dans d'autres pathologies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique (13%), le syndrome de Gougerot-sjögren (3–8%) ou la sclérodermie systémique (10–15%).

Leur présence chez des patients ayant une PR récemment découverte est un marqueur prédictif du développement d'une PR érosive orientant ainsi la prise en charge thérapeutique. Ainsi il y a une nette corrélation entre la gravité clinique et la concentration en ACPA (158).

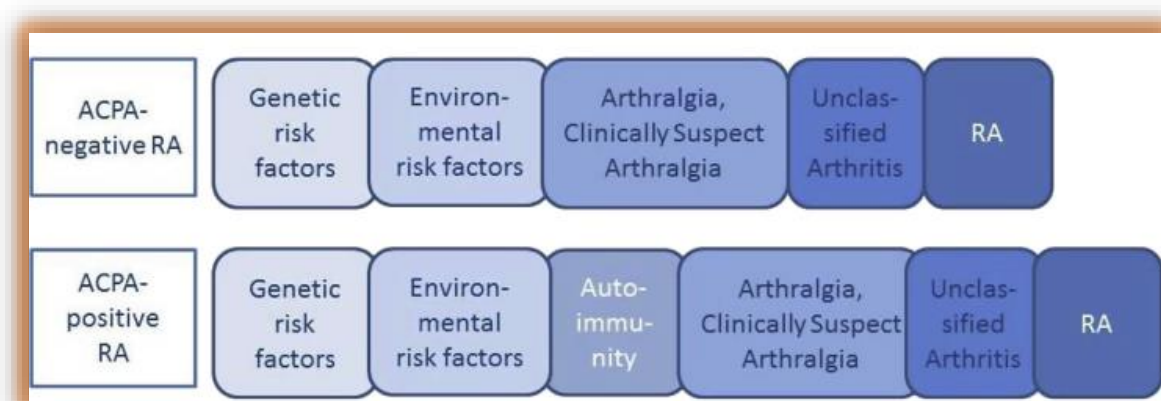


Figure 26 : Les différentes phases suggérées dans le développement des PR ACPA positifs et négatifs.

c. Nouveaux horizons

Les résultats des études récentes ont permis de mettre en avant deux modifications post translationnelles pouvant induire la formation d'auto-AC impliqués dans la PR :

- ✓ La carbamylation avec les anticorps anti-Car P (ACarPA).
- ✓ La citrullination avec les ACPA vus précédemment.
- ✓ L'oxydation avec les anticorps anti-collagène II modifiés.

❖ Anticorps anti-peptides carbamylés

La carbamylation (i.e. carbamoylation : terme chimiquement plus exact) ou homocitrullination est une modification post-traductionnelle non-enzymatique médiée par le cyanate dans laquelle une lysine est convertie en homocitrulline.

Au cours des réactions inflammatoires, l'augmentation d'activité de la myéloperoxydase (MPO) des polynucléaires neutrophiles favorise la carbamylation des protéines.

Mydel et al. (159) Ont mis en évidence en 2010 dans un modèle murin, que les peptides carbamylés peuvent induire une réponse auto-immune avec prolifération de lymphocytes T CD4 et production de cytokines pro-inflammatoires (IL-17 et IL-10 ou encore IFN). Les souris développent une polyarthrite érosive avec production importante d'anticorps dirigés contre les peptides carbamylés (ACarPA). En effet Shi et al. (160), retrouvent des ACarPAs de classe IgG et IgA dans 45 % et 43 % des cas.

Ces résultats sont en accord avec les études réalisées chez l'homme, où les anti-CarP ont été présents à la fois dans les PR-ACPA négatives (IgG : 16%, IgA : 30%) et les PR-ACPA positives (IgG : 73%, IgA : 51%) et chez 40% des patients arthralgiques au sein d'une large cohorte de plus de 500 patients atteints de PR.

Le dosage des IgG anti-CarP constitue un biomarqueur de la PR avec une sensibilité proche de 45% et une spécificité égale à 97% (160). Son utilisation serait plus utile pour les PR-ACPA négatives mais les anti-CarP ne permettent pas, à eux-seuls, un diagnostic de la PR car ils sont aussi présents dans d'autres formes d'arthrite (e.g. arthrite réactive, spondylarthrite, arthrose) (161).

La carbamylation génère des anticorps chez 15 à 20 % des patients ACPA négatifs aussi la détection de ces anticorps permettrait un diagnostic plus précoce des PR débutantes (162).

❖ Anticorps anti-malondialdéhyde-acétaldéhyde

Lorsque les tissus sont exposés à un taux élevé d'espèces oxygénées réactives, ils vont subir des mécanismes de peroxydation lipidique et des dommages cellulaires qui pourront conduire à la formation d'adduits protéiques dotés d'un rôle pro-inflammatoire.

Les peroxydes lipidiques se décomposent en produits secondaires toxiques qui sont capables d'augmenter les dommages initiaux, parmi eux, le malondialdéhyde (MDA) est un aldéhyde réactif avec un caractère mutagène et athérogène qui se décompose spontanément en acétaldéhyde (AA).

Ces deux aldéhydes sont capables d'induire des modifications protéiques et d'entraîner la production d'adduits protéiques MDA-AA appelés malondialdéhyde-acétaldéhyde ou MAA (163).

La PR, contrairement à l'arthrose, est marquée par une augmentation d'adduits MAA au niveau des tissus synoviaux inflammés (163) et les patients PR vont présenter une augmentation des anticorps anti-MAA au niveau sérique et de manière encore plus marquée au niveau du liquide synoviale (164).

Ces anti-MAA sont présents à la fois chez les patients PR négatives ACPA positif et PR négatives ACPA négatif et pourraient contribuer eux aussi à la perte de tolérance initiant la PR ou participer à la progression de la pathologie. Pour l'instant, leur rôle dans la physiopathologie de la PR reste à définir.

❖ L'oxydation avec les anticorps anti-collagène II modifiés

Plusieurs études ont mis en évidence la présence d'un stress oxydatif intra articulaire important dans la PR avec production accrue d'espèces réactives oxygénées (Réactive Oxygen Species ou ROS).

Dans la PR les capacités de neutralisation des ROS (Réactive Oxygen Species) sont dépassées et ceux-ci vont oxyder les différents acides aminés ce qui peut provoquer une réaction d'auto-immunité vis à vis des protéines oxydées.

Le cas le plus retrouvé dans la littérature est celui de la formation d'anticorps dirigés contre le collagène de type II oxydé : l'étude de Nissim et al. (165) a fourni des résultats exceptionnels : en comparant le groupe PR débutante aux témoins, les Ac anti-ROS-CII auraient une sensibilité de 92 % et une spécificité de 98 % pour le diagnostic de la PR.

Ces anticorps ne sont néanmoins pas corrélés à l'activité ou la sévérité de la PR puisque leur titre diminue avec l'initiation et l'efficacité du traitement.

Les études récentes font état de plusieurs autres protéines oxydées dans l'articulation rhumatoïde : collagènes I, II, IX et XI, protéoglycanes et acide hyaluronique (166).

3. Anticorps antinucléaires

La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique. Elles peuvent être positives dans 15 à 30 % des cas.

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont exceptionnels dans la PR, sauf en cas de syndrome de chevauchement.

Les PR ayant des AAN sont le plus souvent séropositives, volontiers à titre élevé, et s'accompagnent fréquemment de manifestations extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de Gougerot-Sjögren), cependant Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires.

Egalement certains traitements de fond (dérivés thiolés, sulfasalazine, anti-TNF) peuvent induire l'apparition d'AAN, le plus souvent sans traduction clinique.

4. Autres :

D.1. Intérêt clinique du typage HLA de classe II :

La PR est associée à certains allèles HLA DRB1*04 et DRB1*01. Les allèles DR4 sont présents chez environ 60 % des patients et les allèles DR1 chez environ 30 % des malades.

La détermination des gènes HLA DRB1* n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de la PR, mais a une valeur pronostique (94, 167).

D.2. Liquide synovial :

Tout épanchement intra articulaire accessible doit être ponctionné pour une analyse bactériologique, cytologique et pour la recherche de microcristaux. La ponction a un intérêt aussi antalgique que diagnostic.

Le liquide synovial au cours de PR est de type inflammatoire, riche en cellules ($\geq 2\,000$ cellules/mm³) et constitué en sa majorité de polynucléaires neutrophiles et parfois, à prédominance lymphocytaire.

On peut aussi retrouver le FR dans le liquide synovial, mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang. Le taux de complément et de certaines de ses

fractions est bas en raison de sa consommation par les complexes immuns, mais le dosage du complément synovial n'a pas d'intérêt clinique.

D.3.Histologie synoviale :

La biopsie de la synoviale est un geste médical simple qui se réalise sous anesthésie locale à l'aide d'un trocart, plus rarement actuellement au cours d'une arthroscopie sous contrôle de la vue. Elle est généralement utile pour éliminer une origine infectieuse au cours des mono-arthrites.

La synovite est hétérogène d'un malade à l'autre et parfois d'un point à l'autre chez le même sujet. Les lésions initiales sont vasculaires : augmentation du nombre des vaisseaux synoviaux, hypertrophie de leurs parois avec un infiltrat lymphocytaire qui commence à apparaître à leur périphérie... Parallèlement, de nombreux polynucléaires neutrophiles et des macrophages infiltrent la synoviale.

La synovite est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. Il existe une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives.

Des nodules lymphoïdes, constitués en majorité de lymphocytes T CD4+, s'organisent en follicules péri vasculaires. Ces lymphocytes sont de type « mémoire » et activés.

En conclusion, Il s'y associe une inflammation vasculaire avec une néo vascularisation et une congestion capillaire, par ailleurs l'ensemble de ces lésions est évocateur de la PR, mais aucune n'est totalement spécifique.

VI. Diagnostic radiologique :

❖ Généralités radiologiques :

Il consiste en la réalisation d'examens d'imagerie médicale :

- ✓ Radiographies des mains, des pieds, des articulations touchées et souvent du rachis, à la recherche de la synovite et de son potentiel destructeur (démérialisation, pincement articulaire).
- ✓ Une échographie ou une IRM est parfois pratiquée.

1. Radiographie standard :

A. Stade de PR débutante :

L'atteinte du squelette appendiculaire est classiquement bilatérale et symétrique mais elle peut aussi être unilatérale, notamment au stade inaugural.

Pendant longtemps, l'imagerie de la PR s'est résumée aux radiographies seules, mais ces dernières manquent de sensibilité au début de l'affection.

Lorsqu'on suspecte une PR débutante (**168**), le bilan radiologique comporte au minimum :

- Un cliché thoracique de face.
- Des clichés mains de face en incidence antéropostérieure (ou « paume plaque ») et les trois quarts.
- Des clichés poignets de face en incidence postéro-antérieure (ou « dos plaque »).
- Des clichés avant-pieds de face et de trois quarts.

Le tableau 10 suivant montre les différents sites de prédilection des érosions osseuses :

Tableau 10 : Les incidences radiographiques à effectuer et les différents sites de prédilection des érosions osseuses.	
Incidences à effectuer	Sites de prédilection des érosions osseuses.
Poignets : face	Extrémité distale de l'ulna Processus styloïde ulnaire.
Mains : face et trois quarts	Versant radial de la tête des deuxième et troisième métacarpiens.
Avant-pieds : face et trois quarts	Bord latéral de la tête du cinquième métatarsien.

Dans le but de rechercher d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire (**169**), d'autres clichés radiographiques articulaires peuvent être proposés en fonction des articulations douloureuses.

Une radiographie du rachis cervical de profil en hyper-flexion et en hyper-extension devant une suspicion de luxation atloïdo-axoïdienne.

Il n'y a pas à ce stade, sauf exception, de modifications radiographiques spécifiques. Elles n'apparaîtront que plus tard, lorsque le panus détruit progressivement les structures articulaires.

Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence.

L'érosion de l'extrémité antérieure du cinquième métatarsien est très évocatrice mais elle est rarement retrouvée.



Figure 27 : Erosion de la tête du 5^{ème} métatarsien sur une radiographie standard.

Autres signes radiologiques peuvent être présentes : une tuméfaction des parties molles juxta-articulaires ou une simple déminéralisation épiphysaire en « bande « métacarpo-phalangienne » non spécifique...



Figure 28 : Pincement de l'inter ligne métacarpo-phalangienne avec érosions au niveau des MCP et la 2^{ème} phalange proximale.

B.PR phase d'état :

L'évolution radiographique est relativement linéaire, mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie (170, 171). Généralement les signes caractéristiques de la PR commencent à apparaître à la phase d'état, soit environ 6 mois après le début :

B.1.Raréfaction osseuse périarticulaire :

Elle reflète initialement l'hyperhémie synoviale associée à la synovite. Elle est plus marquée si l'hyperhémie est intense et prolongée.

Elle peut être d'évaluation subjective sur les radiographies en particulier au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes [MCP]. Plus tardivement, la raréfaction osseuse devient diffuse et témoigne de l'« ostéoporose en bande » (93, 172) induite par la diminution de la mobilité articulaire et la corticothérapie.

B.2. Érosions osseuses :

Ce sont les premières lésions qui apparaissent, précèdent les pincements articulaires dans 50% des cas.

Elles résultent de la synovite et surviennent d'abord en zones de réflexion synoviale, au niveau des zones non recouvertes de cartilage. Ces érosions marginales ne s'accompagnent pas de reconstruction osseuse, contrairement à celles observées dans les spondylarthrites séronégatives (95).

Elles ne sont parfois détectées que 6 à 12 mois après le début des premiers symptômes et peuvent être difficiles à voir sur une simple incidence de face (173), mais l'atteinte de la face antérieure de la tête du 5ème métatarse à l'incidence de $\frac{3}{4}$ est précoce et forte.

Leur aspect morphologique est variable, du simple estompement de la lame osseuse sous-chondrale au véritable defect osseux anfractueux (fissuré) (174). Plus

tardivement, lorsque le cartilage est détruit, les érosions osseuses apparaissent également en zone sous-chondrale et deviennent centrales.



Figure 29 : Subluxation ulnaire sévère avec des érosions des MCP et déformation bilatérale type boutonnière du 5^{ème} doigt.

B.3. Géodes juxta-articulaires caractéristiques :

Ce sont des lacunes osseuses arrondies siégeant au voisinage des érosions et des pincements articulaires. L'atteinte des os du carpe est fréquente (169, 175).

B.4. Pincement de l'interligne articulaire :

Le pincement global de l'interligne articulaire, dont le siège de prédilection est identique à celui des érosions articulaires, reflète la destruction cartilagineuse (ou chondrolyse) globale sous l'action des enzymes protéolytiques libérées par l'inflammation synoviale.

Il diffère du pincement focal de l'interligne articulaire que l'on observe dans l'arthrose, en zone de contraintes mécaniques maximales.

Au stade avancé, les os du carpe sont soudés entre eux ce qui définit l'ankylose articulaire et donne l'aspect de carpite fusionnante mais plus rarement la tarsite fusionnante.

L'association des érosions, 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.

B.5.Destruction articulaire :

Elle est fréquente, habituellement sévère et s'installe progressivement en faveur des poussées successives.

B.6.Déformations et (sub-) luxations articulaires :

Elles font suite aux lésions capsulo-tendino-ligamentaires induites par la prolifération synoviale. Telle la subluxation dorsale, douloureuse, de la tête ulnaire (ou caput ulnae syndrome), parfois responsable d'un diastasis radio-ulnaire distal sur le cliché de face.



Figure 30 : Caput ulnae syndrome vue sur une radiographie standard.

Hormis l'atteinte articulaire, une bursite rétro calcanéenne peut être responsable d'une opacité arrondie au sein du triangle graisseux de Kager, au voisinage de la tubérosité calcanéenne postéro supérieure. Et l'évolution peut se faire vers l'ankylose du tarse ou la survenue d'un pied plat acquis

B.7. Atteintes articulaires particulières

❖ Charnière cervico-occipitale :

L'atteinte de la charnière cervico-occipitale consiste en une arthrite occipitoatloïdienne (C0-C1) et/ou atloïdoaxoïdienne (C1-C2).

Elle est responsable, par le biais des lésions osseuses, cartilagineuses capsuloligamentaires, de subluxations articulaires.

Elle s'explore par des radiographies centrées, de face bouche ouverte, mais ce cliché peut être difficile à réaliser lorsqu'il existe une arthrite temporo-mandibulaire associée ; de profil, en position neutre, ou si nécessaire, en flexion-extension.



Figure 31 : Subluxation antérieure de C1 et C2 avec une interligne atlantodentale à 5 mm.

L'arthrite C1–C2 médiane peut entraîner une subluxation atloïdoaxoïdienne antérieure, verticale ou postérieure.

❖ Hanche :

Différents aspects radiographiques sont possibles mais la chondrolyse est souvent au premier plan. On distingue principalement quatre stades de gravité croissante (**Tableau 11**), résumée dans le tableau suivant :

Tableau 11 : Les aspects radiographiques de l'atteinte de hanche au cours de PR.

1	Pincement articulaire débutant, global ou plus rarement focal, supéromédial.
2	Pincement articulaire marqué avec érosions des berges articulaires.
3	Pincement articulaire complet avec ovalisation et ascension de la tête fémorale.
4	Protrusion acétabulaire.

Le stade 4 résulte d'une migration axiale de la tête fémorale dans l'axe du col. Elle survient plus volontiers chez des femmes âgées présentant une PR évoluée (**176**).

Elle progresse habituellement de manière lente (2,5 mm en moyenne par an) mais plusieurs observations de protrusion acétabulaire rapidement progressive (7,5 mm en moyenne par an) ont été rapportées (**177**).

La corticothérapie, l'ostéoporose et des (micro–) fractures spontanées de la paroi médiale de l'acétabulum pourraient jouer un rôle favorisant.

Hormis ces quatre stades radiographiques, une destruction rapide, voire complète, de la tête fémorale ou une ostéocondensation sous–chondrale de la tête fémorale et de l'acétabulum avec ostéophytose peuvent être observées.

❖ Autres atteintes possibles :

Hormis le squelette appendiculaire et le rachis cervical, citons également l'atteinte possible des articulations synoviales temporo-mandibulaires et laryngée (crico-aryténoïdienne, crico-thyroïdienne).

C. Formes radio cliniques particulières :

a. **Forme macro géodique :**

Elle s'observe dans des formes peu inflammatoires, plus volontiers chez des hommes ayant conservé un certain degré d'activité physique : on parle encore de « PR robuste » (95, 174).

Elle se caractérise par la présence de volumineuses lacunes intra-osseuses, notamment aux carpes, aux mains ou aux avant-pieds. La raréfaction osseuse périarticulaire et le pincement articulaire sont tardifs et inconstants.

b. **Nodulite rhumatoïde :**

Elle se caractérise par la présence de multiples nodules rhumatoïdes des mains, souvent associés sur les radiographies à de volumineuses géodes, notamment aux carpes.

Le rythme de la surveillance radiologique est en général effectué tous les 6 mois la première année, puis tous les ans les 3 premières années (169).

2. Echographie :

L'échographie prend une place de plus en plus importante dans le diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde (178, 179).

Elle est plus sensible que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire et les ténosynovites, et est supérieure aux radiographies dans la détection des érosions osseuses, (180, 181) au niveau des articulations MCP, IPP et

aux articulations MTP (**182, 183**) mais elle reste moins performante que l'IRM (**184, 185**) dans la détection de l'œdème osseux.

L'échographie représente toutefois une étape intermédiaire intéressante, peu coûteuse et facilement accessible. Elle pourrait permettre en complément des radiographies, de mieux sélectionner les patients nécessitant une IRM.

A. Lésions élémentaires en échographie :

L'**érosion osseuse** apparaît sous la forme d'un defect osseux aux contours anfractueux, visible dans deux plans distincts (**186**), souvent comblée par du tissu synovial, hypo échogène, vascularisé en mode Doppler. Son diamètre est supérieur à 2 mm (**187**).

La **synovite** se traduit en mode B par la présence d'un tissu hypo échogène intra articulaire, faiblement compressif par rapport à la graisse sous-cutanée.



Figure 32 : Echographie de la main montrant : (2a) une érosion du 2^{ème} MCP, (2b) une reconstruction de l'érosion. (2c) radiographie standard montrant une érosion minime de la 2^{ème} MCP.

En mode Doppler, celui-ci renferme un hyper signal couleur plus ou moins important en fonction du degré de la vascularisation synoviale et d'inflammation

(188, 192). Parfois un épanchement articulaire, anéchogène, mobilisable sous la pression de la sonde et non vascularisé en mode Doppler, peut être associé.

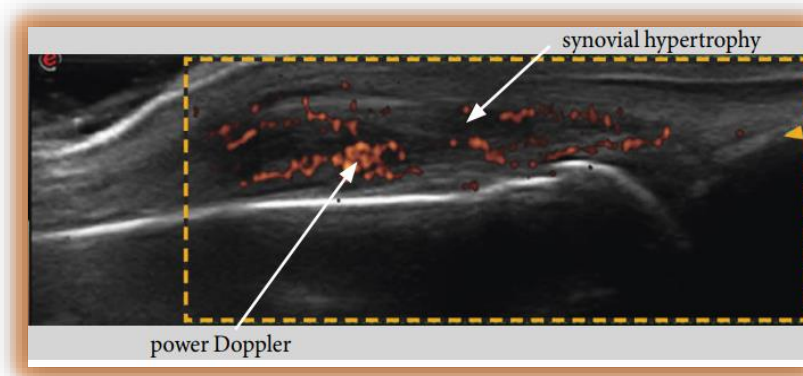


Figure 33 : Synovite modérée au niveau de la jonction MCP objectivée par une échographie doppler.

La **ténosynovite** se manifeste par un épaississement péri tendineux circonférentiel, hypo-échogène, plus ou moins vascularisé en mode Doppler, parfois associé à un épanchement liquidien ténosynovial. Le tendon peut être d'aspect morphologique normal ou présenter des signes de tendinose débutante, d'aspect hétérogène avec présence de plages hypo échogènes intra tendineuses.



Figure 34 : Ténosynovite sévère de l'extenseur ulnaire du carpe sur une échographie doppler.

Les **bursites inter-capitométatarsiennes et sous-capitométatarsiennes** apparaissent sous la forme de collections plus ou moins bien limitées, plus ou

moins bien compressibles, au contenu souvent hétérogène avec des parois qui sont généralement bien vascularisées en mode Doppler.

B. Recherche de complications :

Elle est très utile pour rechercher certaines complications liées à la maladie, en particulier lorsque celles-ci intéressent des structures anatomiques superficielles tels que les ruptures tendino-ligamentaires, les kystes synoviaux, les bursites superficielles, les nodules rhumatoïdes... Elle peut aussi faire le diagnostic d'une rupture de kyste poplitée au niveau du genou qui peut simuler une phlébite.

3. IRM :

A. Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic précoce :

L'IRM s'est progressivement imposée comme l'examen de référence dans l'exploration des petites articulations synoviales du squelette appendiculaire. En effet, grâce à son contraste tissulaire élevé, elle permet un diagnostic précoce des synovites, des ténosynovites et des érosions osseuses (180, 181).

Elle fait preuve d'une plus grande sensibilité que l'examen clinique dans le diagnostic des synovites et des ténosynovites (193), et elle est supérieure aux radiographies dans la détection précoce des érosions osseuses (194, 195) et permet d'objectiver l'œdème osseux considéré classiquement comme un stade pré-érosif (195, 196).

Idéalement, les carpes et les articulations MCP de la main la plus symptomatique ou à défaut la main dominante, doivent être explorés dans le même temps.

Lorsque cette exploration est négative, celle des articulations MTP peut s'avérer utile au diagnostic précoce (197, 198).

B. Lésions élémentaires en IRM :

Il faut distinguer les synovites, les ténosynovites, les érosions osseuses et l'œdème osseux auxquels s'ajoutent aux avant pieds les bursites.

B.1. La synovite :

Se traduit par un épaississement synovial se rehaussant intensément et précocement après injection intraveineuse de gadolinium, notamment sur les séquences pondérées en T1 avec suppression du signal de la graisse (184, 199). Elle peut intéresser l'ensemble des compartiments articulaires du poignet et des articulations MCP. Elle est volontiers bilatérale et symétrique.

Un épanchement articulaire peut être associé ou non, et ne se rehausse pas après injection de gadolinium, à condition que les images soient acquises au cours des 6 à 11 premières minutes (200, 201).

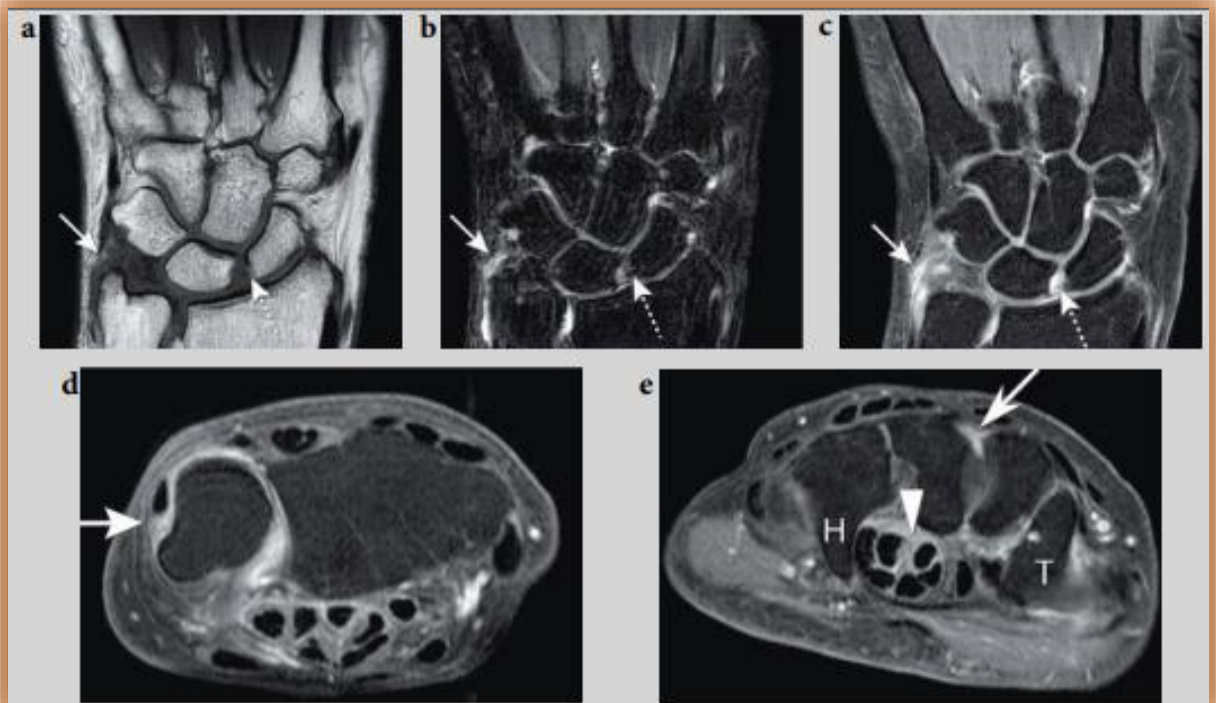


Figure 35 : Synovite au niveau de l'extrémité distale de l'ulna avec une irrégularité corticale de l'os scaphoïde, l'ulna et le radius.

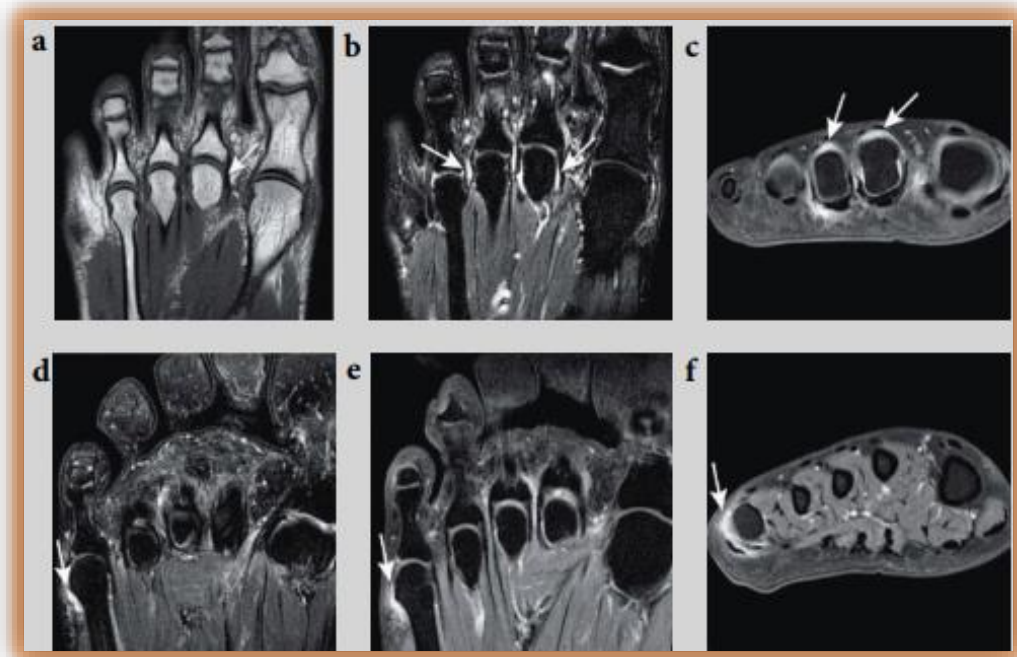


Figure 36 : Synovite de la MTP.

B.2. La ténosynovite :

Se traduit également par un épaississement ténosynovial se rehaussant intensément et précocement après injection IV de gadolinium, notamment sur les séquences pondérées en T1 avec suppression du signal de la graisse.

Tous les tendons peuvent être affectés mais le tendon du muscle extenseur ulnaire du carpe et les tendons fléchisseurs des doigts sont les plus souvent atteints (197).

Chez certains patients peuvent également exister des anomalies de signaux intra-tendineux, en pondération T2 ou T1 après injection de gadolinium, suggérant une tendinose débutante.

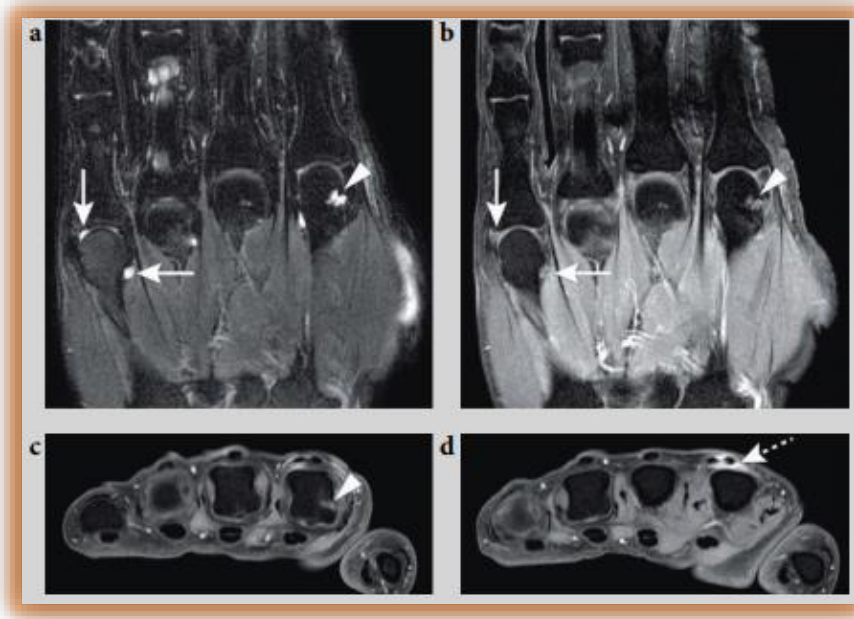


Figure 37 : Œdème au niveau du 5^{ème} MTP avec une ténosynovite du tendon extenseur.

B.3. L'érosion osseuse :

Elle apparaît sous forme d'un defect osseux bien limité, interrompant la corticale (202). Elle se rehausse volontiers après injection intraveineuse de gadolinium car elle renferme la prolifération synoviale.

Ces érosions prédominent sur le lunatum, le triquetrum, le capitatum, le versant radial des têtes des deuxième et troisième métacarpiens ainsi que le versant latéral de la tête du cinquième métatarsien (197, 202, 203).

B.4. L'œdème osseux :

Il précède la survenue des érosions osseuses. Il apparaît sous forme d'une plage intra osseuse mal limitée, en hyper signal T2, typiquement située en zone de réflexion synoviale (202), et peut être isolé ou associé à une érosion osseuse (202).

Son importance est corrélée au degré d'activité de la PR.

B.5. Les bursites :

Fréquentes chez les patients atteints de PR débutante (63 % des cas) (197) et peuvent être symptomatiques ou non.

Elles sont situées entre les têtes métatarsiennes (bursites inter-capitométatarsiennes) ou sous les têtes métatarsiennes (bursites sous-capito-métatarsiennes).

Pour les deux localisations, il y a un rehaussement intense après injection intraveineuse de gadolinium, de manière plus ou moins homogène (197).

3.3. Intérêt pronostique de l'IRM :

L'IRM possède une valeur pronostique en détectant précocement les formes agressives de PR, c'est-à-dire telles que les synovites importantes (important volume synovial ou rehaussement synovial marqué), ou de nombreuses érosions osseuses et surtout, un œdème osseux extensif (204, 205).

À moyen terme, l'IRM constituerait également un facteur prédictif de rupture tendineuse (206) et d'impotence fonctionnelle de la main (207).

VII. Critères de diagnostic

1. Critères ACR 1987 (101, 208) (Annexe 2) :

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

2. Critères ACR/EULAR 2010 : (Annexe 3)

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

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

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

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

ET la durée des symptômes (supérieure à 6 semaines) (0 ou 1 point) (**209, 210**).

➔ Un Score > à 6 permet de poser le diagnostic.

Ce score prend en compte les atteintes articulaires, la sérologie, la durée des symptômes et la biologie.

La positivité d'au moins d'un des deux tests (ACPA et FR) constitue un élément fort en faveur d'un diagnostic positif de PR, néanmoins leur négativité n'élimine pas ce diagnostic.

Aujourd'hui les patients atteints de PR sont classés en deux sous-groupes :

- les patients séropositifs (80% des patients) avec des FR et / ou des ACPA positifs.
- Les patients ne présentant pas ces facteurs diagnostiques sont dits séronégatifs.

Il est à noter que les patients séronégatifs présentent des polyarthrites rhumatoïdes moins agressives avec des atteintes articulaires moindres et une évolution plus favorable que les patients avec de fortes concentrations sériques en FR et ACPA, ainsi que La séropositivité est également associée à une meilleure réponse aux traitements immunosuppresseurs (Voir discussion pour plus de détails).

Si le patient présente des érosions radiologiques typiques de PR, il répond également aux critères (ACR/EULAR1987) même si le score n'est pas validé (score < 4).

Cette lésion caractéristique sera évaluée sur le nombre d'articulations où siègent 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 (211, 212).

VIII. Evaluation et scores :

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire et générale à un moment donné.

L'évaluation de cette activité chez un patient atteint de PR est nécessaire, car il existe une corrélation entre l'importance de cette activité et les risques évolutifs à moyen et à long termes et en particulier, au risque de dégradation ostéo-cartilagineuse et d'handicap fonctionnel ultérieur.

Enfin, l'évaluation de l'activité de la maladie est un critère fondamental pour juger de l'efficacité des traitements utilisés (213).

1. Scores d'activité :

A. Disease Activity Score DAS28: (Annexe 4)

Ces mesures permettent de prendre en compte la modification de l'activité de la maladie sous traitement et de classer les patients en trois catégories : non répondeurs, répondeurs modérés et bon répondeurs (213).

Cette activité est évaluée actuellement par le score de DAS 28 (Disease Activity Score) qui repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec l'aide de calculatrices ou sur l'ordinateur en combinant : le nombre d'articulations douloureuses (NAD), le nombre d'articulations gonflées (NAG), la vitesse de sédimentation à la première heure (VS) et l'évaluation de l'activité de la maladie par le patient à partir de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) (167, 214) .

Le calcul du DAS 28 tient compte de :

- ✓ La douleur de 28 sites articulaires évaluée par mobilisation ou par pression (NAD nombre d'articulations douloureuses).
- ✓ L'intensité de la douleur est évaluée sur une échelle allant de 0 à 3 :

0=absence de douleur	2= douleur et grimace
1=douleur à la pression	3= douleur, grimace et retrait du membre
En pratique le plus souvent le clinicien cotera de façon binaire la douleur : présente ou absente.	

- ✓ Le nombre de synovites (NAG) sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR.
- ✓ La valeur de la VS globulaire (DAS 28 VS) ou de la CRP (DAS 28 CRP).
- ✓ L'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique EVA (0 à 10).

Le résultat obtenu permet de définir le niveau d'activité de la maladie du patient.

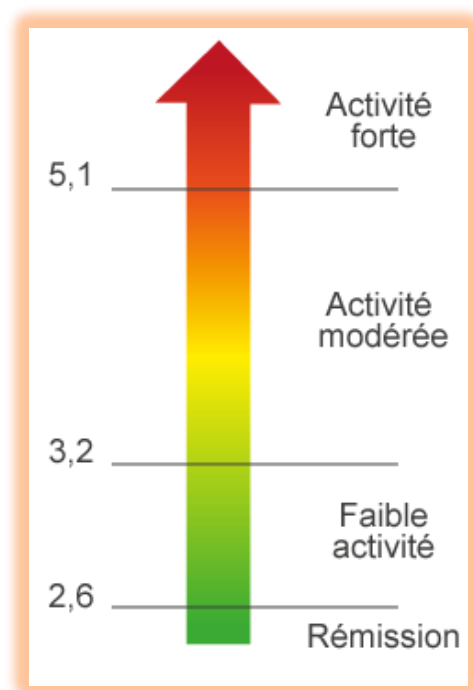


Figure 38 : Echelle du Score DAS.

- ❖ $DAS \leq 2,6 \Rightarrow$ PR en rémission.
- ❖ $2,6 < DAS \leq 3,2 \Rightarrow$ PR faiblement active.
- ❖ $3,2 < DAS \leq 5,1 \Rightarrow$ PR modérément active.
- ❖ $DAS > 5,1 \Rightarrow$ PR très active.

L'une des limites du DAS 28 est la non prise en compte des chevilles et des avant pieds couramment touchés par la PR.

A noter que la VS peut être accélérée indépendamment de l'activité de la PR notamment dans les gammopathies ou dans le syndrome sec (Sjögren) souvent associés.

B. Simplified Disease Activity Index (SDAI) :

Le SDAI a été publié en 2003 pour avoir un outil plus simple que le DAS, et il a été modifié en 2005. Ainsi il n'y a pas de calculateur nécessaire.

Il est obtenu par la somme de 5 facteurs : NAD28 + NAG28 + CRP (en mg/dl) + EVA évaluée par le patient + EVA évaluée par le médecin.

Le SDAI va de 0,1 à 86 :

- ❖ Une activité élevée est définie par un SDAI > 26 .
- ❖ Une activité modérée par un SDAI entre [11-26].
- ❖ Une faible activité par un SDAI ≤ 11 .
- ❖ Une rémission par un SDAI $\leq 3,3$.

C. Clinical Disease Activity Index (CDAI):

Le CDAI, dérivé du SDAI a été publié en 2005 (215). Il utilise les mêmes éléments que le SDAI à l'exception du taux de CRP : NAD28 + NAG28 + EVA évaluée par le patient + EVA évaluée par le médecin.

Aucun élément biologique n'est donc nécessaire pour calculer le CDAI.

Il va de 0 à 76 :

- ❖ Une activité élevée est définie par un CDAI > 22 .
- ❖ Une activité modérée par un CDAI entre [10-22].
- ❖ Une faible activité par un CDAI ≤ 10 .
- ❖ Une rémission par un CDAI $\leq 2,8$.

D. Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3) :

RAPID3 (216) est une mesure issue du Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) (217) pour la pratique clinique courante.

Il comporte 3 auto-questionnaires : fonction physique, douleur et évaluation globale par le patient, chacun évalué de 0-10.

Le score initial prévoyait de diviser le total par 3 pour avoir un score de 0 à 10 (216), Cependant, le score 0-30 RAPID3 nécessite seulement 5 seconde pour être calculé contre 10 seconde pour le ramener de 0-10 (en divisant par 3).

Quatre niveaux de sévérité ont été définis qui sont corrélés significativement au DAS28 et CDAI :

- ❖ Elevé = > 12 .
- ❖ Modéré = 6,1-12.
- ❖ Faible = 3,1-6.
- ❖ Rémission = ≤ 3 .

2. Critères de sévérité de la maladie :

La notion de bénignité et de sévérité d'une PR n'obéit pas à une définition unanimement admise. Il n'existe aucun consensus sur ce point pour le moment.

La sévérité de la PR se définit par la présence de deux ou plus des critères suivants (218) :

- ✓ Critères cliniques :
 - Début aigu.
 - Début poly-articulaire.
 - Présence de nodules rhumatoïdes.
 - Présence de manifestations extra-articulaires.
- ✓ Critères biologiques :
 - Marqueurs biologiques d'inflammation (VS, CRP).
 - Facteur rhumatoïde fortement positif (55, 218, 219).
 - Anticorps anti- CCP (ACPA) fortement positifs (220-223).
 - Gènes HLA DRB1*04, surtout si présent sur deux allèles positifs (55, 167).
- ✓ Critères radiologiques :

- Présence d'érosions articulaires précoces, ainsi que l'importance de ces lésions radiologiques initiales est considérée comme l'un des meilleurs marqueurs pronostiques de sévérité à moyen terme (153, 218, 224).

En particulier, la combinaison de paramètres biologiques et le score radiologique initial, permet d'estimer avec une précision de l'ordre de 80 à 90 % l'évolution ultérieure de la PR (55, 225).

L'âge jeune au début de la maladie, le sexe féminin, le faible niveau de formation et un statut socio-économique défavorisé sont pour plusieurs auteurs des éléments péjoratifs aussi bien en termes de mortalité qu'en ce qui concerne le handicap fonctionnel à long terme (153, 167).

3. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ) : (Annexe 5)

Une évaluation de la qualité de vie est essentielle lors du bilan initial, la mesure de l'impotence fonctionnelle était longtemps calculée par l'Indice fonctionnelle de Lee beaucoup plus fréquemment par le HAQ : Health Assessment Questionnaire.

Ses indices sont à différencier des indices de qualité de vie qui contiennent des éléments psychologiques et sociaux comme l'AIMS2 (Arthritis Impact Measurement Scales 2) et l'EMIR (Echelle de Mesure de l'Impact de la Polyarthrite Rhumatoïde).

Le HAQ est un score rempli par le patient. Il explore 8 items. Il est lent à réaliser. Le score obtenu est compris entre 0 et 3.

Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patient dans les essais cliniques mais il est peu utilisé en routine dans le suivi de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

Quatre types de réponses sont possibles avec une cotation de 0 à 3 : sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté et incapable de le faire.

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à «3» correspond à une incapacité maximale (226).

4. Évolution :

La PR est une maladie hétérogène d'évolution variable d'un patient à l'autre.

On distingue les formes bénignes dans lesquelles la sévérité est faible avec peu de destructions et de gêne fonctionnelle, des formes sévères (10 à 20% des PR) avec une possible atteinte viscérale mettant en jeu le pronostic vital et des destructions articulaires qui vont entraîner un handicap fonctionnel majeur chez le patient.

Les PR les plus communes sont de sévérité intermédiaires où l'inflammation est chronique et persistante et les destructions articulaires sont plus ou moins importantes.

Dans la PR, on assiste à des périodes où la pathologie s'aggrave et s'étend, ce sont les poussées évolutives qui sont entrecoupées de périodes d'accalmie.

Au cours des premières années, les dommages structuraux sont les plus rapides.

Une PR non traitée va évoluer et aggraver le handicap avec des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles.

L'évolution d'une PR sous traitement est complètement différente, tels que l'effet des traitements de fond qui permettent d'augmenter les chances de rémission.

IX. Diagnostics différentiels :

La démarche diagnostique est évidemment liée à la présentation clinique.

Toutefois, la gravité du pronostic n'est pas liée à la richesse du tableau clinique.

Il convient d'éliminer :

1. Devant un début aigu poly-articulaire :

a. Rhumatisme articulaire aigu RAA:

Le problème se pose rarement chez l'adulte jeune, on recherche une infection streptococcique récente, une atteinte cardiaque associée avec le dosage des antistreptolysines ou des anti-streptodornases (102, 227).

b. Polyarthrite inaugurale des pathologies virales :

Trois affections virales classiques peuvent s'accompagner de tableaux cliniques rhumatologiques proches de la PR :

- L'hépatite virale B et C: on réalise un dosage des transaminases, de l'Ag Hbs et des IgM anti-HBc, généralement la polyarthrite guérit avec l'apparition de l'ictère.
- La Rubéole et le Parvovirus B19.
- Les manifestations articulaires en rapport avec une infection par le VIH réalisent exceptionnellement le tableau d'une polyarthrite (227).

c. Manifestations articulaires de l'endocardite d'Osler :

L'intérêt des hémocultures, de l'échocardiographie à la recherche de végétations valvulaires... en raison de la fréquence élevée des cardites rhumatismales dans notre pays (102, 227).

2. 2. Devant un début mono-articulaire :

a. Tuberculose :

Une pathologie demeurant jusqu'à aujourd'hui endémique dans notre pays, qui doit être évoquée systématiquement surtout en cas d'atteinte mono articulaire, et doit faire pratiquer une biopsie synoviale au moindre doute (**102, 227**).

b. Rhumatisme métabolique :

Trois affections doivent être évoquées en fonction du tableau clinique :

- La goutte et la chondrocalcinose articulaire d'où l'intérêt de la recherche des microcristaux dans le liquide synovial.
- L'hémochromatose pouvant se révéler par une arthropathie des mains.
- L'hypercholestérolémie sévère qui peut être responsable de tendinopathies mais également d'arthropathies (**102, 227**).

c. Arthrite infectieuse :

Elle doit être évoquée systématiquement, particulièrement devant les situations suivantes :

- Tout terrain de débilité est plus apte à développer une arthrite septique.
- Une arthropathie de quel que soit sa nature, arthrose ou arthrite rhumatoïde, est plus apte à héberger un germe lors d'une bactériémie, par rapport à une articulation normale.
- L'arthrite gonococcique ne nécessite pas de tare préalable pour éclore, et pour cela elle peut être polyarticulaire.
- Elle peut-être d'expression abâtardie par un traitement antibiotique.

3. Devant une polyarthrite non destructrice :

a. Connectivite :

Le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) : Le tableau rhumatologique d'une maladie lupique sévère peut tout aussi être celui d'une polyarthrite que celui de simples arthralgies ou myalgies. C'est pourquoi il est classique et très logique de demander un bilan immunologique et une recherche d'une protéinurie à la bandelette (102, 227).

Ainsi, Il faut aussi éliminer les autres connectivites (polymyosite, sclérodermie...) la sarcoïdose dans sa forme aiguë et la périarthrite noueuse (PAN).

b. Syndrome de Sjögren primitif :

Les manifestations extra-articulaires quand elles sont présentes orientent aisément le diagnostic. Celui-ci sera confirmé par la présence d'auto-anticorps en particulier les anticorps anti-SSA et SSB, sachant que ces derniers peuvent être présents en l'absence d'anticorps antinucléaires.

4. Devant une polyarthrite destructrice :

a. Rhumatisme psoriasique :

Le caractère moins symétrique de l'atteinte articulaire et associé à des signes cliniques cutanés évocateurs de psoriasis, permet de le différencier de la PR.

b. Manifestations périphériques d'une spondylarthrite ankylosante :

Il s'agit habituellement d'un homme jeune. L'interrogatoire retrouve des douleurs rachidiennes et sacro-iliaques, l'existence possible d'une iritis, ainsi que les ATCD d'urétrite, de cervicite ou de diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite.

La prédominance des manifestations périphériques doit faire chercher une étiologie : syndrome de Fiessinger–Leroy–Reiter, psoriasis, entérocolopathie (Crohn et RCH)...

5. Autres diagnostics différentiels :

a. Pseudo–polyarthrite rhizomélique

Devant une polyarthrite débutante aux ceintures chez un sujet âgé, la présence de myalgies, l'absence des signes articulaires distaux, l'absence d'anomalie immunologique, l'amélioration spectaculaire des symptômes sous l'effet d'une faible corticothérapie orientent vers une pseudo–polyarthrite rhizomélique, mais souvent seule l'évolution permet de trancher définitivement.

b. Polyarthrite œdémateuse du sujet âgé :

Elle comporte un œdème des mains et parfois des pieds, sensible aux corticoïdes.

c. Rhumatismes inflammatoires plus rares :

Un rhumatisme inflammatoire paranéoplasique chez un sujet âgé, ayant une altération de l'état général.

La maladie de Whipple : Rare mais trompeuse, pouvant se manifester par une polyarthrite, des troubles digestifs et des adénopathies secondairement (**103, 228**).

X. La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde débute par une phase préclinique qui se traduit sur le plan moléculaire par des perturbations immunologiques laissant une place à des traitements très précoces.

Des progrès importants sur le plan thérapeutique sont apparus depuis les années 2000, suite à l'optimisation et l'utilisation de nouvelles molécules biologiques ou synthétiques ciblées.

Les recommandations établies par l'EULAR en 2016 (229) permettent d'établir une stratégie pour la prise en charge de la PR notamment dans sa phase débutante.

1. La stratégie thérapeutique :

Les objectifs thérapeutiques sont :

- Agir sur la douleur à l'aide d'un traitement symptomatique.
- Ralentir l'évolution de la maladie à l'aide d'un traitement de fond.
- Prévenir, limiter les destructions articulaires, et maintenir la fonction des articulations des patients dans le but d'optimiser la qualité de vie des patients.
- Pour cela, une prise en charge globale est nécessaire, elle doit être :
médicamenteuse, physique, psychologique, éventuellement chirurgicale, sociale et professionnelle. Ces mesures sont complémentaires, indissociables et concernent tous les patients ayant une PR.

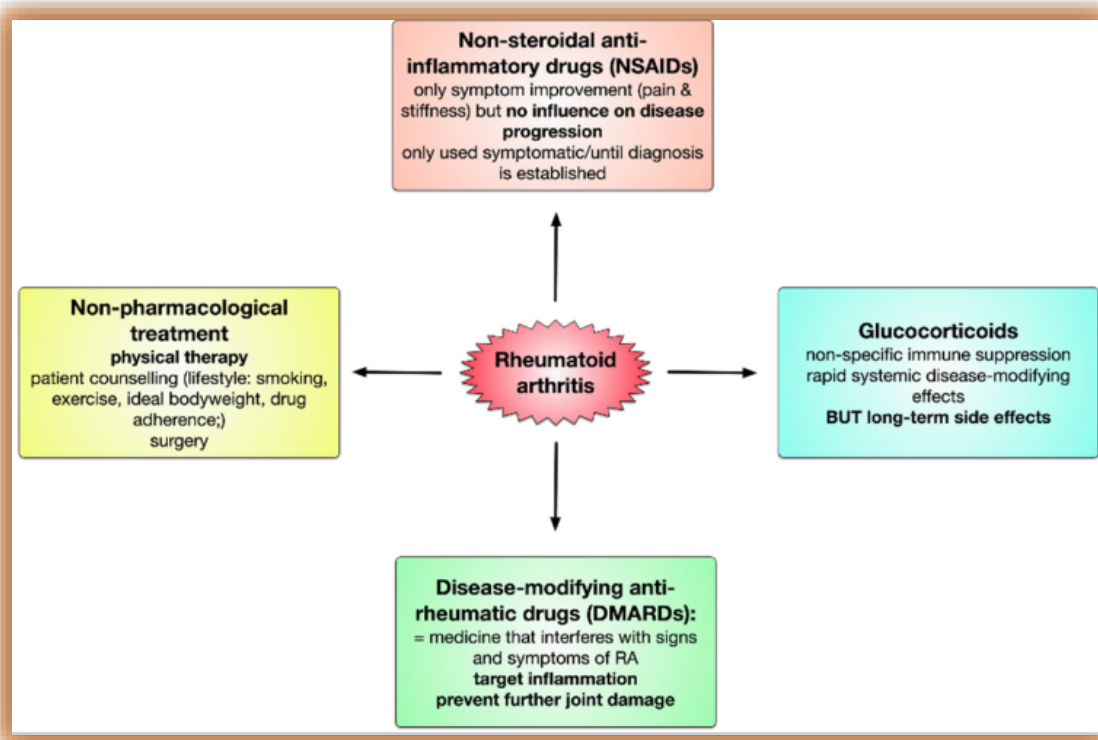


Figure 39 : L'arsenal thérapeutique du traitement de la PR.

On distingue deux types de traitements dans la prise en charge médicamenteuse de la PR :

- ❖ D'une part les traitements de fond ralentissent l'évolution de la maladie, réduisent l'intensité et la fréquence des crises et limitent l'handicap.
- ❖ D'autre part les traitements de crise soulagent la douleur, l'inflammation et permettent de réduire l'intensité de la crise.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), une phase d'information obligatoire doit aborder :

- L'explication de la maladie.
- Les différentes modalités évolutives possibles.
- Les progrès réalisés avec les stratégies thérapeutiques actuelles.
- L'efficacité et la tolérance des traitements.
- L'importance de l'observance du traitement prescrit.
- La nécessité de réaliser régulièrement des examens cliniques, biologiques et d'imagerie de contrôle

Le bilan initial pré-thérapeutique inclut :

- Le nombre d'articulations gonflées (NAG) et d'articulations douloureuses (NAD).
- L'intensité de la douleur.
- L'échelle visuelle analogique mesurée par le patient (EVA globale).
- Le calcul du DAS 28 pour apprécier l'activité de la PR.
- La recherche des manifestations extra-articulaires (exemple : ténosynovites, syndrome de Raynaud, syndrome sec, nodules rhumatoïdes, vascularite).
- La mesure du handicap fonctionnel par le HAQ.
- L'évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires.

2. Traitements symptomatiques :

2.1. Les antalgiques :

Nous distinguons plusieurs groupes d'antalgiques selon leur appartenance ou non à la famille des opioïdes, prescrits en fonction de l'intensité de la douleur ressentie par les patients.

Ils doivent être instaurés et adaptés en fonction de l'intensité de la douleur. Généralement les antalgiques du palier I et II sont les plus utilisés, et le recours au palier III est exceptionnel.

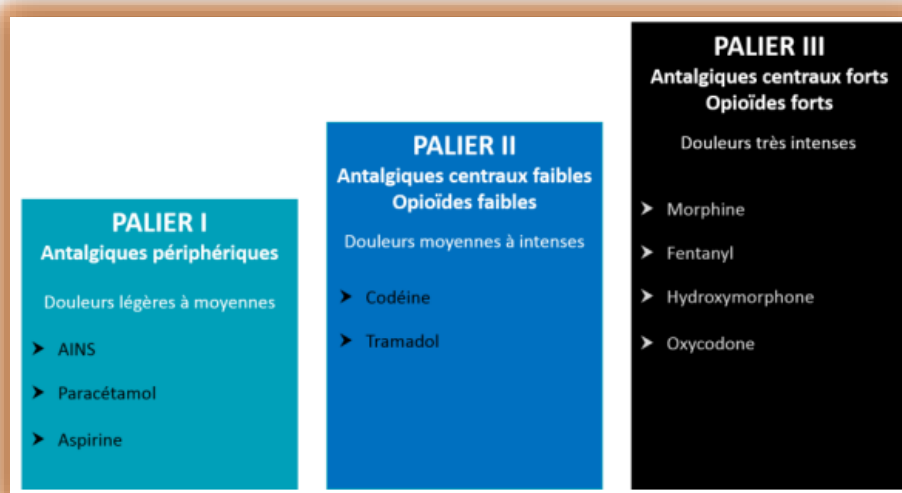


Figure 40 : Les différents paliers des antalgiques.

Exemple type : paracétamol à dose maximale de 3g/jour en association avec de la codéine.

2.2. Les AINS :

Les AINS sont généralement prescrits en première intention au cours des premières semaines d'évolution d'une PR, avant l'établissement du diagnostic.

Ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale, mais ces médicaments utilisés seuls n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur emploi est recommandé en association avec un traitement de fond.

Ils sont généralement administrés par voie orale, notamment les inhibiteurs de la COX-2 (coxibs), en association à des gastro-protecteurs (230), à une posologie efficace en tenant compte de leurs effets secondaires, surtout digestifs (ulcère, perforation, hémorragie) et rénale.

Ainsi la présence des facteurs de risque cardiovasculaire doit être prise en considération, surtout avec l'utilisation des AINS classiques et les coxibs.

2.3. Les corticoïdes :

La corticothérapie générale est un puissant anti-inflammatoire très souvent prescrit au cours des PR, débutantes ou avérées.

Elle a une action rapide et efficace sur le processus inflammatoire, permettant ainsi de prévenir et retarder les destructions articulaires de la PR.

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.

Elle peut être administrée par :

➤ **Voie orale** : Prednisone ou prédnisolone.

En prise unique matinale préférée rarement fractionnée, à une posologie faible de 10 à 15 mg/j d'équivalent de prednisone et une réduction lente (1mg/20j à 1 mois) jusqu'à une dose minimale efficace.

Un traitement adjuvant est nécessaire composé d'un régime hyposodé et d'une supplémentation vitamino-calcique.

Si la dose est > 7,5mg/j pendant une période > 3mois la prévention de l'ostéoporose cortisonique s'impose par les bisphosphonates après évaluation de la densité minérale osseuse.

➤ **Voie Intraveineuse** :

Les bolus Méthylprednisolone (Solumedrol*) 250 mg à 1g /j x 3 j sont indiqués en cas de poussée articulaire majeure ou de complications viscérales (Vascularite...).

Un bilan pré-bolus : ECG, bilan ionique (kaliémie), bilan infectieux (231)... est nécessaire pour éliminer une contre-indication d'origine cardiaque, une infection, un diabète ou encore une dyskaliémie.

➤ **Voie locale** :

En respectant les règles d'asepsie rigoureuse, on réalise une infiltration au niveau des articulations qui restent inflammatoires (Synovite, ténosynovite, bursite) et échappant au traitement, à condition qu'il faut avoir moins de 3 localisations douloureuses (232-234). Ainsi Il est conseillé de respecter un intervalle minimal de 3 mois entre 2 infiltrations successives en un même site.

L'arthrite septique est la complication la plus redoutée, ainsi aucune infiltration ne peut être faite en cas de lésion cutanée ou d'épisodes infectieux intercurrents.

Radioguidée (scopie ou écho) de préférence : on aspire puis on injecte en intra articulaire, avec une preuve radiologique à montrer au patient (médico-légal).

→L'emploi de la voie orale est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée, par contre la voie locale expose à moins d'effets secondaires.

2.4. Les traitements locaux :

Des ponctions articulaires évacuatrices, des infiltrations péri ou intra articulaires de glucocorticoïdes peuvent être nécessaires dans certains cas de synovite persistante.

Si la synovite récidive, on peut aussi avoir recours à une synoviorthèse consistant en une injection intra-articulaire de produit isotopique capable de dégrader le pannus synovial.

3. Traitement de fond :

Contrairement aux traitements symptomatiques qui agissent uniquement sur les symptômes de la PR, les traitements de fond ont un réel effet sur les signes cliniques et biologiques, permettant ainsi de limiter l'évolutivité de la maladie et donc les destructions ostéo-articulaires, voire de la stopper pour amener le patient à une rémission. Leur effet n'apparaît qu'au bout de quelques semaines à quelques mois.

La rémission est définie par l'absence de signes inflammatoires à l'examen clinique, la douleur et la raideur, ainsi qu'à l'analyse sanguine. En outre on note également un arrêt de la progression lésionnelle à la radiographie.

La durée du traitement sera définie en fonction du rapport bénéfice-risque, tant que ce traitement sera efficace et toléré par le patient, il sera utilisé.

Les principales thérapies répondant à la stratégie du T2T (treat-to-target) dans le traitement de fond de la PR sont les traitements de fond conventionnels synthétiques (DMARDs).

Il en existe plusieurs types :

- Les « synthétiques conventionnels » ou csDMARDs.
- Les « biologiques » ou bDMARDs.
- Les « synthétiques ciblés » ou tsDMARDs.

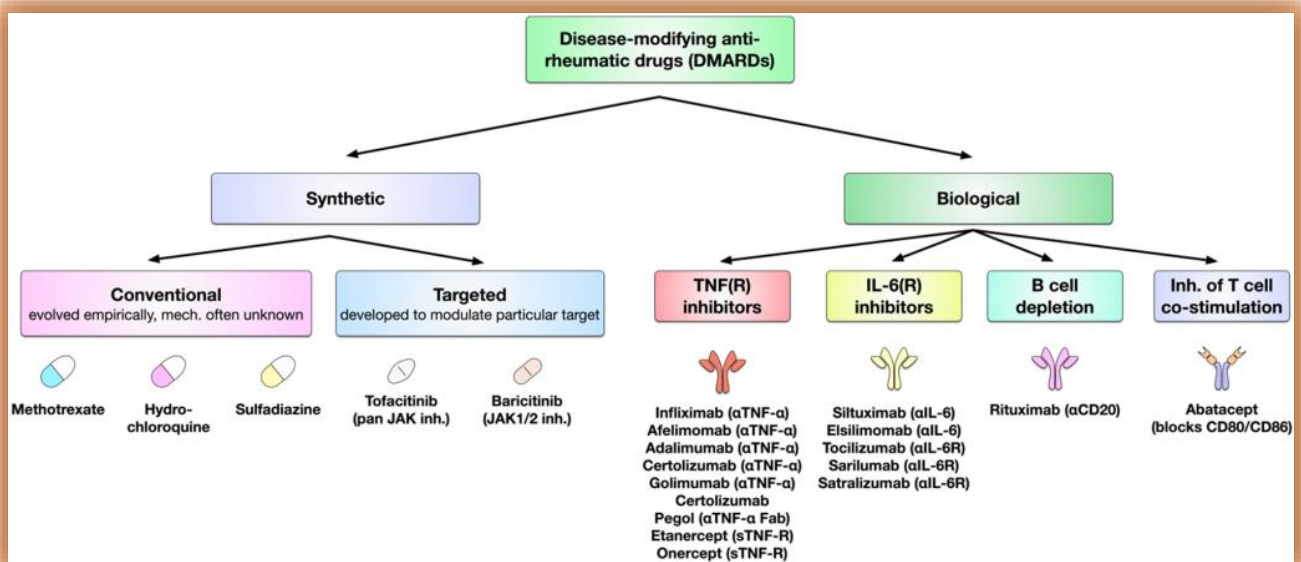


Figure 41 : Les différents DMARDs utilisés dans la prise en charge de PR.

3.1. Traitements de fond synthétiques conventionnels – csDMARDs:

Il s'agit principalement de : Méthotrexate, Léflunomide, Sulfasalazine (SSZ), et les antipaludéens de synthèse (APS).

3.1.1. Méthotrexate :

Le méthotrexate (MTX), conçu en 1940, constitue le traitement de première intention de la PR du fait de son profil favorable concernant à la fois son efficacité, sa sécurité, sa tolérance et les effets indésirables qu'il induit.

Il constitue le traitement de référence «Gold Standard» de la PR. c'est un anti-métabolite et analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme.

Les mécanismes d'action sont multiples, le méthotrexate (MTX) diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse des IgM, sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T.

L'efficacité thérapeutique du MTX à faible dose a été montrée dès 1985 (235), mais les mécanismes sous-tendant cette efficacité ont resté longtemps imprécis jusqu'à 2016 (236).

Un bilan pré MTX est primordial afin d'éliminer les contres indications.

- NFS : anémie profonde, leucopénie ou thrombopénie.
- Transaminases, PAL, sérologies HVB, HVC, HVA, HIV.
- Taux d'albuminémie pour estimer la fraction libre du médicament.
- Créatininémie.
- Radiographie pulmonaire pour éliminer une Tuberculose surtout.
- EFR + mesure DLCO utile comme élément de référence chez les sujets ayant des ATCD ou des symptômes respiratoires, qui permet une analyse comparative en cas d'accident respiratoire secondaire.

❖ **Posologie et voie d'administration :**

La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os (Novatrex*comprimé 2,5 mg, (Imeth* cp à 10mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate), généralement il est administré en injection lorsque la forme orale ne donne pas de résultats suffisantes.

La posologie efficace est de 7,5 à 15 mg par semaine avec une réponse de 50 à 60% des patients.

Son efficacité est rapide, environ quatre à six semaines après le début du traitement, contrairement aux autres traitements de fond. Finalement l'arrêt s'accompagne d'un rebond précoce à 4 semaines plus tard (237).

❖ **Effets secondaires :**

Fréquents mais la plupart régressent à l'arrêt ou avec une réduction de la posologie hebdomadaire.

La fréquence et la sévérité de certains effets indésirables sont diminuées par la prescription d'acide folique à une posologie (5 ou 10 mg 48 heures après celle du méthotrexate) inférieure à celle du méthotrexate afin de ne pas supprimer ses effets.

Les effets secondaires graves sont hématologiques (cytopénies sévères) et plus exceptionnellement pulmonaires (pneumopathie interstitielle), justifiant l'arrêt du traitement.

Ses principaux effets secondaires mineurs sont gastro-intestinaux, buccaux (stomatites) et biologiques (cytopénie légère, cytolyse).

Elles sont en partie prévenues par la prise d'acide folique, et réversible à la baisse ou l'arrêt du traitement.

❖ **Surveillance :**

Le Méthotrexate nécessite une surveillance régulière de la NFS et du bilan hépatique tous les 15j pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3mois, puis tous les 3mois.

Si prescrit chez une femme en âge de procréer, une contraception efficace est nécessaire (risque tératogène) (238).

❖ Interactions médicamenteuses :

Le MTX ne doit pas être associé (239) :

- ✓ Aux salicylés lorsque la dose de méthotrexate est supérieure à 15 mg par semaine.
- ✓ Aux médicaments contenant du Probenécide, de la Phénylbutazone, du Sulfaméthoxazole et du Triméthoprim : il y aura un risque d'augmentation du risque d'anomalie de la numération formule sanguine.
- ✓ À la Phénytoïne : lié au risque de convulsions.
- ✓ Peut interagir avec les pénicillines et les AINS ; Néanmoins, dans le traitement de la PR la prise d'aspirine ou d'AINS peut être poursuivie, le médecin en tient compte dans sa prescription.
- ✓ Il est recommandé de conseiller au patient une hydratation suffisante, car la déshydratation peut augmenter la toxicité du méthotrexate.

3.1.2 Léflunomide :

Le léflunomide (LEF) est un immunomodulateur introduit en 2001 dans le traitement de la PR.

C'est un anti-métabolite qui permet d'inhiber la synthèse de novo des pyrimidines de façon sélective en bloquant une enzyme (dihydroorotate déshydrogénase) et par conséquent ralentit la prolifération des lymphocytes T actifs (240).

En clinique, le léflunomide constitue un traitement alternatif en cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX.

- ❖ **Molécule** : (Arava® 10mg, 20mg et 100mg) Rarement utilisé, coûte très cher.
- ❖ **Posologie** : La mise en route du traitement commence par une dose d'attaque de 100 mg/j x3jours, puis une dose d'entretien de 20 mg/j par voie orale, Elle peut être diminuée à 10 mg par jour en fonction de la tolérance (229,241).

- ❖ **Efficacité** : Rapide, en moyenne un délai de 4 à 6 semaines permet de juger son efficacité.
- ❖ **Effets indésirables** : Diarrhée, cytolyse hépatique, pancytopénie, infection, alopecie, tératogène pour les 2 sexes, HTA, neuropathie périphérique et lupus induit.
- ❖ **la surveillance** : repose sur la prise de la tension artérielle, la NFS avec le taux des plaquettes, le dosage des transaminases tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois (242, 243).

3.1.3 Sulfasalazine : Salazopyrine* :

La sulfasalazine (salicylazosulfapyridine ou SSZ) est un DMARDs synthétisé en 1938 spécifiquement pour le traitement de la PR.

- ❖ **Mécanisme d'action** : mal connu, elle peut agir localement sur le tube digestif en provoquant une diminution des Ig A sécrétoires, in vitro, elle inhibe l'activité Natural-killer et aurait une action probable sur la synthèse des Ig et des radicaux libres, ainsi elle diminue le chimiotactisme des polynucléaires (244, 245).
- ❖ **Posologie** : La posologie recommandée est de 2 g/j à atteindre par palier de 500mg toutes les semaines sur 2 mois.

La sulfasalazine, comme le méthotrexate, a démontré un effet structural dans la PR en phase d'état, son efficacité apparaît au bout de 3 à 4 mois ; mais l'échappement thérapeutique est fréquent ++.

Selon l'HAS, la SSZ constitue une **alternative de première intention** en cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX et peut être prescrite lors d'une trithérapie avec du MTX et de l'Hydroxychloroquine.

Ils sont essentiellement utilisés dans le traitement des formes débutantes et peu actives.

- ❖ **Effets secondaires** : Nausées, vomissements, cytolyse, cholestase, cytopénie, pneumopathie, intolérance cutanée, oligospermie et lupus induit.

Un maintien du traitement pendant la grossesse est possible (246), alors qu'il est formellement contre-indiqué dans l'allaitement.

- ❖ **Surveillance** : clinique et biologique (NFS, plaquettes et transaminases), tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'au 6ème mois puis de manière plus espacée par la suite (246).

3.1.4. Antipaludéens de synthèse (APS) :

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

- Le sulfate d'hydroxy chloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg) : La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg /kg/ j soit 1 cp de 200 mg x 2/jour (400 mg j/).
- Le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) : La posologie est de 4 mg/kg/ j soit 2 à 3 comprimés.

Ils réduisent les symptômes de la maladie mais en revanche, ne préviennent pas la destruction articulaire. Ainsi que leurs efficacités n'apparaissent qu'après 4 à 6 mois de traitement (247).

Aujourd'hui, leur emploi est plus limité, ils sont essentiellement utilisés dans le traitement des formes débutantes et peu actives, en association avec le Méthotrexate ou la Sulfasalazine ou bien une CI au MTX.

- ❖ **Précautions d'emploi** : elle ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, ni pendant l'allaitement. Ainsi qu'une

contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 mois après son arrêt doit être instauré aussi bien chez les femmes que les hommes.

- ❖ **Bilan pré-thérapeutique** : un examen ophtalmologique avec champs visuels, un fond d'œil et une vision des couleurs.
- ❖ **Les effets indésirables** les plus fréquents sont : troubles digestifs, éruptions cutanées, bourdonnements d'oreille, vertiges, neuromyopathies, cytopénies, ainsi que la rétinopathie avec une Dyschromatopsies (impose un examen régulier ophtalmologique tous les 6mois) (248).

3.1.5. Autres :

- **Ciclosporine** (Néoral*) : Indiquée dans les formes sévères réfractaires aux autres traitements de fond.
- **Cyclophosphamide** (Endoxan*) : réservé aux manifestations extra-articulaires réfractaires.

3.2. Les Biothérapies : DMARDs biologiques – DMARDsb–

Introduits dans la stratégie thérapeutique de traitement de la PR en 1998, les DMARDs biologiques ont comme principale action de cibler très précisément les composantes immunologiques présentes dans la PR, les cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) ou les cellules de l'inflammation, les lymphocytes T ou B. Ainsi, on dispose aujourd'hui de plusieurs anti-TNF α , anti-IL6, anti CTLA4 et enfin d'anti-lymphocyte B CD20.

A la différence des médicaments «classiques» obtenus par synthèse chimique, les biothérapies sont des substances actives issues de procédés biologiques ou biotechnologiques.

Leur introduction dans la thérapeutique s'effectue généralement lors d'un échappement thérapeutique aux DMARDs. Elles sont alors associées au traitement de fond afin d'avoir un effet synergique.

Ce sont majoritairement des anticorps qui vont bloquer l'évolution de l'inflammation. Par conséquence, ils peuvent réduire les défenses de l'organisme contre les infections, d'où la nécessité d'un bilan préalable avant la mise en route du traitement afin de dépister une éventuelle infection, notamment une tuberculose active ou latente (214).

3.2.1 Les anti-TNF α :

a. Les différentes molécules :

❖ L'infliximab :

C'est un anticorps chimérique anti-TNF alpha IgG1 qui a une forte affinité pour le TNF alpha trimérique ; la posologie utilisée est de **3mg/kg/8sem** en intra veineuse, en association au MTX.

En pratique, en cas d'inefficacité, les perfusions peuvent être rapprochées toutes les 6 semaines, et/ou la posologie peut être augmentée à 5mg/kg.

❖ L'étanercept :

Il limite l'action des récepteurs solubles du TNF et inhibe l'activité du TNF alpha et de la lymphotoxine, bloquant la cascade inflammatoire.

La posologie recommandée est de 25 mg x 2/sem ou de 50 mg x 1/sem, en sous-cutané.

❖ L'adalimumab :

Un anticorps IgG1 monoclonal entièrement humain recombinant qui inhibe de façon spécifique le TNF α , en bloquant l'interaction entre le TNF α et ses récepteurs, et donc la cascade inflammatoire qui en découle.

La posologie recommandée est de 40mg/15j en sous-cutanée, en association au MTX. Il est à utiliser en monothérapie et en cas de diminution de la réponse thérapeutique, la posologie peut être augmentée à 40 mg/sem en sous-cutané.

❖ **Golimumab (Simponi) :**

Ce médicament contient un anticorps monoclonal agissant en bloquant une protéine qui participe aux réactions inflammatoires, le TNF.

La posologie recommandée est de 50mg une fois par mois, à la même date chaque mois, ainsi il doit être administré de manière concomitante avec le MTX.

b. Indications et Efficacité :

❖ **Indications :**

En cas de PR certaine, active ou évolutive sur le plan structural, en échec du MTX.

Une PR exceptionnellement naïve de traitement de fond mais sévère avec destructions précoces, ou en association au MTX (249, 250).

En cas d'impossibilité d'avoir recours au MTX, le léflunomide est une alternative validée (251).

❖ **Efficacité :**

La réponse est obtenue généralement en 2–4 semaines chez certains patients, et donnent généralement lieu à des améliorations importantes et visibles dans les différents paramètres d'activités de la maladie aussi bien clinique que structural dans les 12–24 semaines (250).

c. Surveillance :

Elle doit comprendre :

- Sur le plan clinique : la recherche d'événements indésirables notamment infectieux, qui à leur présence doit faire arrêter momentanément le traitement avec recours à un avis spécialisé est recommandé.
- Sur le plan biologique : un hémogramme et un dosage des transaminases à 1 mois, à 3 mois, puis tous les 3 mois pour l'Étanercept et l'Adalimumab, et lors de chaque perfusion pour l'Infliximab.

d. Contre-indications :

- ✓ Antécédents d'infection grave, récurrente ou évolutives, et de tuberculose non ou mal traitée.
- ✓ Néoplasie ou hémopathie maligne de moins de 5ans.
- ✓ Insuffisance cardiaque congestive.
- ✓ Maladie démyélinisante.
- ✓ Hypersensibilité à la substance active ou l'un de ses excipients.
- ✓ Grossesse et allaitement.

3.2.2. Le Rituximab (MABTHERA) :

Le Rituximab est un Ac thérapeutique ciblant sélectivement les cellules B, sans affecter les cellules souches, les cellules pro-B ou les plasmocytes, qui peuvent donc continuer à exercer normalement leur rôle protecteur (252), ce qui permet de maintenir un taux d'Ig relativement stable et d'éviter la survenue potentielle de certaines infections.

C'est un anticorps monoclonal chimérique spécifique du CD 20, qui est un récepteur situé à la surface du Lymphocyte B. En se liant à ces lymphocytes B, le

Rituximab entraîne leur destruction par la lyse cellulaire induisant ainsi une cytopénie spécifique de cette lignée (253).

❖ **Indications :**

Il est réservé, en association au Méthotrexate, aux adultes chez qui les traitements de fond précédemment prescrits (dont au moins un anti-TNF) n'ont pas réussi à ralentir la progression de la maladie.

Concernant le retraitement, il y a actuellement un débat entre deux attitudes, soit attendre la rechute ou retraiter systématiquement à 6 ou 12 mois. En outre il est recommandé de retraiter après un intervalle de 16 mois maximum.

❖ **Posologie :** Il est recommandé d'administrer 2 perfusions de Rituximab à dose de 1g en IV à 15 jours d'intervalle. Il est administré à l'hôpital, sous forme de solution pour perfusion. Ces perfusions sont précédées de l'administration de 100mg IV de Méthylprednisolone pour diminuer la survenue de réactions aiguës à la perfusion (254).

❖ **Contre-indications :** Infection sévère, immunodéficience sévère, insuffisance cardiaque sévère, hypersensibilité au produit.

3.2.3. Autres traitements biologiques :

a. Les anti-Interleukines (anti-IL1 et Anti-IL6)

a.1 Anti-IL-6 : Le Tocilizumab (ROACTEMRA) et Sarilumab (KEVZARA) :

Ce sont des anticorps monoclonaux humanisés anti-récepteur de l'IL-6 (255, 256).

Le chef de file des anti-IL-6 est le tocilizumab, introduit en 2010 dans le traitement de la PR. Ce fut le premier agent biologique montrant une efficacité statistique supérieure au MTX en monothérapie (98), il est prescrit principalement chez les patients non-répondeurs au MTX ou à d'autres csDMARDs à la dose de 4

mg/kg/mois administrés par voie intraveineuse ou à la dose de 162 mg par semaine par voie sous-cutanée.

En 2017, le sarilumab, un antagoniste du récepteur de l'IL-6, a été approuvé par la FDA chez les patients avec une PR modérée à sévère et non répondeur aux autres DMARDs (257).

Ils sont utilisés, en association au méthotrexate, dans le traitement de la PR active modérée à sévère de l'adulte, en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond (classique ou anti-TNF), et ils peuvent être utilisés seuls dans certains cas.

En raison de leur mécanisme d'action, le Tocilizumab et le Sarilumab (KEVZARA) exposent à un risque d'infection qui peut passer inaperçu. Ainsi que les autres principaux effets indésirables sont une hyperlipidémie, des perforations digestives, une baisse des globules blancs et des atteintes hépatiques (257).

a.2 Anti-IL-1 : L'Anakinra (KINERET) :

Approuvé par la FDA en 2001, l'anakinra est une forme recombinante du récepteur soluble de l'IL-1. Il permet de neutraliser l'activité de l'IL 1 en se liant à son récepteur, permettant ainsi de réduire l'inflammation, mais dont les effets dans la PR semblent moindres que les autres traitements de fond biologiques.

L'anakinra est administré par injection sous-cutanée à la dose de 100 mg/jour, mais sa place reste limitée compte tenu de sa moindre efficacité par rapport aux autres biothérapies. Il est peu utilisé à l'heure actuelle (258).

C'est un traitement de dernier recours en 4ème position dans le traitement de fond de la PR, lorsque le Méthotrexate aux doses maximales est suffisant et que les autres traitements ne conviennent pas.

b. Inhibiteurs des cellules T :

Les cellules T (Treg et Th17) constituent le type cellulaire le plus abondant du synovium dans une PR (30 à 50%). Les inhibiteurs des cellules T font parties d'un groupe de médicaments appelés modulateurs de co-stimulation sélectifs (immunomodulateurs) qui ont été introduits dans le traitement de la PR depuis le début des années 1990s avec comme chef de file : l'abatacept ORENCIA (259).

C'est une protéine de fusion recombinante comprenant le domaine extracellulaire de CTLA-4 (antigène des lymphocytes T cytotoxiques 4 ou CD152) et un fragment de la portion Fc de l'IgG1. L'abatacept cible le signal de co-stimulation CD28 nécessaire à une activation complète des cellules T et bloque ainsi leur activation (260, 261).

Dans la PR, il est prescrit à la dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux ou quatre semaines ou à la dose de 125 mg par semaine par voie sous-cutanée (98).

Il est utilisé, en association au Méthotrexate en cas de réponse insuffisante à un traitement de fond classique ou d'emblée dans les formes sévères et évolutives de la maladie.

En raison d'un risque de réaction allergique, la première injection sous-cutanée doit être réalisée dans une structure de soins adaptée. Comme les agents anti-TNF, cette substance expose à un risque d'infection et nécessite les mêmes mesures de précaution.

Tableau 12 : les différentes biothérapies, leurs cibles et objectifs thérapeutiques.

Biothérapie	Cible	Objectif
Adalimumab	TNF alpha	Bloquer une cytokine pro-inflammatoire
Infliximab		
Golimumab		
Certolizumab(non commercialisé au Maroc)		
Etanercept		
Tocilizumab	Interleukine6	Bloquer les cellules immunitaires
Anakinra	Interleukine1	
Rituximab	Lymphocytes B	
Abatacept (non commercialisé au Maroc)	Lymphocytes T	

3.3. DMARDs synthétiques ciblés – tsDMARDs :

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a connu trois révolutions : la mise sur le marché du Méthotrexate, des biothérapies et celle des anti-JAK.

Comme 20 à 50% des patients ne présentent pas une réponse adéquate aux DMARDs conventionnels ou biologiques, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont vu le jour, avec notamment des DMARDs ciblés comme les inhibiteurs des Janus kinases (JAK) (255).

Le sigle JAK signifie Janus Kinases et regroupent plusieurs enzymes : les JAK 1, 2, 3 et la tyrosine kinase de type 2 (TYK2). Ces enzymes sont retrouvées en grande quantité dans la synoviale inflammatoire. Les JAK sont des molécules cytotoxiques de faible poids moléculaire qui vont se fixer sur leur récepteur transmembranaire. (262) :

- ✓ JAK 1 et 2 agissent sur l'IFN gamma, l'IL-6 ou encore l'IL-21, la différenciation des cellules T et l'inflammation.
- ✓ JAK 1 et 3 agissent sur l'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-21 ou IL-15, la prolifération lymphocytaire et l'homéostasie.

Le premier développé c'est le tofacitinib introduit au marché européen en Septembre 2017, inhibant le JAK3, le JAK1 et dans une moindre mesure le JAK2.

Les Jakinibs approuvés ou en étude clinique sont listés dans l'encadré ci-dessous. On retrouve notamment le baricitinib qui est approuvé par l'agence médicale européenne en Février 2017, et cible les JAK1 et JAK2.

Jakinibs non- sélectifs
➤ Tofacitinib
➤ Baricitinib
➤ Ruxolitinib
➤ Peficitinib
➤ Itacitinib
Jakinibs sélectifs de JAK1
➤ Filgotinib
➤ Upadacitinib
Jakinibs sélectifs de JAK3
➤ Becernotinib
➤ PF-06651600

Ils ont montré une bonne efficacité chez les patients non répondant au méthotrexate ou les patients naïfs, en monothérapie ou en combinaison avec le MTX mais n'est approuvé par la FDA que pour les patients réfractaires au MTX (262-266).

L'avantage premier de ces thérapies est leur faible coût car la synthèse d'inhibiteur est plus simple que la synthèse d'anticorps comme pour les autres DMARDs (267).

Les posologies recommandées varient en fonction de la molécule : 4mg par jour en une prise unique pour le Baricitinib et 10 mg par jour pour le Tofacitinib à répartir en une prise matin et soir.

De plus leur rapidité d'action permet de limiter la prescription des cures de corticoïdes, problème majeur rencontré par le clinicien au quotidien.

Ainsi, les principaux effets indésirables retrouvés suite au traitement par les Jakinibs sont : l'augmentation du risque d'infections opportunistes et sévères, une anémie, une leucopénie, une réactivité augmentée à la tuberculose et des troubles gastro-intestinaux (262).

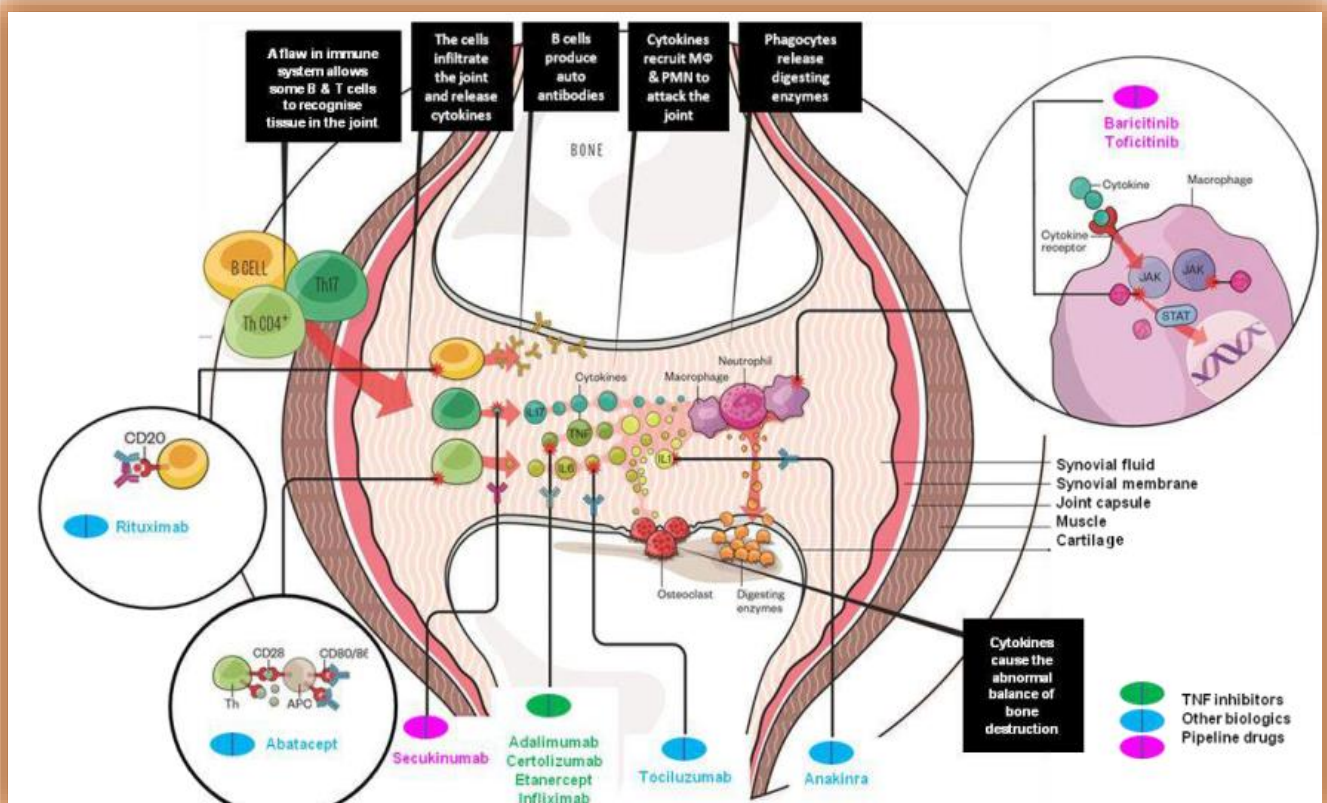


Figure 42 : Les différentes cibles thérapeutiques du TRT de la PR.

4. Traitements non-médicamenteux :

Une approche médico-psychologique doit être proposée à chaque patient.

Des traitements physiques faisant appels aux techniques de rééducation et de réadaptation tels que la kinésithérapie, l'ergothérapie, la podologie et appareillage, en ajoutant la balnéothérapie qui peut être proposée en complément, afin de limiter la survenue des déformations, d'assurer le maintien de la qualité des muscles et de lutter contre l'enraidissement.

Dispositifs médicaux : orthèses, semelles orthopédiques, aides techniques et les aides mécaniques seront utilisées en fonction de l'handicap fonctionnel.

- Traitement chirurgical :
 - ✓ A un stade précoce de la maladie, une synovectomie des articulations touchées est réalisée (268), ce qui va soulager le patient et ralentir la destruction de l'articulation(269).
 - ✓ A un stade avancé où l'articulation est détruite, l'ablation totale de l'articulation et son remplacement par des prothèses (genoux, hanches ...) (270) sont possibles. L'avancée de cette technique a permis de réduire de façon considérable le handicap dans la polyarthrite rhumatoïde
- Autres interventions : notamment diététiques, rééducation thérapeutique et l'ergothérapie (271–273).

5. Stratégie de traitement à entreprendre dans le cas d'une PR :

5.1. le « treat to target » :

Comme nous venons de le voir, l'arsenal thérapeutique dans la PR est assez large et plusieurs stratégies peuvent être envisagées en fonction du diagnostic effectué par le spécialiste, des contre-indications liées au patient et par la suite de l'efficacité des thérapies entreprises.

La prise en charge thérapeutique de la PR vise en premier lieu à supprimer la synovite et l'inflammation systémique pour ralentir les destructions articulaires. On

parle actuellement de la stratégie Treat to Target (T2T), utilisée dans le domaine de la rhumatologie dont le principe est « d'atteindre un objectif optimal prédéfini ».

Dans la PR, cet objectif optimal est de tendre vers la rémission ou au moins une diminution de l'activité de la pathologie ce qui nécessite un suivi étroit des patients traités (274, 275).

Le suivi des patients, et l'évaluation de cette cible repose sur les paramètres qui évaluent l'activité de la maladie à savoir le DAS, le CDAI, le SDAI, ou encore l'index pour une évaluation routinière des patients (RAPID3) (276).

Outre les scores d'activité, les dernières recommandations de l'ACR et l'EULAR conseillent d'utiliser des analyses en imagerie (IRM ou échographie) pour suivre la progression de la pathologie et de prendre en considération les comorbidités associées (277-279).

5.2. Notion de fenêtre thérapeutique :

Introduite dans les années 1990s, la « fenêtre d'opportunité thérapeutique » dans la PR (280, 281) correspond à une période précoce, comprise entre les premiers symptômes et les 3 à 6 premiers mois (phase de PR précoce) à l'intérieur de laquelle la pathologie est apparemment plus sensible aux traitements (282,283). Cette notion doit être prise en compte dans la stratégie du Treat to Target (T2T).

En effet, plus la stratégie thérapeutique débute tôt dans la PR, plus les chances d'aboutir à une rémission ou une diminution de l'activité de la PR augmente. Ainsi L'étude de Lard et al. (284) a mis en évidence l'efficacité clinique et structurale à deux ans de l'introduction précoce d'un traitement de fond classique (DMARD) (285-287).

XI. Recommandations :

1. Les recommandations EULAR 2016 (229) :

a. Les principes généraux :

Le traitement des patients atteints de PR doit viser les meilleurs soins et doit être basé sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue.

Les décisions de traitement sont basées sur l'activité de la maladie et d'autres facteurs liés au patient, tels que la progression des dommages structuraux, les comorbidités et la sécurité.

Les rhumatologues sont les spécialistes qui devraient principalement prendre soin des patients atteints de la PR.

La PR engendre des coûts individuels, médicaux et sociaux élevés, qui devraient tous être considérés dans leur gestion par le rhumatologue traitant.

b. Les recommandations :

Le traitement par DMARD doit être commencé dès que le diagnostic de la PR est confirmé.

Le traitement devrait viser à atteindre une cible de rémission soutenue ou une faible activité de la maladie chez tous les patients.

La surveillance devrait être fréquente dans les maladies actives (tous les 1 à 3 mois) ; s'il n'y a pas d'amélioration d'au plus 3 mois après le début du traitement ou la cible n'a pas été atteinte avant 6 mois, la thérapie doit être ajustée.

Le MTX doit faire partie de la première ligne de la stratégie de traitement.

Chez les patients présentant une contre-indication au MTX (ou intolérance précoce), le léflunomide ou la sulfasalazine doivent être considérées comme faisant partie de la première stratégie de traitement.

Les glucocorticoïdes à court terme doivent être pris en compte lors de l'initiation ou de la modification csDMARD, dans les différents schémas posologiques et les différentes voies d'administration, mais ils devraient être réduits aussi rapidement que possible.

En absence de facteurs de mauvais pronostic, d'autres DMARDs devraient être pris en considération.

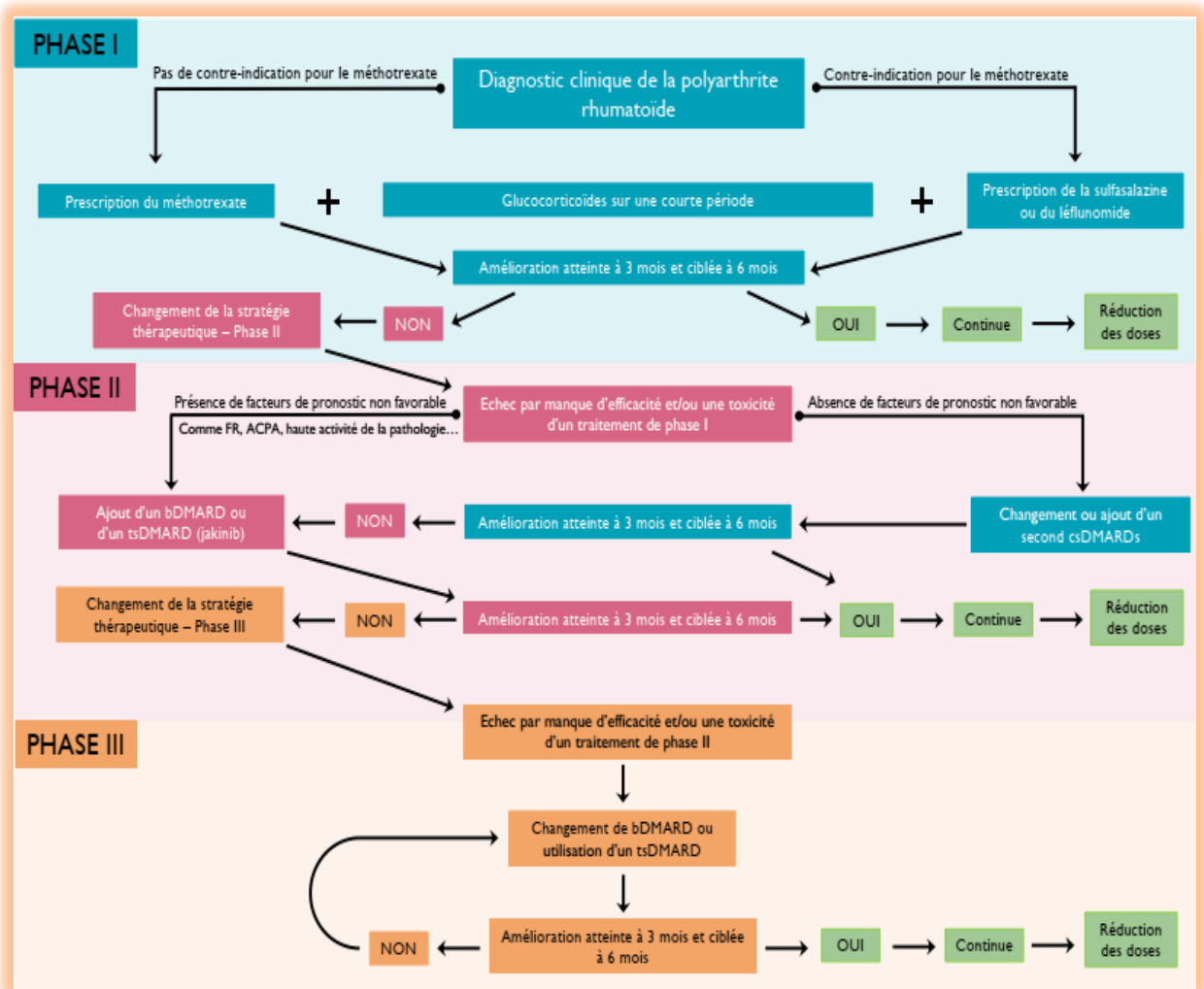
Si la cible de traitement n'est pas atteinte avec la première stratégie DMARDs, et en présence de facteurs de mauvais pronostic, l'ajout d'un bDMARD ou d'une thérapie ciblée devrait être considéré ; la pratique actuelle serait de commencer une bDMARD.

Les bDMARD et la thérapie ciblée doivent être combinés avec un DMARDs; et chez les patients qui ne peuvent pas prendre ces derniers comme co- médication, les inhibiteurs de la voie de l'IL-6 et la thérapie ciblée peuvent avoir quelques avantages par rapport à d'autres bDMARD.

Si un bDMARD ou une thérapie ciblée a échoué, un traitement avec un autre bDMARD ou une autre thérapie ciblée devrait être rajoutée ; et si l'anti-TNF a échoué, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un agent d'une mode d'action différente.

Si un patient est en rémission persistante après avoir réduit la dose de glucocorticoïdes, on peut envisager de réduire aussi la posologie des bDMARD, surtout si ce traitement est combiné avec un DMARDs.

Si un patient est en rémission persistante, la réduction de la posologie de DMARDs pourrait être prise en considération.



La Figure 43 : Présente les recommandations faites par l'EULAR pour la stratégie du T2T de la PR.

2. Les recommandations 2014 de la société marocaine de rhumatologie (SMR) (288) :

Les recommandations sont composées de 3 principes généraux et de 14 recommandations. Elles sont synthétisées sous la forme d'un algorithme.

a. Principes généraux :

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

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

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

b. Recommandations :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le Tofacitinib peut être utilisé après échec par un bDMARDs.

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

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

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

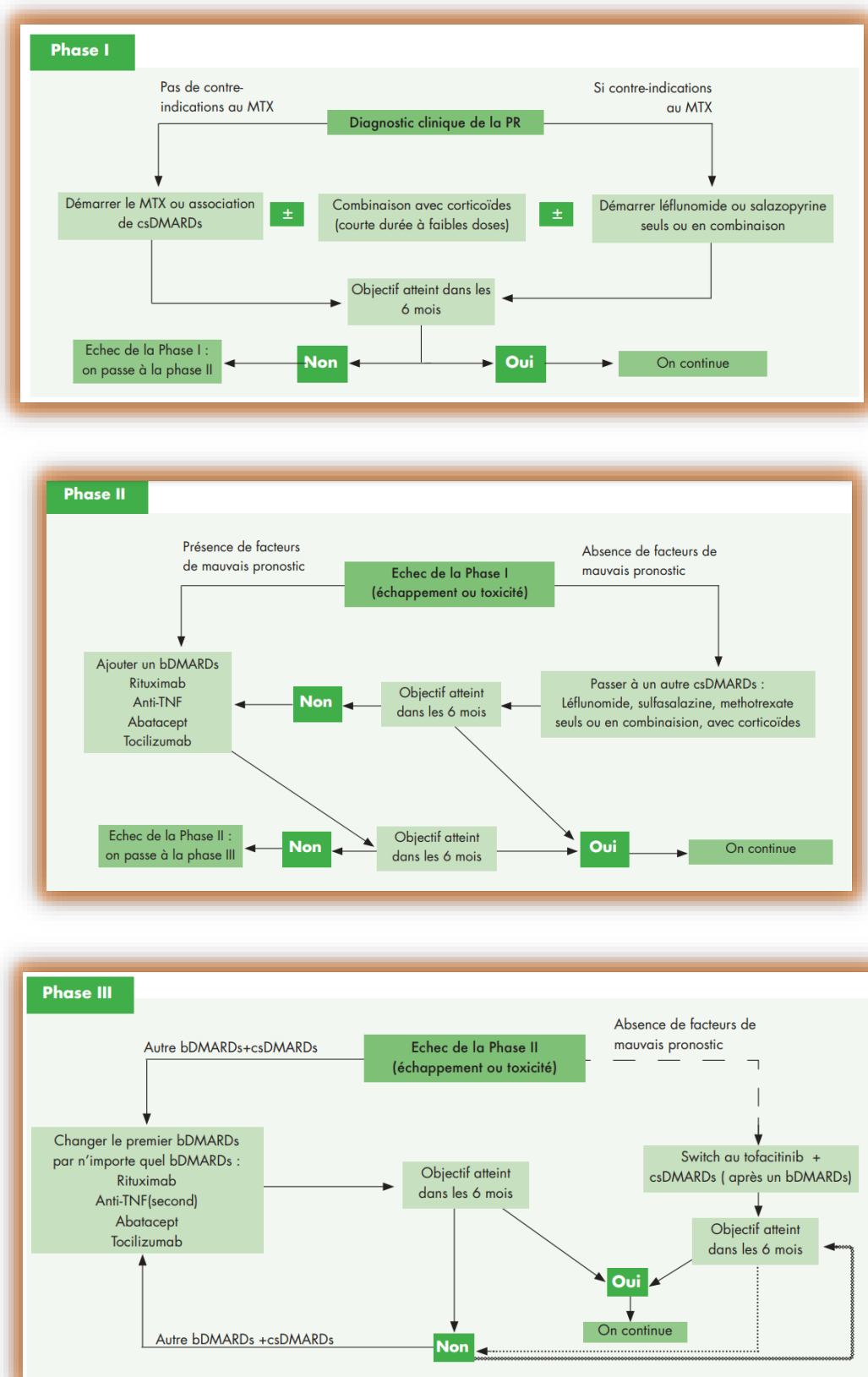


Figure 44 : Algorithme résumant les recommandations 2014 de la SMR pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

3. Evaluation de la réponse thérapeutique

3.1. Critères de l'American College of Rheumatology: réponse ACR 20 %, 50 % et 70 % :

Pour qu'un patient ait une réponse thérapeutique selon l'ACR, il est nécessaire qu'il ait au minimum :

≥20 % d'amélioration du NAD.

≥20 % d'amélioration du nombre de synovites.

≥20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :

- Evaluation de la douleur par le patient ;
- Evaluation globale par le patient ;
- Evaluation globale par le praticien ;
- Auto questionnaire évaluant le statut fonctionnel ;
- Marqueur biologique de l'inflammation.

Les critères de réponse ACR 20 % sont les plus utilisés mais on évalue également la réponse à 50 %, à 70 %, voire à 90 % avec respectivement 50 %, 70 % et 90 % d'amélioration dans les différents items.

Les critères ACR sont les plus utilisés comme critère principal dans les études cliniques mais sont très difficilement utilisables en pratique courante. Et ils ont l'inconvénient de ne pas pouvoir évaluer le statut de l'activité de la PR à un moment donné que ce soit la forte activité, la faible activité ou la rémission.

3.2. Critères de réponse de l'EULAR

Ils sont basés sur l'amélioration du DAS ou du DAS28 en fonction de la variation de l'activité et du statut final des scores DAS ou DAS28. Le patient peut être classé comme bon répondeur, répondeur modéré ou non-répondeur (289-291) (Voir Tableau 13).

DAS À J0	DAS 28 À J0	AMÉLIORATION DU DAS PAR RAPPORT À J0		
		>1,2	>0,6 & <1,2	≤0,6
≤2,4	≤3,2	Bon répondeur		
>2,4 & ≤3,7	>3,2 & ≤5,1		Répondeur modéré	
>3,7	>5,1			Non répondeur

Tableau 13 : Critères de réponse thérapeutiques de l'EULAR.

XII. Echec de traitement et rémission :

1. Echec du traitement :

Le clinicien pourra évoquer une situation d'échec thérapeutique à l'aide du DAS en présence des critères suivants :

- Une absence de réponse primaire après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé, en fonction des critères de réponse de l'EULAR (European League Against Rheumatism).
- Une réponse modérée après une période de 12 à 24 semaines selon le traitement de fond utilisé, en fonction des critères de réponse de l'EULAR, mais avec persistance de symptômes tels que raideur matinale, douleur, atteinte des pieds et chevilles, ainsi que des manifestations extra-articulaires telles que vascularite, neuropathie, atteinte cardiopulmonaire, etc.
- Un échappement thérapeutique après une réponse clinique initiale, défini par une aggravation persistante des paramètres d'activité lors de deux consultations espacées de 1 à 3 mois.
- L'impossibilité de réduire une corticothérapie associée à une posologie acceptable quant au rapport bénéfice-risque individuel.

Une réévaluation thérapeutique doit être envisagée par le médecin, en cas de progression des lésions existantes ou la survenue de nouvelles lésions sur les clichés radiographiques.

Le clinicien devra également tenir compte de la survenue d'effets indésirables, du profil du patient et des contre-indications éventuelles (insuffisance rénale, grossesse. . .).

2. Rémission :

L'objectif de toutes les stratégies thérapeutiques mises en place dans la PR est d'obtenir la rémission.

Une fois la rémission obtenue il est envisageable de diminuer progressivement l'arsenal thérapeutique (292).

Ainsi en respectant les grands principes du tight control et du treat to target il est possible aujourd'hui de diminuer les doses ou espacer l'administration du traitement de fond et cela sans risque de progression structurale.

Cette décroissance a plusieurs objectifs : limiter les effets indésirables dose dépendants des traitements de fond (et notamment le risque infectieux sous biothérapie), répondre à une demande croissante de la part des patients, réaliser des économies de santé...

Les recommandations EULAR 2017 et celles de la SFR Société française de rhumatologie précisent que dans les cas de rémission prolongée et après arrêt complet des corticoïdes une décroissance des bDMARD peut être proposée (293, 294). Toute décroissance devra être associée à un contrôle de l'activité de la maladie.

a. Selon le collège américain de rhumatologie (ACR)

Un patient est en rémission clinique complète lorsqu'il satisfait à au moins 5 des 6 critères souvent, pendant au moins 2 mois consécutifs (295) :

- ✓ Dérouillage matinal ≤ 15 mn ;
- ✓ Absence de fatigue ;
- ✓ Absence de douleur articulaire à l'interrogatoire ;
- ✓ Absence de douleur articulaire à la mobilisation ;
- ✓ Absence de synovite ou de ténosynovite ;
- ✓ VS < 30 mm chez les femmes et < 20 mm chez les hommes à la 1^{re} heure.

Ces critères ont ensuite été modifiés pour définir les critères révisés de rémission selon l'ACR qui sont souvent utilisés dans les essais thérapeutiques (296).

La fatigue n'a pas été retenue, car elle peut être due à beaucoup d'autres causes.

Un patient est considéré comme étant en rémission s'il remplit 4 des 5 critères révisés.

b. Selon les critères européens de l'EULAR :

Un patient est en rémission quand le DAS28 est inférieur à 2,6 ou DAS inférieur à 1,6 (291) ou par un SDAI inférieur ou égal à 3,3 ou un CDAI inférieur ou égal à 2,8 (297, 298).

c. Nouveaux critères ACR/ EULAR 2011 :

Récemment l'ACR, EULAR et OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Initiative) ont établi de nouveaux Critères ACR/ EULAR 2011 pour définir la rémission dans la PR (214, 299). Ils comportent :

- ✓ Nombre d'articulation douloureuse ≤ 1 .
- ✓ Nombre d'articulation gonflée ≤ 1 .
- ✓ C réactive protéine ≤ 1 mg/dl.
- ✓ Une évaluation globale du patient ≤ 1 .
- ✓ Ou un SDAI $\leq 3,3$.

Ces nouveaux critères présentent aussi quelques limites. Ils ne prennent pas en considération la fatigue, la vitesse de sédimentation et l'imagerie qui est un outil important permettant de déceler une activité infra-clinique.

En pratique quotidienne, le principe de tendre vers la rémission est désormais acquis (295). En France comme en Europe, il est recommandé de recourir au DAS/DAS 28 ou au SDAI/CDAI (214). En réalité, cet objectif est assez rarement

atteint, notamment dans les PR évoluant depuis plusieurs années, d'où l'élaboration du concept de bas niveau d'activité ou de rémission partielle ou de niveau minimum d'activité tolérable.

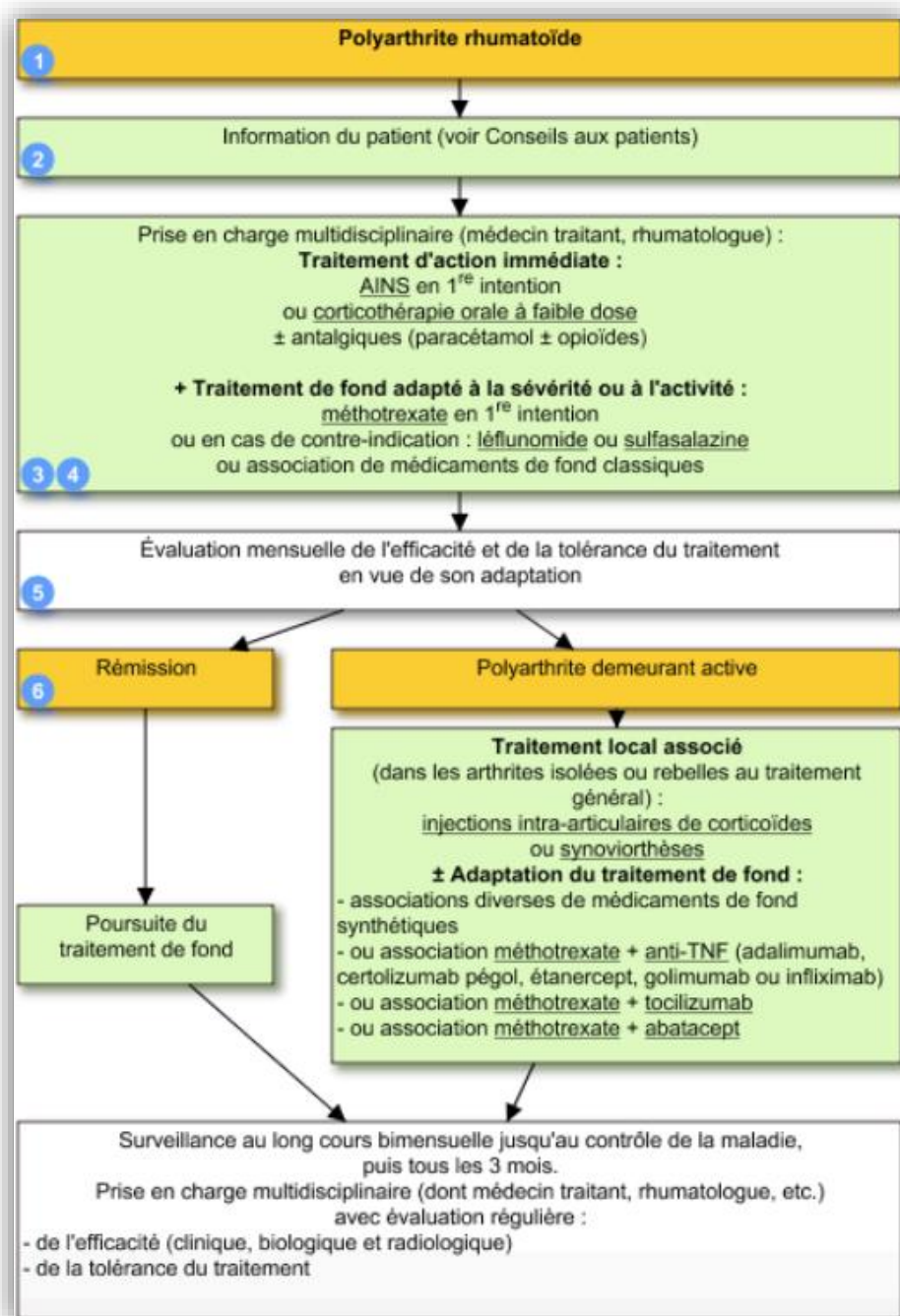


Figure 45 : Arbre décisionnel pour la prise en charge de PR (source Vidal Recos mise à jour 2018).

d. Niveau minimum D'activité tolérable :

Plus récemment, le concept de bas niveau d'activité ou de rémission partielle ou de niveau minimum d'activité tolérable dans la PR a été développé par l'OMERACT (300). Cet état situé entre l'activité élevée et la rémission était alors défini par l'absence de toute articulation gonflée ou douloureuse, une VS inférieure ou égale à 10 mm à la première heure, un DAS28 $\leq 2,85$ ou si cinq des sept critères d'ACR ont atteint un niveau suffisamment bas. Ainsi, l'objectif ultime du traitement de la PR pourrait se résumer à la disparition de toute synovite quelle que soit la méthode d'évaluation.

XIII. TRT de PR et les atteintes extra articulaires :

Vue la fréquence élevée des atteintes renaux au cours de la PR ,l'ajustement de doses des differents traitements est nessecaires pour une prise en charge personnalisée en fonction de la clairance renale (301) (Tableau 14).

Tableau 14 : Ajustement du TRT de la polyarthrite rhumatoïde selon la clairance rénale.

Medication	Dosing Adjustments
NSAIDs	CrCl 30–59 mL/min: use with caution. Evaluate risks vs benefits of use CrCl ≤30 mL/min: contraindicated In hemodialysis: avoid use. Evaluate risks vs benefits of use
Methotrexate	CrCl >50 mL/min: no adjustments in dosing needed CrCl 31–50 mL/min: reduce dose by 50% CrCl ≤30 mL/min: contraindicated In hemodialysis or peritoneal dialysis: contraindicated
Leflunomide	CrCl<60 mL/min: no adjustments in dosing needed In hemodialysis or peritoneal dialysis: no adjustments in dosing needed
Sulfasalazine	CrCl<60 mL/min: no adjustments in dosing needed In hemodialysis or peritoneal dialysis: no adjustments in dosing needed
Hydroxychloroquine	CrCl<60 mL/min: no adjustments in dosing needed In hemodialysis or peritoneal dialysis: no adjustments in dosing needed
Tofacitinib	CrCl>50 mL/min: no adjustments in dosing needed CrCl ≤50 mL/min: decrease dose to 5 mg once a day In hemodialysis or peritoneal dialysis: decrease dose to 5 mg once a day. No supplement necessary
TNF inhibitors (91–150 kDa)	No adjustments in dosing needed
Rituximab (144kDa)	No adjustments in dosing needed
Abatacept (92 kDa)	No adjustments in dosing needed
Tocilizumab (148 kDa)	No adjustments in dosing needed
Sarilumab (144 kDa)	No adjustments in dosing needed

La gestion des MEA nécessite une identification précoce de ces manifestations et la mise en place d'un traitement ciblé en fonction de leur gravité.

Au cours des manifestations extra-articulaires sévères, comme la vascularite systémique avec ou sans complications oculaires graves, ou la neuropathie

périphérique associée à une vascularite, le traitement par **cyclophosphamide et corticostéroïdes à forte dose** sont recommandées selon les mêmes principes pour lesquels ils sont prescrites pour la vascularite systémique primitive des petits vaisseaux.

Un tel traitement doit également être envisagé pour l'atteinte pulmonaire inflammatoire avec une aggravation rapide (302). Cependant il n'y a pas de consensus sur le rôle des **inhibiteurs du TNF** dans le traitement de cette atteinte. Il y a eu des rapports concernant l'excellente réponse chez les patients réfractaires (303). Une aggravation de la maladie pulmonaire interstitielle après un traitement avec des inhibiteurs du TNF a également été rapportée (304). Certains modèles expérimentaux suggèrent que le TNF pourrait jouer un rôle dans la prévention de la fibrose pulmonaire (305).

Des données limitées suggèrent que le traitement par le **chlorambucil, ou le cyclophosphamide (306) ou l'inhibiteur du TNF (307)** peut améliorer les résultats chez les patients atteints d'amylose systémique et d'atteinte grave des organes.

Tableau 15 : Les différents protocoles thérapeutiques proposés selon la localisation de chaque atteinte (115).

Tissus ou organe atteints	Manifestations extra-articulaire	Traitement
Cœur	Péricardite	Glucocorticoïde (GC), pericardiocentèse
	Myocardite ou endocardite	(GC)
Poumon	Pneumonie	(GC), cyclophosphamide, mycophenolate, azathioprine
	Pleurésie	(GC), thoracocentèse
Peau	Nodule rhumatoïde	(GC) local, aucun traitement
	Vascularite cutanée	GC, méthotrexate, colchicine, dapsone, Rituximab
	Dermatose neutrophilique	GC dermique, dapsone, hydroxychloroquine, anti-TNF
Gastro-intestinal	Amylose secondaire	GC), cyclophosphamide, mycophenolate, anti-TNF
	Vascularite intestinale	
Système nerveux	Mono névrites multiples	(GC), cyclophosphamide
	Neuropathie sensorielle périphérique	
	Vascularite du système nerveux central	
Œil	Sclerite/épisclérite	GC locale, cyclosporine, méthotrexate, anti-TNF, Rituximab
	Vascularite rétinienne	GC, cyclophosphamide
Rein	Amylose secondaire	GC, cyclophosphamide, mycophenolate, anti-TNF, hémodialyse
	Glomérulonéphrite	
	Néphropathie interstitielle	

Matériels et méthodes

I. Type d'étude

Dans ce travail, nous rapportons de manière rétrospective notre expérience en matière de prise en charge de la maladie de Polyarthrite rhumatoïde chez 10 personnes ayant été hospitalisées au Service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès durant la période s'étalant entre 2008 et 2019.

Aussi, la finalité de cette étude est de montrer les aspects épidémiologiques et sémiologiques de Polyarthrite rhumatoïde, ainsi que les différentes modalités thérapeutiques et évolutives de cette maladie.

II. Patient et méthode

1. Critères d'inclusion

Une série de patients a été analysée. Tous les dossiers ont été explorés et seuls ceux répondant aux critères diagnostiques ACR 1987 ou ACR/EULAR 2010 ont été retenus.

Les patients inclus ont été réévalués en consultation dans le cadre habituel de leur suivi.

2. Critères d'exclusion :

Il a été exclu de l'étude :

- ❖ Les dossiers avec des données insuffisantes.
- ❖ Les malades qui ne répondent pas aux critères diagnostiques ACR 1987 et/ou ACR/EULAR 2010.

3. Recueil des données :

Nous avons rempli une fiche d'exploitation à partir des dossiers des malades sélectionnés et archivés à l'hôpital HMMI.

La fiche d'exploitation comprend :

- ❖ **Les données sociodémographiques** : âge, sexe, origine.
- ❖ **Les antécédents personnels** (HTA, diabète, dyslipidémie, cardiopathie, tabac, infection virale ou dentaire, prise médicamenteuse ou autres, ...), et **familiaux** (Maladies auto-immunes, cas similaires...) ;
- ❖ **Les données cliniques** : générales (fièvre, AEG, ADP, ...), cutanées (Nodules rhumatoïdes, érythème vermillon...), articulaires (Déformations des doigts, pied ...), péri-articulaires (Ténosynovites, Bursites...), la présence ou l'absence des signes extra-articulaires, ...etc.
- ❖ **Les données paracliniques** :
 - a. Biologique :
 - ↷ Hémogramme,
 - ↷ Bilan d'inflammation : VS, CRP,
 - ↷ Fonction rénale : urée, créatininémie,
 - ↷ Bilan lipidique : CT, HDL-CT, LDL-CT, triglycéride
 - ↷ Analyse du liquide articulaire
 - b. Bilan immunologique : Facteur rhumatoïde, Ac anti-CCP, Ac antinucléaires,
 - c. Bilan radiologique : radiographie standard des articulations atteintes, échographie articulaire, TDM....
- ❖ **Données d'évaluation** : caractéristiques de PR
 - ❖ Délai d'évolution
 - ❖ L'analyse de l'activité de la maladie en se basant sur le DAS28 (Annexe 4), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI),
 - ❖ L'analyse du retentissement de la maladie en se basant sur l'indice fonctionnel HAQ (Health Assessment) Questionnaire) (Annexe 5).

❖ Facteurs pronostiques

- ❖ **Modalités thérapeutiques** : Nous avons analysé les différents traitements, de fond et symptomatiques, employés dans la prise en charge de nos patients, ainsi que le mode d'administration, l'efficacité et l'évolution sous traitement.

III. Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées sur un tableau Excel.

IV. Aspects éthiques

Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et paracliniques a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

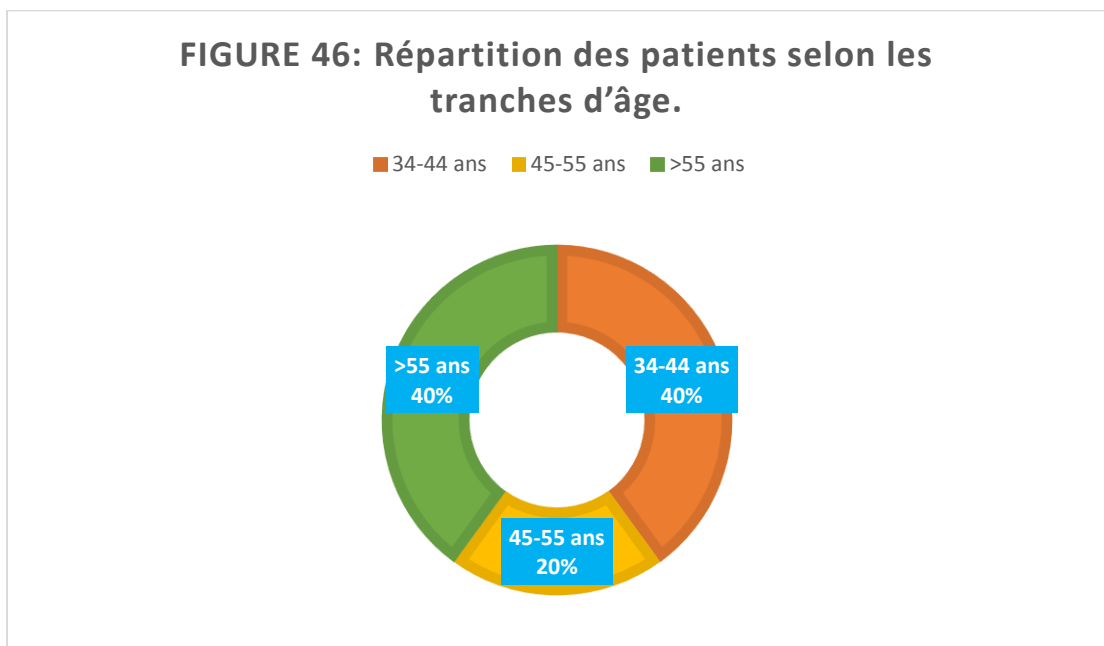
Résultats

I. Données démographiques

1. Age :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était 51 ans, avec des extrêmes allant de 34 et 68 ans.

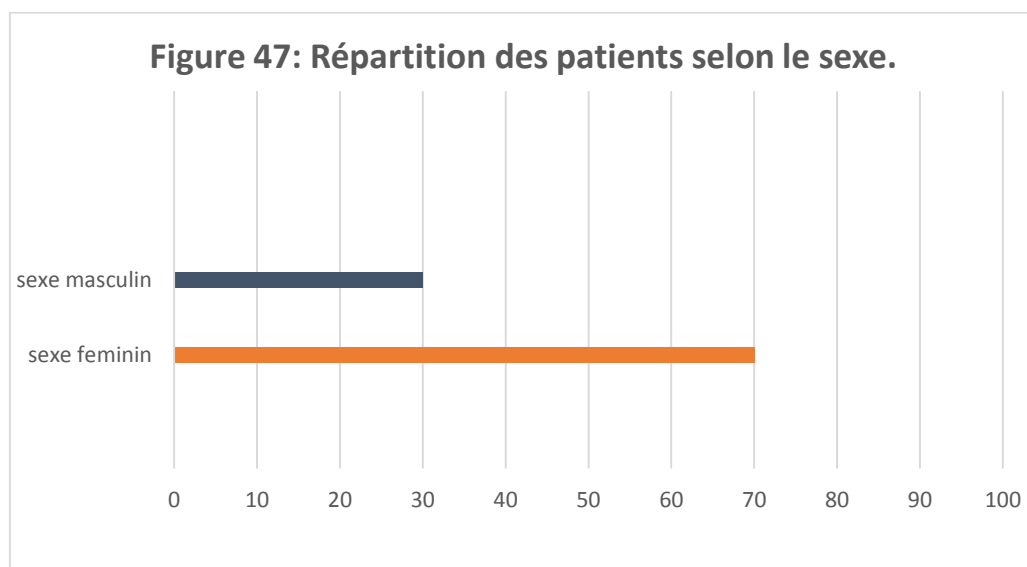
La répartition des patients selon les tranches d'âge a montré une fréquence estimée à 40% chez les adultes âgés entre 34 et 44 ans, à 20% entre 45 et 55 ans et à 40% chez les patients d'âge supérieur à 55 ans (**Figure 46**).



2. Sexe :

Dans la population étudiée, 70 % des malades étaient de sexe féminin (**Figure 47**).

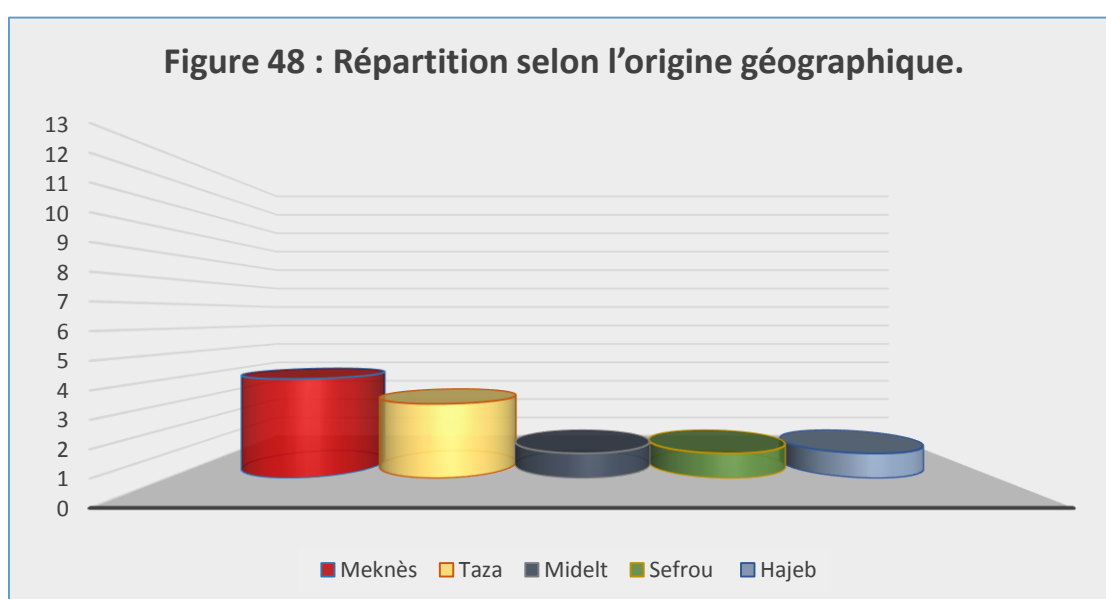
Le sexe ratio F/H était de 2.33 (7 femmes /3 hommes).



3. Origine géographique :

On note 4 patients de la province de Meknès, 3 patients de la province de Taza, un patient, respectivement, de Séfrou, Midelt, et Hajeb (**Tableau16**).

Origine géographique	Nombre	Tableau16 : Répartition selon l'origine géographique
Meknès	4	
Taza	3	
Hajeb	1	
Séfrou	1	
Midelt	1	



4. Niveau socio-économique :

Le niveau socioéconomique de nos patients est comme suit :

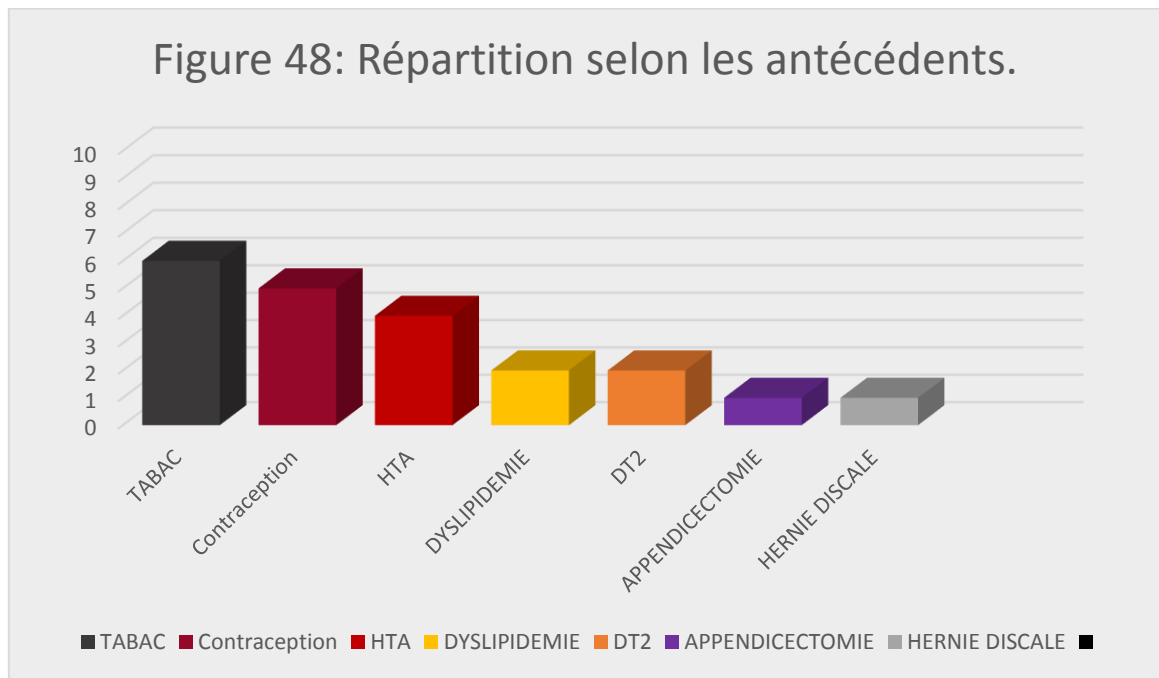
- ↻ Un niveau moyen chez 6 patients.
- ↻ Un niveau bas chez 3 cas.
- ↻ Et un patient d'un niveau élevé.

II. Données cliniques :

A. Antécédents :

Les antécédents de notre population d'étude étaient comme suit : 6 (60%) ayant comme ATCD une notion de tabagisme actif ou passif, 5 (50%) ayant la notion de prise de contraceptifs oraux, 4 patients (40 %) ayant une HTA, 2 (20%) ayant respectivement un diabète type 2 et une dyslipidémie (**tableau 17**/Figure 4) :

Types d'ATCD	Nb de patient	Tableau 17 : La répartition selon les antécédents.
Tabagisme actif/passif	6	
Contraceptifs oraux	5	
HTA	4	
Dyslipidémie	2	
Diabète type 2	2	
Appendicectomie	2	
Pharyngite chronique	1	
Hernie discale opérée	1	



B. Manifestations cliniques :

1. Atteinte articulaire :

a. Topographie de l'atteinte articulaire :

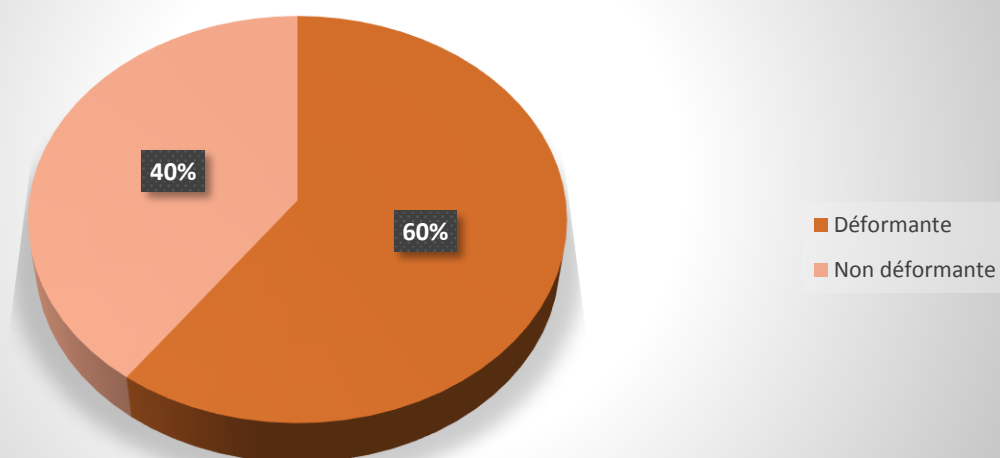
Le mode de début chez 90 % des malades (n=9) était une polyarthrite chronique et bilatérale, touchant les petites, moyennes et grandes articulations, dont 2 patients (20%) ont présenté un épanchement articulaire du genou.

Une mono-arthrite du genou était un mode de révélation chez un malade (10%).

b. Etude des déformations articulaires :

Dans notre étude, 60 % (n=6) des patients recrutés avaient une PR déformante au moment de leur prise en charge (**Figure 49**).

Figure 49: Répartition des malades selon les déformation.



Les différentes déformations constatées chez nos patients figurent sur le tableau suivant (Tableau 18).

Types de déformations	Nombre de cas	%de patients
Mains=6		
Coup de vent cubital	3	30%
Doigt en boutonnière	4	40%
Pouce en Z	4	40%
Dos de chameau	2	20%
Doigt en maillet	2	20%
Touche de piano	1	10%
Doigt en col de cygne	2	20%
Pieds=5		
Affaissement de voute plantaire	4	40%
Hallux-valgus	4	40%
Quintus varus	2	20
Valgus de l'arrière pied	3	30%
Subluxation des MTP	2	20%
Tableau 18 : Les différentes déformations constatées chez nos patients.		

2. Atteinte péri-articulaire :

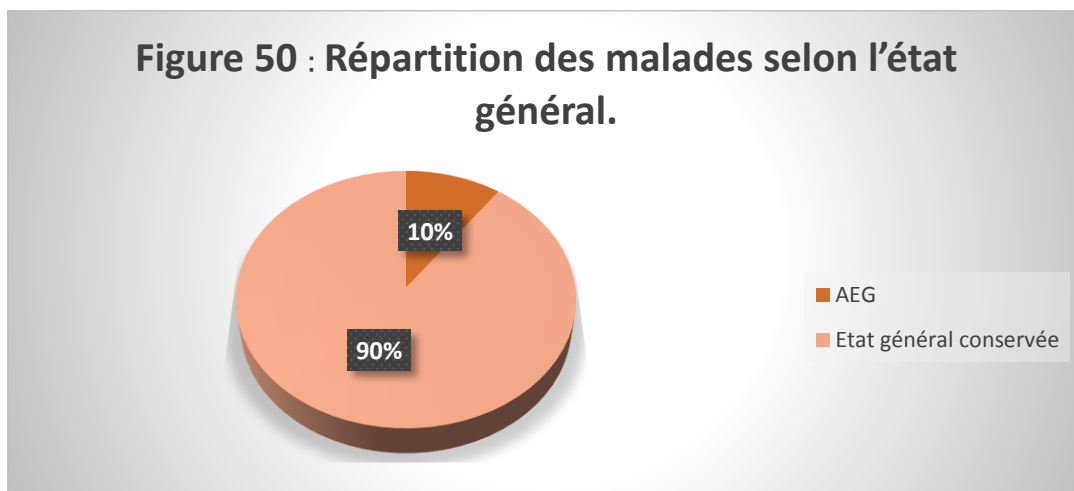
Dans notre étude, 20% de nos patients soit 2 malades ont présenté des ténosynovites localisées respectivement au niveau de : 4 extenseurs ulnaires du carpe, 2 fléchisseurs ulnaires du carpe et 2 tendons cubitiaux postérieurs.

3. Atteintes extra-articulaires :

a. Manifestation générales

Dans notre étude, 90% de nos patients soit 9 malades avaient un état général conservé et seulement 10 % soit un malade avait un état général altéré (Figure 50).

20% de patients (n=2) ont présenté une fébricule.



Les manifestations extra-articulaires étaient présentes chez 6 malades soit 60 %. Elles sont détaillées ci-dessous.

b. Atteinte pleuropulmonaire :

L'atteinte pleuropulmonaire, était la manifestation clinique dominante observée chez 40% (n=4), correspondait à une dyspnée chez 40 % (n=4) des patients, une toux chronique présente chez 40% des patients ainsi que 30% (n=3) des cas présentaient une bronchorrhée (Tableau 19) :

Tableau 19 : Les différentes manifestations pulmonaires dans notre série.		
Dyspnée	4	40%
Toux chronique	4	40%
Bronchorrhée	3	30%

c. Atteinte hématologique :

L'atteinte hématologique, notée chez 40% (n=4), correspondait à des ADP axillaires chez 40% (n=4), cervicales et inguinales chez 10% de cas (n=1) respectivement. Une splénomégalie était trouvée chez un seul cas (10%) (Tableau 20).

Tableau 20 : Les différentes manifestations hématologiques dans notre série.		
ADP Axillaire	4	40
ADP Cervicale	1	10%
ADP Inguinale	1	10%
Splénomégalie	1	10%
Vascularite rhumatoïde	0	0%

d. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale, observée chez 30% des patients (n=10), caractérisée par la présence à la BU d'une protéinurie dans 30% (n=3) des cas et d'une hématurie dans 20 % des cas (n=2).

4 patients avaient une HTA et 2 patients avaient un bilan rénal perturbé (Créatinémie moyenne de 18mg/dl) (Tableau 21).

Les manifestations rénales	Nombre de patients	Pourcentage(%)
Protéinurie	3	30%
Hématurie	2	20%
Syndrome néphrotique	1	10%
Créatinémie moyenne	2	20%
Tableau 21 : Types des manifestations rénales chez les patients de notre série.		

e. Atteinte cutanée :

Nous avons objectivé une atteinte cutanée dans 30% (n=3) :

- Une xérose cutanée chez 30% des patients (n=3).
- Un érythème palmaire chez 30% des patients (n=3).
- Un nodule rhumatoïde chez 20% des cas (n=2).
- Un purpura et un phénomène de Raynaud chez 10% des patients (n=1), chacun.

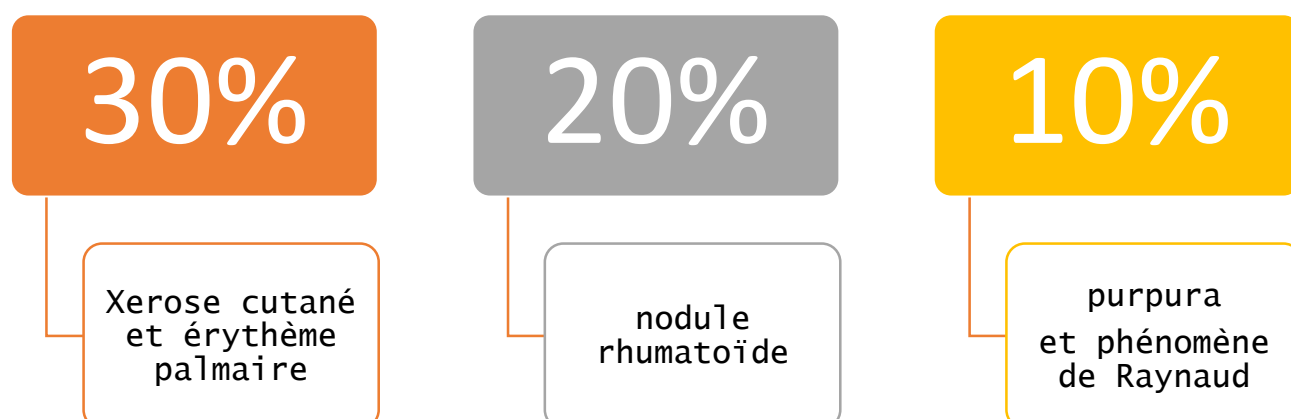


Figure 51 : Les différentes manifestations cutanées dans notre série.

f. Atteinte oculaire :

Nous avons objectivé une atteinte ophtalmologique dans 30% (n=3) des cas, un syndrome de Gougerot Sjögren chez 20% des cas et une sclérite chez un seul patient.

III. Données paracliniques

1. Biologie :

a. Syndrome inflammatoire :

Dans notre étude, 6 cas soit 60% (n=6) présentaient une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) > 30mm et 9 cas soit 90% (n=9) présentaient une CRP > 20mg/l.

La valeur moyenne de la vitesse de sédimentation (VS) chez nos patients était de 46.66mm et celle de la CRP chez nos patients était de 44.77mg/l.

Le **Tableau 22** détaille ces deux paramètres.

Marqueurs biologiques	La valeur moyenne	Les extrêmes
VS > 30mm (N=6)	46.66	[30-60]
CRP > 20 mg/l (N=9)	44.77	[26-80]

b. Bilan hépatique :

Dans notre étude 50 % de patients avaient une PAL et une GGT modérément élevée, avec une valeur moyenne à 65 UI/l pour la GGT et 145 UI /l pour la PAL.

c. Analyse du liquide articulaire :

30 % des cas qui ont présenté un épanchement articulaire, ont bénéficié d'une ponction articulaire revenant stérile. Le **tableau 23** représente les différents résultats cyto bactériologiques observés.

Liquide articulaire	Cas 1	Cas 2	Cas3
Aspect-couleur	Transparent	Citrin	Citrin
Cellularité (leucocytes)	300	2432	3200
PNN	<25%	56%	64%
Culture	Stérile	Stérile	Stérile

2. Etude immunologique :

a. Sérologie rhumatoïde et anti-CCP :

L'étude du facteur rhumatoïde était positive chez 7 patients (70 %).

Les anti-CCP étaient présents chez 6 malades soit 60 % des cas.

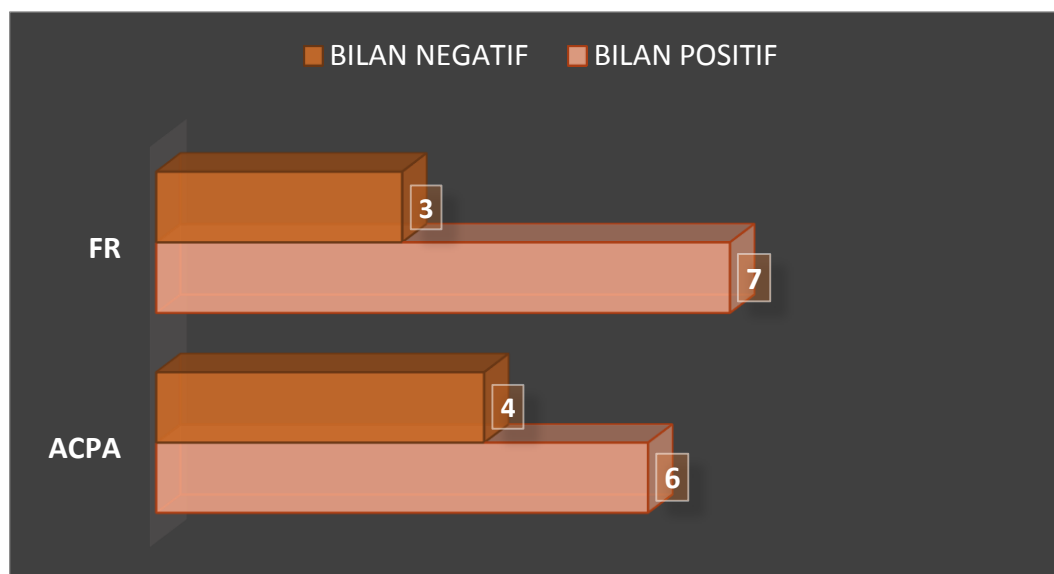


Figure 52 : Répartition des patients selon le bilan immunologique.

b. Autres :

Les anti-SSA et anti-SSB étaient positifs chez 2 patients (soit 20 %) et l'anti nucléaires chez un patient (soit 10%).

3. Etude radiologique :

Parmi 10 malades, 8 cas (80%) avaient une PR érosive sur les radios standards (Figure 53).

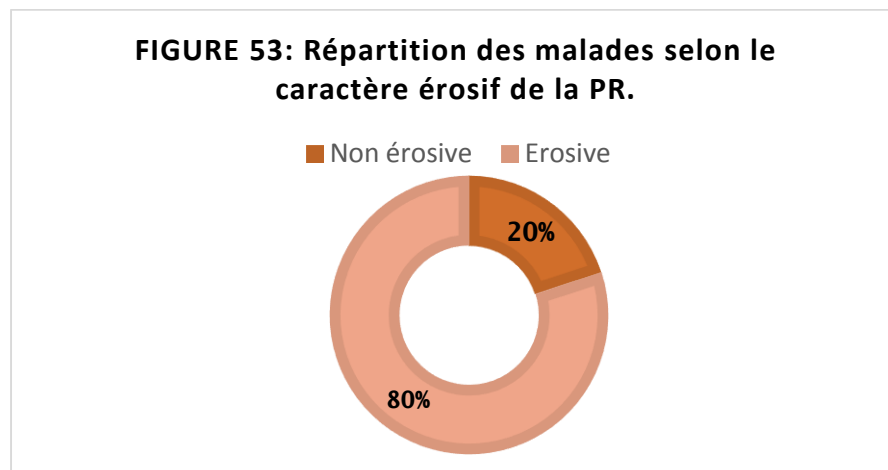


Figure 53 : Répartition des malades selon le caractère érosif de la PR.

Deux échographies articulaires étaient réalisées chez 2 patients (20%), montrant un début de synovite et un épanchement intra articulaire minime.

4. Autres :

Tableau 24 : Les différentes explorations pratiquées chez nos patients.		
Explorations	Nombre	résultats
Radiographie thoracique	10	4 Pneumonies. 2 Bronchectasies. 4 Normales.
TDM TAP	2	1 Pneumopathie interstitielle diffuse. 1 Polyadénopathie sus et sous diaphragmatique d'allure inflammatoire.
Biopsie des ADP	3	1 Inguinale et 2 axillaires normaux.
Biopsie rénale	1	1 Lésion glomérulaire minime.
Biopsie de glandes salivaires	2	Sialadénite lymphocytaire grade 4, et 3 selon Chisholm et Masson.

IV. Caractéristiques de la PR :

1. Critères diagnostiques :

Tous les malades répondaient aux critères ACR 1987 et seulement deux répondaient en plus aux critères ACR/EULAR 2010.

2. La durée d'évolution de la PR :

La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 27.7 mois [4 mois–8 ans]. Sept patients (70 %) avaient une PR de plus de 6 mois d'évolution et 3 patients (30 %) avaient une durée de moins de 6 mois.

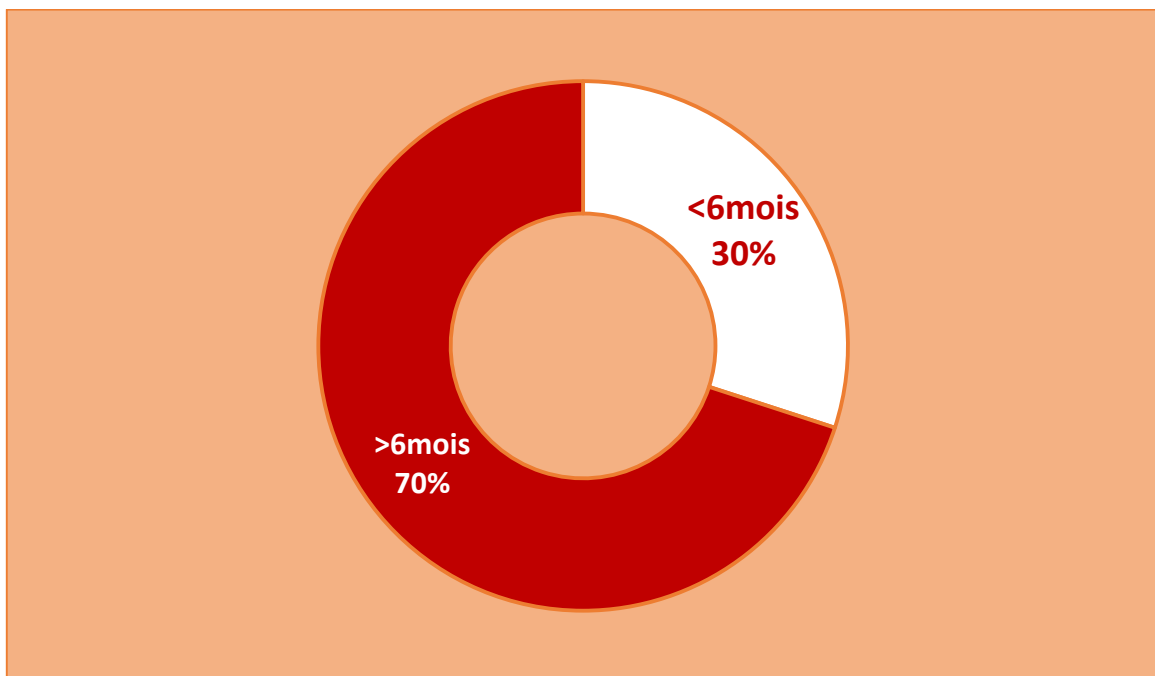


Figure 54 : Répartition des patients selon la durée d'évolution de la PR.

3. Etude de la douleur EVA :

Dans la population étudiée, 60% des malades (n=6) qualifiaient leur douleur comme étant intense, 20% des malades (n=2) qualifiaient leur douleur comme étant modérée et 20 % légère (n=2) (Figure 55).

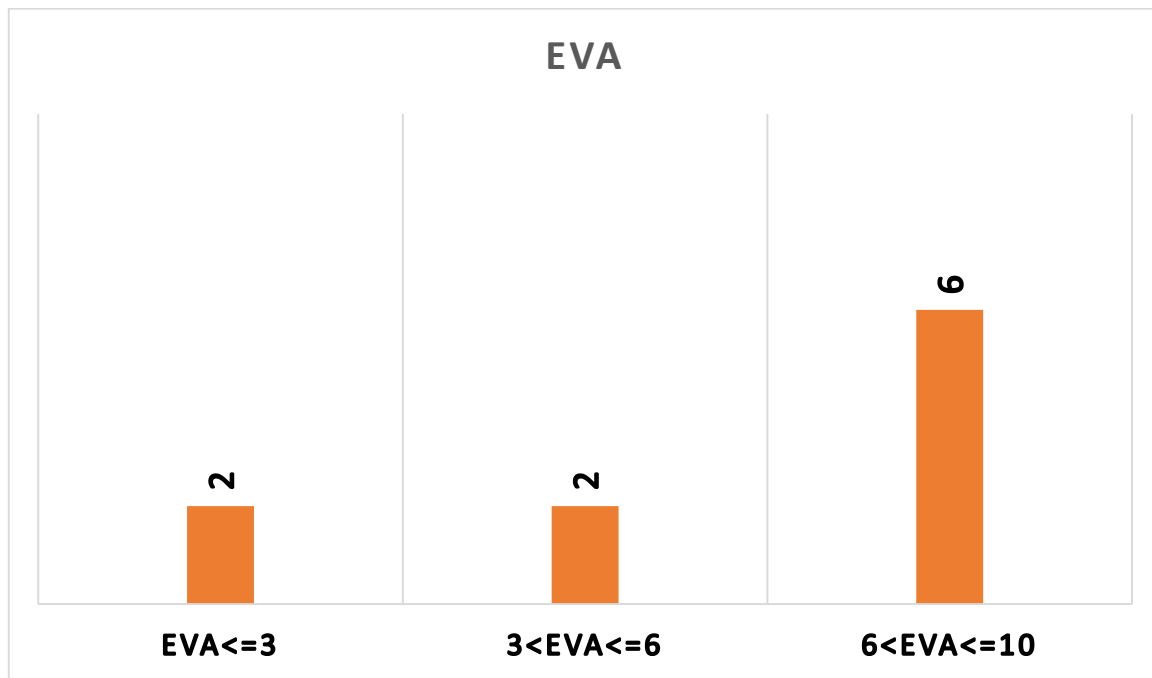


Figure 55 : La perception de la douleur chez les patients par l'échelle visuelle analogique (EVA).

a. Dérouillage matinal et réveils nocturnes :

Au moment du diagnostic, le dérouillage matinal (DM) était supérieur à 30 minutes chez 80 % des cas ($n=8$) et 60 % des malades ($n=6$) avaient des réveils nocturnes multiples (RN).

b. Indice articulaire et indice synovial

Le nombre élevé d'articulations gonflées ($NAG > 3$) était présent chez 7 malades soit 70% avec des extrêmes de [0–10], et le nombre élevé d'articulations douloureuses ($NAD > 3$) chez 8 patients soit 80 % avec des extrêmes [2–16].

c. Score DAS28 :

Au moment du diagnostic, l'étude de DAS 28 a montré que 5 patients (50%) souffraient d'une PR de forte activité ($DAS28 > 5,1$), tandis que 3 patients (30%) avaient un niveau d'activité modéré ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) et seulement 2 patients (20%) avaient une PR de faible activité ($DAS28 \leq 3,2$) (Figure 56).

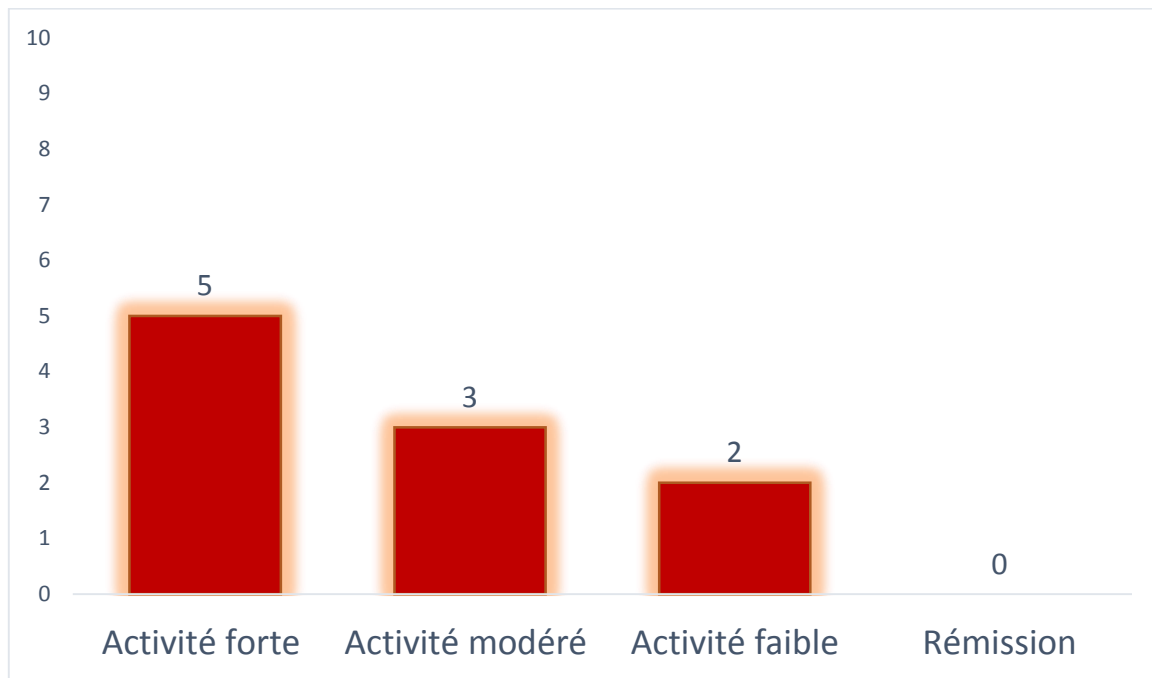


Figure 56 : Répartition des patients selon L'activité de PR évaluée par DAS28.

d. Evaluation du retentissement fonctionnel par l'indice HAQ :

Vu la nature rétrospective de l'étude, nous disposons des données de seulement 3 patients chez qui l'indice HAQ a été calculé. Il était supérieur à 0,5 chez tous ces patients, avec des extrêmes allant de 1 à 3.

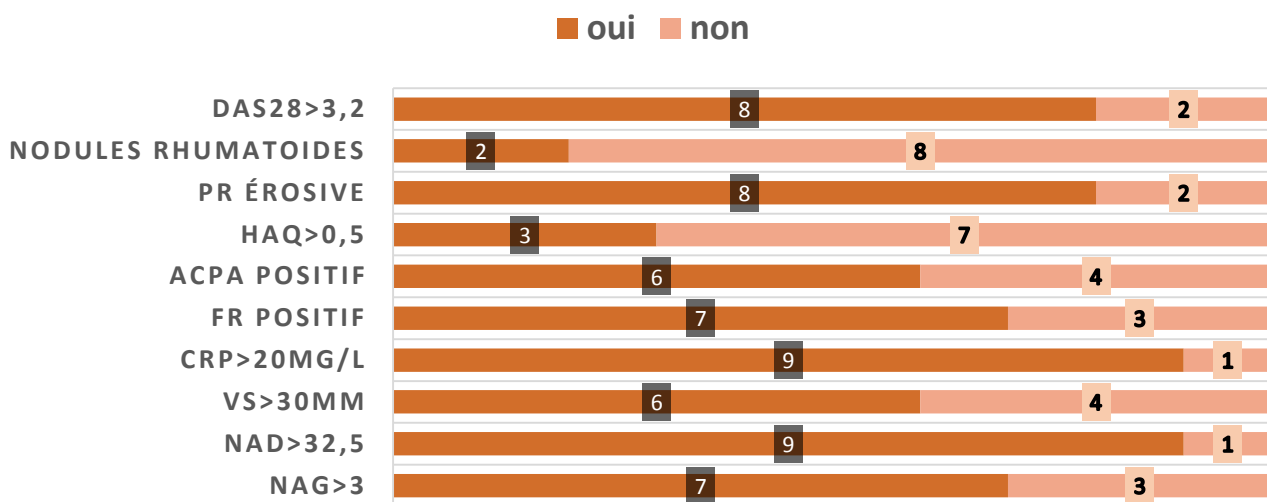
e. Facteurs pronostiques :

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 57) :

- L'activité élevée de la maladie ($DAS\ 28 > 3.2$) chez 7 patients soit 80 % (n=8).
- Le nombre élevé d'articulations gonflées ($NAG > 3$) chez 7 soit 70% (n=7) et d'articulations douloureuses ($NAD > 3$) chez 8 patients soit 80% (n=8).

- L'importance du syndrome inflammatoire biologique : 6 malades soit 60% (n=6) ont une VS>30mm la 1^{ère} heure et 9 malades soit 90% (n=9) ont une CRP>20 mg/l.
- La présence d'ACPA chez 6 malades soit 60% (n=6).
- PR érosive chez 8 malades soit 80% (n=8)
- Les nodules rhumatoïdes cutanés chez 2 cas soit 20 % malades (n=2)

FIGURE 57 : Répartition des malades selon les facteurs de mauvais pronostic de la PR.



V. Thérapeutiques

La prise en charge de la PR comporte deux volets : le traitement symptomatique et le traitement de fond.

1. Traitements symptomatiques :

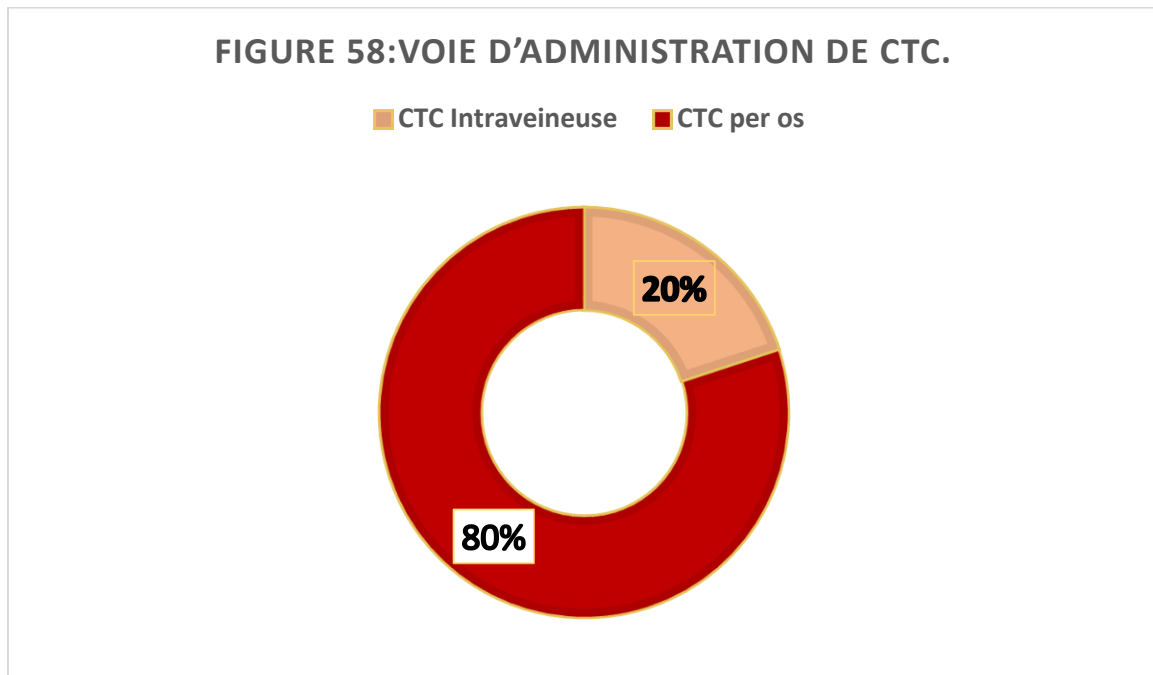
a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antalgiques :

Dans notre série, 50 % des patients ont reçu des AINS comme traitement symptomatique de la douleur, et 40% ont reçu des antalgiques paliers 1 et 2.

Les AINS étaient arrêtés chez 2 malades (20%) à cause d'une intolérance gastrique.

b. La corticothérapie :

Dans l'étude présente, les patients ayant reçu une corticothérapie par voie générale représentaient 100 % des cas, dont 2 patients (20%) ont reçu la CTC initialement par voie parentérale pendant 3 jours puis relais per os et 8 patients par voie orale dès le début (Figure : 58).



2. Traitements de fond :

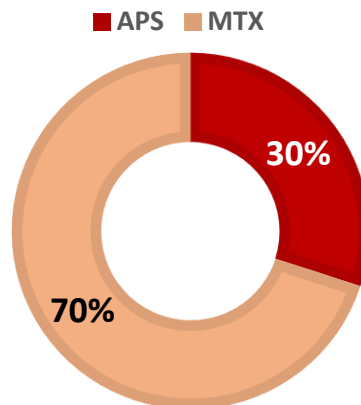
a. Traitements de fond classiques :

Dans notre série, 10 patients soit 100% des cas étaient sous traitement de fond DMARDS, à savoir les antipaludéens de synthèse et le méthotrexate.

Le méthotrexate constituait le traitement de fond classique le plus utilisé et ce dans 70 % des cas.

Pour les trois patients (30%) qui ont été mis sous traitement de fond «Anti paludéens de synthèse (APS)», ils s'agissaient de trois cas de PR bénignes à activité faible ou peu érosive et non déformante.

Figure 59 : Répartition des malades selon le trt DMARDS administré.

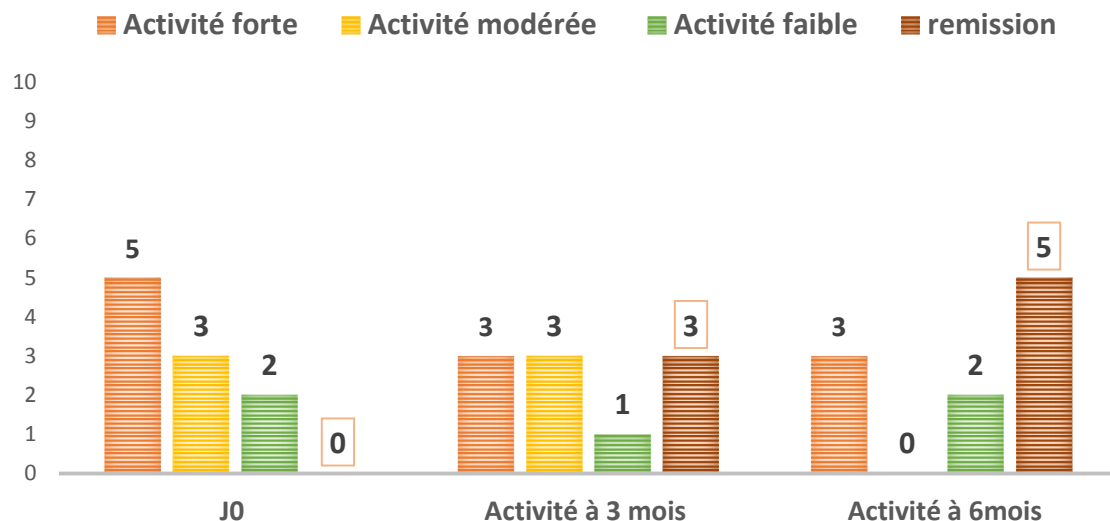


b. Evaluation de la réponse EULAR à 3 mois et à 6 mois après administration du TRT de fond classique : (Figure 60 et 61) :

Selon le score DAS 28 :

- A 3 mois, 3 patients étaient en rémission et 1 en faible activité.
- A 6 mois, 5 patients étaient en rémission et 2 en activité faible.

FIGURE 60: Evolution des patients selon l'indice d'activité DAS28 apres un TRT,de fond classique.

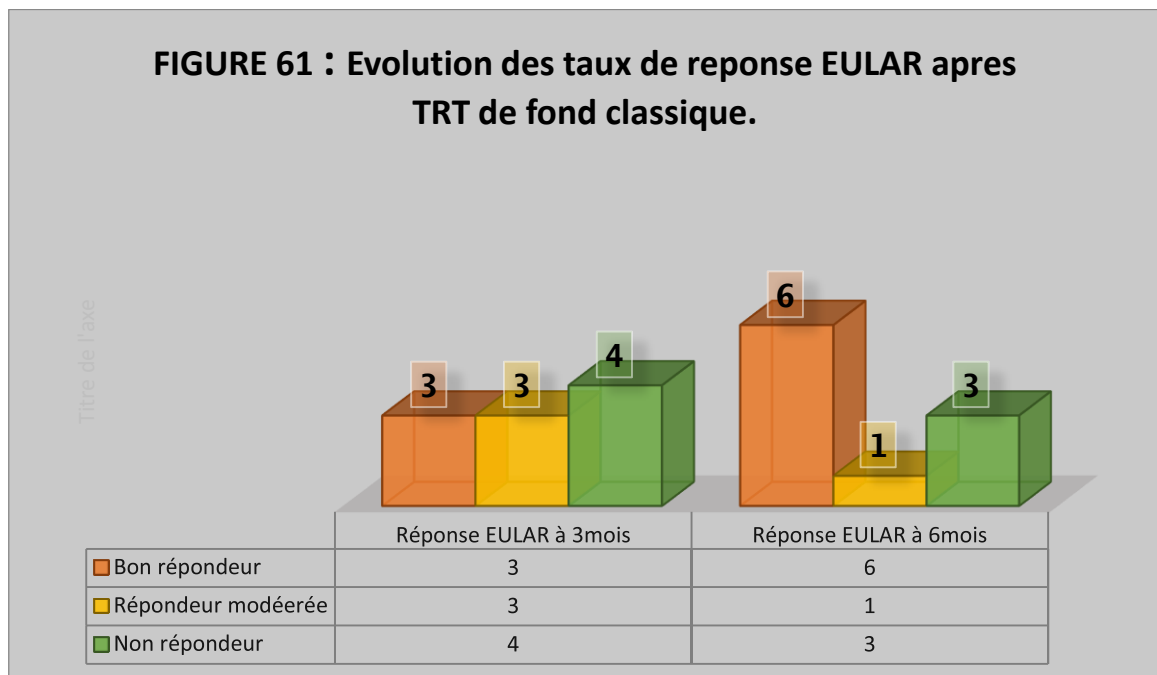


Selon la réponse EULAR :

- Après 3mois, 3 patients étaient bons répondeurs, 3 cas étaient des répondeurs modérés et 4 n'étaient pas répondeurs.

- Après 6 mois, 6 patients étaient bons répondeurs, et un seul sujet avait une réponse modérée et 3 n'étaient pas répondeurs.

On observe que le taux des patients bons répondeurs EULAR augmente au cours du temps. A 6 mois, plus de la moitié des patients ont été des bons répondeurs.



c. Biothérapie :

Trois malades (30%) ont nécessité le recours au Rituximab, qui a été administré sous forme de cure de 1000mg en perfusion intraveineuse suivie d'une 2ème perfusion de 1000mg intraveineuse à deux semaines d'intervalle, en association avec le MTX.

Quant aux données d'efficacité, les sujets traités par RTX ont eu une bonne évolution, qui s'est traduite dès le **troisième mois** par une diminution des paramètres cliniques (NAD, NAG), biologiques (VS, CRP) et une baisse significative du DAS 28.

La réponse EULAR à 6 mois a été retrouvée dans notre série chez 100% des cas.

La réponse EULAR à 12 mois :

- Deux des 3 cas ont maintenu le statut rémission, et ont été mis par la suite sous MTX+ corticothérapie.
- Une réactivation de la maladie a été observée chez un seul malade, qui a nécessité une autre cure de RTX. L'évolution a été marquée par une bonne réponse EULAR après 6 mois.

Discussion

I. Données sociodémographiques :

1. Epidémiologie de la PR :

La Polyarthrite rhumatoïde est présente dans le monde entier. Certainement c'est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2003), la prévalence de la PR varie entre 0,3% et 1% dans les pays industrialisés. D'une manière générale, les données actuelles concernant la prévalence de la PR sont fortement fluctuantes (308).

Dans une étude récente (Cross et al. 2014), la prévalence mondiale globale ajustée à l'âge, en 2010, a été estimée à 0,24% et elle est fortement variable en fonction des régions géographiques, avec l'existence d'un gradient Nord-Sud et d'une hétérogénéité inter-régionale. Par exemple, la prévalence est de 0,46% pour la région australienne, de 0,44% pour l'Europe de l'ouest et l'Amérique du nord alors qu'elle n'est que de 0,16% pour la région nord-africaine (309). Il existe des exceptions avec une forte prévalence chez les Indiens Pima (5,3%) et chez les Indiens Chippewa (6,8%).

La PR est deux à cinq fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. En France, la prévalence de la PR est estimée à 0,51% chez la femme et 0,09% chez l'homme (310). A l'échelle mondiale (309) la prévalence était environ deux fois plus élevée chez les femmes (0,35%) que chez les hommes (0,13%) (Tableau 25).

Pays	Tableau 25 : La prévalence de PR selon le sexe (Cross et al. (309))	
	Femme	Homme
Asie centrale	0.35	0.16
Asie de l'est	0.39	0.08
Australie	0.66	0.26
Caribe	0.39	0.15
Europe centrale	0.41	0.15
Amérique latine	0.40	0.14
Amérique du nord	0.63	0.24
Afrique du nord	0.24	0.09
Afrique subsaharienne	0.30	0.12

A l'échelle mondiale la prévalence de la PR augmente avec l'âge (309–311) (Tableau 26) ; La base de données Norwalk Arthritis Research (NOAR) au Royaume-Uni ont remarqué qu'à mesure que l'âge augmente, l'incidence de la PR s'élève (312).

Age (années)	Tableau 26 : Prévalence de PR par tranche d'âge à partir de 55 ans.	
	Global burden of disease (313)	Guillemin et al. (310)
55–64	0.53	0.44
65–74	0.78	0.79
75–84	1.06	0.10
85 et plus	1.35	00

2. Age :

L'âge moyen d'apparition se situe entre 35 et 55 ans, mais la maladie peut survenir à tout âge. Il peut exister des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans.

L'âge moyen de survenue de la polyarthrite rhumatoïde dans notre série est compris entre 34 et 68 ans avec un pic de fréquence après 51 ans, ce qui rejoint les résultats des différentes séries internationales.

Tableau 27 : Comparaison de l'âge entre notre série et la littérature

	Série	Age moyen
COMARA (316)	Argentina (n=200)	56+-12
	Egypt (n=308)	48+-11
	France (n=411)	58+-12
	Allemagne (n=209)	59+-12
	Italie (n=228)	61+-12
	Korea (n=400)	56+-12
	Maroc (n=227)	48+-13
	Taiwan (n=313)	54+-13
	Uk (n=43)	59+-13
	Hungari (n=30)	58+-11
	USA (n=400)	56-+14
	Venezuela (n=200)	54+-11
Minnesota USA (317)	1985-1994	56.6 (16.6)
	1995-2004	56.0 (15.5)
	2005-2014	55.4 (15.4)
Colombia (318)	EORA	72.8 ± 4.
	YORA	46.1 ± 12.3
Antalya (319)		49.92±11.56
ASHURA et al. (314)		57
Guillemin et al. (n=32) (310)		61.3
Egypte 2010 (n=1185) (320)	YORA I (n = 298)	29.4 ± 6
	YORA II (n = 539)	49.7 ± 6.1
	eORA (n = 348)	67.1 ± 6.6
Jordanie n=465		47.6
Notre Serie (n=10)		51

3. Sexe :

Au cours de PR, le sex-ratio mondiale est de 5,6 femmes atteintes pour 1 homme, mais cette différence se rapproche progressivement au-delà de 70 ans (315).

Selon la série Minnesota USA (317), le sexe ratio est de 2.13 avec un pourcentage du sexe féminin à 68%, ce qui rejoint les résultats de notre étude, dont on a noté une prédominance féminine à 70% avec un sexe Ratio de 2.33.

Tableau 28 : Comparaison de sexe entre notre série et la littérature.

Série	Sexe	
	Féminin	Masculin
COMARA 2014 (314)		
Argentina (n=200)	88%	12%
Egypte (n=308)	85%	15%
France n=411	82%	18%
Allemagne (n= 209)	73%	27%
Italie (n=228)	77%	23%
Korea (n=400)	81%	19%
Maroc (n=227)	86%	14%
Taiwan (n=313)	82%	18%
Uk (n=43)	79%	21%
Hungari (n=30)	87%	13%
USA (n=400)	77%	23%
Venezuela (n= 200)	91%	9%
Jordanie (17) (n=465)	82%	18%
Minnesota (321)	68%	32%
Notre étude (n=10)	70%	30%

4. Facteurs de risque :

a. Tabagisme :

L'exposition à la fumée de cigarette constitue le risque environnemental le plus important associé à une PR (322). Elle a été corrélée au déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde, soit par des expositions passives et/ou actives, et à l'accentuation de la sévérité (323).

Le risque serait multiplié par deux par rapport aux non-fumeurs (324) chez les deux sexes. La même étude a démontré que le tabagisme augmente le risque de développer la PR chez les hommes plus que chez les femmes (324), alors que plusieurs autres rapports montrent l'inverse, c'est-à-dire il y a un grand risque de survenue de la PR chez les femmes fumeuses (325-328). L'exposition passive prolongée notamment dans l'enfance pourrait, elle aussi, accroître le risque de PR chez les fumeurs de 1,37 à 1,40 (329).

La probabilité de développer une PR est augmentée à la fois par la durée et l'intensité du tabagisme, avec une influence plus importante de la durée d'exposition (330-332). Celle-ci ne semble être réduite qu'après 10 ans (322), 15 ans (331) voir 20 ans (330) d'arrêt du tabac. Pour une exposition inférieure à 10 ans, il n'existe pas d'association significative entre le tabagisme et le risque de PR (EIRA) (333) cependant ces résultats restent controversés.

Dans les deux sexes, le risque associé à la cigarette est plus élevé pour les PR séropositives (FR et/ou ACPA) que pour les PR séronégatives et augmente avec certaines prédispositions génétiques telles que la présence d'une ou deux copies de l'épitope partagé (322, 334).

D'autre part, la cigarette pourrait induire une inflammation pulmonaire locale entraînant une augmentation de la production des enzymes impliquées dans la

citrullination et par conséquent augmenter le taux de protéines citrullinées au niveau des macrophages pulmonaires. Ainsi, l'hypercitrullination locale pourrait participer à la rupture de tolérance (335–337).

Il y a eu quelques rapports sur la relation entre le tabagisme et les MEA (manifestations extra-articulaires) au cours de PR (338, 339) :

- ↻ Dans une étude suédoise, **Turesson et al. (338)** ont rapporté que le principal prédicteur de MEA sévère était le tabagisme ;
- ↻ Dans une cohorte coréenne, **Kim et al. (340)** ont démontré que le développement de la MAE était étroitement associé au tabagisme, à l'anticorps anti-CCP positif, à la consommation d'alcool et la durée de la maladie ;
- ↻ Dans une cohorte brésilienne, **Moura et al. (341)** ont montré que l'atteinte pulmonaire, les nodules rhumatoïdes et le syndrome de Sjögren étaient les MEA les plus courantes et aussi associées à une durée plus longue de la maladie et à la consommation de tabac ;
- ↻ **Nyhäll-Wählin et al. (342)** ont montré que les patients atteints de PR qui ont développé une MEA sévère étaient le plus souvent des fumeurs actuels et avaient un score moyen d'activité de la maladie plus élevé, un handicap fonctionnel et une CRP élevée au départ ;
- ↻ Ces résultats concordent avec les données de notre étude où on note que 60% des patients (n=6) ont comme ATCD la notion de tabagisme actif ou passif.

b. Hormone et PR :

L'importance des hormones à prévenir le développement de la PR a été discutée dans plusieurs études (309).

L'étude Ostensen et al. (343) a remarqué que la grossesse possède un effet protecteur à la fois sur le déclenchement et l'activité de la PR. En effet, durant la

grossesse, les taux circulants des hormones placentaires stéroïdiennes (œstrogènes, progestérone et cortisol) pourraient supprimer directement ou indirectement l'inflammation synoviale en inhibant le système immunitaire maternel et induire une tolérance immune (344, 345).

De plus, il a été noté que la PR se présente le plus souvent **après la ménopause** surtout si cette dernière survient à un âge jeune (346).

Néanmoins, la NHS (National Health Service) a démontré une incidence plus importante de polyarthrite rhumatoïde chez les femmes ayant des cycles menstruels irréguliers et un âge de ménarche ≤ 10 ans (347).

Finalement, aucune étude pertinente n'a pu montrer un lien significatif entre la prise d'un contraceptif hormonal oral ou d'un traitement hormonal substitutif et le développement d'une PR (346).

c. Parodontite

Le lien potentiel entre la PR et la parodontite a été mis en lumière au cours des dernières décennies (348).

Une étude américaine a estimé que le risque de parodontite chez les patients atteints de PR était augmenté dans 64,8% des cas (349), une autre étude française estime que les patients atteints de PR souffrent deux fois plus souvent de parodontites et cela sans lien avec le syndrome de Sjögren (350).

Des recherches récentes sur le microbiote humain ont permis d'élucider le lien entre polyarthrite et la parodontite. Ainsi que des essais cliniques suggèrent un effet bénéfique du traitement parodontal sur les paramètres biologiques et cliniques de la PR (351–353).

Contrairement, l'étude ESPERA « Experimental Study of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis ») n'a pas pu démontrer une diminution du DAS28 malgré une amélioration clinique de l'inflammation parodontale sous traitement adéquat de parodontite (354).

Dans notre étude 4 patients avaient un mauvais état buccodentaire et un patient était édenté.

d. Microbiote intestinal :

Outre l'exposition à la cigarette, plusieurs études ont montré une altération de la composition du microbiote oral et intestinal chez les patients arthritiques et ceci survient précocement (355-360).

Le microbiote pourrait avoir un impact dans l'initiation de la PR en participant à la rupture de tolérance et/ou dans la progression de la pathologie en modulant la réponse immune. L'étude de Wegner (361) a prouvé cette supposition en mettant en évidence le rôle des Porphyromonas gingivalis dans la citrullination aberrante des protéines au niveau de la muqueuse buccale. De nouvelles études plus globales permettront de valider ces résultats.

Une étude de grande envergure sur la population chinoise a confirmé la présence d'une dysbiose chez les patients atteints de PR : cette étude longitudinale a étudié la flore fécale mais aussi la salive et les dents des sujets poly-arthritiques avant et après mise sous traitement. Les conclusions rapportent un microbiote intestinal riche en bactéries à gram positif à la coloration de Gram (Clostridium, Lactobacillus) et une baisse significative d'Hæmophilus et Firmicutes (360). De plus des études récentes ont montré une abondance de P. copri (362-364) et Prevotellaecae.

L'étude ENVIRA basée sur les données de l'étude E3N a trouvé un lien épidémiologique entre les diarrhées chroniques et le développement de la PR.

L'équipe du Pr Seror (365) a étudié les questionnaires remplis des années avant le déclenchement de la PR : les patientes ayant déclaré être sujettes à des diarrhées chroniques étaient 2,5 fois plus nombreuses à développer une PR ultérieurement.

Le microbiote communique avec le système immunitaire et des études sont en cours pour définir l'impact exact du microbiote sur les pathologies inflammatoires chroniques y compris la PR (366–375).

e. Psychologique :

Les facteurs psychologiques dans la PR semblent participer à l'évolution de la pathologie mais ne semblent pas constituer un risque pour développer une PR en tant que tel. La dépression est plus fréquente chez les patients PR (avec une prévalence comprise entre 14 à 48% en fonction des études) et est associée à une augmentation de la douleur ressentie, du stress et de la fatigue conduisant à une diminution de la qualité de vie des patients (376, 377).

II. Données cliniques :

1. Les manifestations articulaires :

Au début de la maladie, la PR pourrait être identifiable par le gonflement des articulations. Celles-ci seront chaudes, douces et fluctuantes au toucher donnant un aspect d'un gonflement «fusiforme».

La synovite, une inflammation de la membrane synoviale, peut être confirmée à l'examen physique par le Squeeze-test.

Différentes articulations peuvent être touchées. L'atteinte du pied et de la cheville surviennent chez presque tous les patients (90%) (378), L'avant-pied étant l'un des sites les plus fréquemment touchés et le cinquième métatarso-phalangien (MTP) souvent la première articulation impliquée.

a. Membres supérieurs :

Avec la prolongation de l'inflammation, l'épaississement et l'hypertrophie synovial deviennent plus prononcés et les déformations articulaires commencent à être clairement visibles, telles que la déviation radiale du poignet et le début de la déviation ulnaire des doigts.

De plus, jusqu'à 55% des patients atteints de PR connaîtront une ténosynovite le long des tendons digitaux fléchisseurs ou extenseurs (379). Dans l'ordre, les tendons les plus fréquemment touchés sont le troisième tendon fléchisseur, le deuxième tendon fléchisseur et le quatrième tendon fléchisseur.

Les manifestations classiques de la PR au stade avancé sont l'hyper-extension de l'articulation PIP pouce, la subluxation au niveau des articulations MCP, les déformations du col de cygne et le pouce en «Z» typique ou la déformation en zigzag de la main.

Pour préserver le pronostic fonctionnel des articulations et guider leur prise en charge, la classification de Nalebuff a été mise en œuvre. Il existe 3 types pour chaque déformation ; la prise en charge des types I et II consiste en une réduction orthopédique alors que le type III nécessite une prise en charge chirurgicale.

✓ Déformation du pouce :

Une étude antérieure rapportait le type I chez 50 à 74% des patients atteints de PR (380). Pour le type II, bien que la littérature suggère qu'il est rare, il représentait 7,8% au début et 15,6% des mains à 5 ans de cette étude. Le type III était auparavant signalé comme deuxième déformation du pouce la plus fréquente mais dans cette série la proportion était de l'ordre de 2 à 4% (381).

✓ Déformation col de cygne :

L'étude de S. Toyama et al. (379) (104 mains sur 52 patients) a montré l'existence des déformations du col de cygne observées chez 37% des patients. Au départ, les types observés étaient les suivants : type I chez 20,2%; type II chez 7,1%; type III chez 3,4% et type IV chez 6,3%. 5 ans plus tard, les types observés sont : type I chez 20,7%, type II chez 8,9%, type III chez 2,6% et type IV chez 10,7%. Un total de 15,8% des doigts ont montré une progression du type de déformation.

✓ Déformation boutonnière :

Elles sont observées plus fréquemment au petit doigt. Les déficiences fonctionnelles n'étaient pas remarquables et fréquentes chez les patients de grade I-II selon la classification de Nalebuff. Cependant, une fois qu'une déformation boutonnière se produit, elle progresse rapidement vers le grade III, provoquant des exacerbations significatives des déficiences fonctionnelles.

Les déformations boutonnières observées dans l'étude de S. Toyama et al. (379) étaient respectivement de grade I / II / III : l'index (3,2 / 2,0 / 5,3%); le

majeur(2,1 / 4,3/4,2%) l'annulaire (1,1 / 2,1 / 7,4%) et le petit doigt (2,1 / 1,1 / 14,7%).

Après 5 ans d'évolution les déformations étaient ; l'index 4,3 / 1,1 / 5,3%,

(avancement de : 3,2%), le majeur : 3,2 / 4,3 / 6,3% (avancement de : 5,3%),

l'annulaire : 2,1 / 2,1 / 7,4% (avancement de : 5,3%) et le petit doigt : 2,1 / 1,1 / 13,7% (pas d'avancement).

✓ La déviation ulnaire :

Le pourcentage des patients avec une déviation ≥ 30 degré du majeur était de 18% au départ, et ce pourcentage a passé à 31% après 5 ans. De même, les déformations des articulations métacarpo-phalangienne de grade 2 type subluxation ont augmenté de 38 à 51%, et ceux avec une destruction osseuse de grade 2 de la jonction métacarpo-phalangienne ont augmenté de 30% à 58%.

Finalement, la prévention des déformations du doigt doit se faire le plutôt possible par la mise en route de moyens thérapeutiques adéquats tels que les appareils orthopédiques, la rééducation et la chirurgie(379).

Dans notre étude, en plus des différentes déformations articulaires observées chez nos patients (résumées dans le **tableau 29**), des ténosynovites ont été localisées : quatre au niveau des extenseurs ulnaires du carpe, 2 au niveau des fléchisseurs ulnaire du carpe, et 2 au niveau des tendons cubitaux postérieurs.

Tableau 29 : Distribution des différentes déformations selon la localisation main ou pieds.

Localisation de déformations	%de nos patients	Sarawak Et al. (382)	Japan (379)	Marrakech 2018 (383)
Déformations				
Mains	60%	93.8%	62.5%	47%
Pieds	50%	78.8%	–	25%

b. Membres inférieurs :

Selon une étude réalisée à Kanagawa au Japon (384) sur 307 patients, ils ont trouvé 259 pieds normaux (49.2%), des déformations de type hallux valgus (79 pieds ; 15,0%), des déformations de type boutonnière (24 pieds ; 4,6%) et l'association hallux valgus avec le type boutonnière (117 pieds ; 22,2%).

La prévalence de l'**atteinte articulaire sous-talienne** et du centre de la plante du pied dans la PR a été rapportée par Vainio et al. (385) dès 1956, ils ont remarqué que les atteintes articulaires sous-taliennes, talonaviculaires et calcanéocuboïdes ont survécu chez 70% des patients PR par rapport à la cheville (9%).

D'autres déformations ont été rapportées dans la littérature (386) : hallux rigidus, orteil ciselé, l'hallux erectus, la griffe inter phalangienne, et hallux varus...ect. En plus des déformations articulaires des pieds et des chevilles, les patients atteints de PR peuvent avoir des tendinopathies associées, bien que l'incidence ait seulement environ 7% (387).

Dans notre étude, les 2 déformations prédominantes au niveau du pied étaient l'Hallux valgus (n= 4) et l'affaissement de la plante du pied (n=4), suivis du valgus de l'arrière pied (n=3), la subluxation des MCP (n=2) et le quintus varus (n=2).

Tableau 30 : Répartition des différentes déformations typiques de PR selon la localisation main ou pied.

Types de déformations	Notre étude	%de patients	Marrakech	%de patients
Atteintes au niveau des mains		60%	2018 (383)	47%
Coup de vent cubital	3	30%	33	37.5%
Doigt en boutonnière	4	40%	26	30%
Pouce en Z	4	40%	20	23%
Dos de chameau	2	20%	18	20.4%
Doigt en maillet	2	20%	15	17%
Touche de piano	1	10%	12	13.6%
Doigt en col de cygne	2	20%	10	11.36%
Atteinte au niveau des pieds		50%		25%
Affaïssement de voute plantaire	4	40%	6	7%
Hallux-valgus	4	40%	22	25%
Quintus varus	2	20	11	12.5%
Valgus de l'arrière pied	3	30%	4	4.5%
Subluxation des MTP	2	20%	4	4.5%

2. Les manifestations extra articulaires :

Bien que la PR soit principalement une maladie articulaire, il existe encore une série de manifestations extra-articulaires (MEA) associées à la PR, telles que les manifestations oculaires, pleuropulmonaires, cardiovasculaires, rénales, cutanées, neurologiques et ganglionnaires. Les MEA sont des conséquences graves de l'inflammation systémique à long terme, elles sont associées à une morbi-mortalité élevée (388).

L'étiologie et la pathogenèse des MEA sont actuellement peu claires. Des études cumulatives ont révélé que les MEA graves pourraient être attribuées à des facteurs environnementaux, à l'inflammation systémique chronique, au traitement (388-394) au sexe masculin, au tabac et aux habitudes alimentaires (390).

De plus de la prévalence élevée de comorbidités systémiques (HTA, diabète, dyslipidémie...) au cours de PR, les MEA ont été rapportées avec une fréquence allant de 18% à 41%, cette large gamme étant principalement due à la conception des études et aux critères d'inclusion (395).

Près de 40 à 50% des patients atteints de PR peuvent souffrir d'une sorte de MEA au début ou au cours de l'évolution de la maladie (390, 391). Cela est confirmé par l'étude réalisée par Xing Chen et al. (396) (n= 519) qui ont trouvé une fréquence de 44.70% (n=232) de MEA. Ce résultat est légèrement inférieur à celui rapporté par Turesson et coll. (50%) (397) mais plus élevé que celui rapporté par Cimmino et coll. (40%) (390) et Carmona et al. (36,2%) (398).

Dans notre étude, les MEA ont été trouvées chez 60% des patients, concordant ainsi avec la littérature citée ci-dessous (Tableau 31).

Tableau 31 : Comparaison entre la prévalence de MEA de notre série et la littérature.

Séries	% de patients atteints de MAE
Xing Chen et al. (396) (n=232)	44.7%
Turesson et coll. (397)	50%
Cimmino et coll. (390)	40%
Carmona et al (398)	36,2%
Myasoedova et al .1995–2007 (n=463) (399)	50.1% dont 6.7% de MAE sévères
Myasoedova et al. 1985–1994(n=147) (399)	46.2 % dont 9.7 % de MAE sévères
Rajaie Namas et al. (400) (n=512)	43.2%
Egypte 2019 (401) (n=100)	73%
Egypte 2014 (402) (n= 50)	100%
Amérique du nord (403)	40%
Espagne (398)	36%
Italie (390)	41%
Notre étude (n=10)	60%

a. Corrélation FR et MEA :

Des titres élevés du **facteur rhumatoïde** (FR) ont été trouvés chez les patients atteints de PR avec MEA que chez ceux sans MEA, ce qui suggère que le FR peut jouer un rôle dans la formation des complexes immuns circulants et peut être impliqué dans la persistance d'une inflammation systémique (404). L'étude QUESTRA (405) a confirmé ces résultats (Tableau 32).

Selon une étude égyptienne (401) (n=100), le facteur rhumatoïde était positif chez 80% des patients avec MEA par rapport à 44%% sans MEA. Ce qui concorde avec notre étude où on a trouvé le facteur rhumatoïde positif dans 70% des cas chez les patients présentant des MEA.

Le tableau 32 : Corrélation entre la positivité du facteur rhumatoïde et la prévalence de MEA dans notre étude et la littérature mondiale.

Série	FR %	Les MEA en %
Pays d'étude QUETRA (405)		
Danemark	73.7%	33.9%
Finlande	75.1%	17.9%
France	75.3%	20.6%
Germany	61.4%	35.6%
Irland	81%	29.9%
Newzeland	68.8%	12.9%
Pologne	70.8%	33.5%
Espagne	71.4%	22.9%
Sweden	82.0%	22.6%
UK	84.4%	30.4%
TURKEY	68.7%	18.1%
SERBIA	71.4%	23%
US	69.9%	24.1%
ARGENTINA	90.5%	26.5%
Egypte 2019 (401)(n=100)	73%	80%
Emaratie 2019 (400) (n= 512)	43.2%	63.3%
Notre étude (n=10)	70%	60%

b. Corrélation DAS et MEA :

Un DAS moyen élevé chez les patients présentant des MEA à 6.6 par rapport à 5.4 chez ceux sans MEA a été rapporté dans l'étude égyptienne (401), ce qui pourrait suggérer la relation entre ces 2 paramètres. Dans notre série le DAS28 était supérieur chez la population ayant des MEA (5,34).

Tableau 33 : La différence entre le DAS des patients ayant des MEA et sans MEA

Séries	Patients atteints de PR avec MEA	Patients atteints de PR sans MEA
Egypte 2019 (401)	6.6	5.4
Yan 2019 (406)	4.54+/-1.73	4.51+/-1.91
Notre série	5.34	4.56

c. Différentes manifestations extra articulaires :

La proportion des manifestations extra-articulaires spécifiques est très variable en raison des définitions des cas et la conception des études. Par exemple, les nodules sont facilement identifiables et leur incidence est estimée à 30%, tandis que la fibrose n'est pas cliniquement apparente avec une incidence faible de 6,1% dans la population générale, par rapport à 30% lors des explorations radiologiques (407).

Pour cela, l'utilisation de définitions conventionnelles des MEA est d'une importance majeure pour unifier le diagnostic (408, 301).

i. Les atteintes rénales :

Historiquement l'atteinte rénale avait une prévalence de 37% à 57%, et cela avant le début d'utilisation de Méthotrexate et de produits biologiques dans la prise en charge de PR. Actuellement cette atteinte est rare (301).

Plusieurs régions du rein peuvent être principalement affectées par la PR et /ou secondairement par des médicaments contre la PR. Ces régions comprennent le glomérule, le système vasculaire, les tubules et l'interstitium.

Le niveau de protéinurie, les sédiments urinaires et les symptômes cliniques ne prédisent pas avec précision l'histologie rénale dans la PR. Par conséquent, si l'atteinte rénale est inexpliquée ou une protéinurie est détectée, une biopsie rénale est nécessaire pour le diagnostic.

La glomérulonéphrite survient en 1^{er} rang dans 60% des cas :

La glomérulonéphrite mésangiale occupe une place prépondérante (35% à 78 %), avec une évolution généralement bénigne. Elle entraîne rarement un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale chronique. Elle est souvent associée à une durée plus longue d'évolution de la maladie (12.9+/-10.4 ans) (301).

La glomérulonéphrite membraneuse, suite au dépôt immun sur la membrane glomérulaire, est fréquemment observée chez les patients sous DMARDs y compris la bucillamine et la penicillamine. La protéinurie néphrotique est une présentation commune au cours de la GN membraneuse contrairement au GN mésangiale, la GN membraneuse était associée à une durée plus courte d'évolution de la PR (3,8 +/-2,9 ans) (301).

Secondairement on trouve l'amylose dans 25% des cas :

Avant l'utilisation de méthotrexate et DMARD biologiques, la prévalence d'amylose était entre 16% à 19%, par la suite ce risque a nettement diminué dans les pays développés (409) au cours des 20 dernières années (410). Cependant cette fréquence reste plus élevée au Japon (21%) due principalement au maintien de l'utilisation des anciens DMARS (notamment l'azathioprine, la bucillamine, le cyclophosphamide, la cyclosporine et le mycophénolate mofétil (*CELLCEPT)) (411, 412).

Les dépôts rénaux de protéine amyloïde A (SAA) étaient autrefois une cause fréquente de syndrome néphrotique chez les patients atteints de PR ayant un mauvais contrôle de la maladie. Cette lésion histologique est associée à une durée d'évolution de la maladie plus longue (17.2 ± 7.3 ans) par rapport aux autres lésions rénales citées précédemment (301).

Pour révéler une amylose sub-clinique, une biopsie par aspiration de graisse abdominale a été notée plus positive que la biopsie de glandes salivaires (21,5% vs 3,7%) (301).

En dernier rang et rarement observée, il y a la néphrite interstitielle

Dans la cohorte saoudienne 12.2% des patients avaient une protéinurie et 13.3% une hématurie alors que dans notre série 30 % des patients avaient une protéinurie et 20 % une hématurie. Ce qui est plus fréquent par rapport à la littérature, et cela peut être expliqué par les comorbidités associées chez nos patients (Diabète type 2)...

Le Tableau 34 : Montre les différents types de manifestations associées à l'atteinte rénale dans le monde arabe :

Tableau 34	Type de manifestations associées à l'atteinte rénale chez les patients atteints de PR dans le monde arabe.				
	Série	Ben Abdelghani et al. (n=16) (413)	Jdidou et al (n=15) (414)	Fayed et al (n=376) (415)	Notre série (n=10)
	Syndrome œdémateux	37.5%	60%	33.5%	20%
	Hématurie macroscopique	50%	–	–	–
	Bandelette urinaire				30%
	↯ Protéinurie	–	100%	12.2%	30%
	↯ Hématurie	–	66.66%	13.3%	20%
	Fonction rénale perturbée	93.75%	31.25%	10.6%	20%

Finalement, il semble que l'atteinte glomérulaire est la plus fréquente au cours de la PR, suivie de l'amylose et plus rarement de la néphrite tubulo-interstitielle (tableau 35)

En revanche, l'atteinte rénale par l'amylose a été retrouvée dans une étude faite à Rabat chez 53.33% soit 8 patients.

Tableau 35 : Comparaison des résultats anatomopathologiques des biopsies rénales entre notre étude et les différentes séries.

Série		E. Marcucci et al.(404)(n=67)	Aen Abdelghani et al. (n=16) (413)	Jdidou et al. (n=15) (414)	Fayed et al. (n=376) (415)	Notre série
Amylose rénale		31%	6%	53.33%	28.1%	-
Atteinte glomérulaire	GN mésangiale	18%	-	-	19.1%	-
	Néphropathie membraneuse	17%	-	-	16.8	-
	GN proliférative extra-capillaire	15%	6%	6.66%	-	-
	Sclérose glomérulaire segmentaire focale	9%	6%	-	18.6%	-
	Lésions glomérulaires minimes	5%	-	13.33%	11.7	10%
néphrite tubulo-interstitielle		5%	-	-	17.%	-

Tableau 36 : Comparaison entre la prévalence des lésions histologiques dans différentes études basées sur des biopsies ou autopsie (416).

Author	Ramirez et al ¹⁶	Boers et al ¹⁷	Yoshida et al ⁸	Helin et al ⁵	Nakano et al ⁶	Makino et al ⁷	Vinicki et al
Year	1981	1987	1991	1995	1998	2002	2015
Country	USA	Netherlands	Japan	Finland	Japan	Japan	Argentina
Type of RBs	Autopsy	Autopsy	Biopsy	Biopsy	Biopsy	Biopsy	Biopsy
No. of RBs	76	132	31	110	158	100	65
Histopathology							
Glomerular Scl	50%	90%	0%	0%	0%	4%	9%
Amyloidosis	7%	11%	20%	30%	19%	11%	31%
MN	0	8%	52%	17%	31%	31%	17%
mGN	0%	0%	0%	36%	34%	21%	18%
ExPGN	0%	8%	0%	0%	ND	2%	15%
Scl, sclerosis.							

ii. Les atteintes cutanées

Les manifestations cutanées chez les patients atteints de PR sont fréquentes (40%) (**417**), pouvant comporter : les nodules rhumatoïdes, les signes cutanés les plus typiques au cours de la PR établie, les troubles granulomateux et les dermatoses neutrophiliques.

La prévalence des manifestations cutanées est estimée selon les séries entre 2.50% et 30% (**tableau 37**). Dans notre série, l'atteinte cutanée a été objectivée dans 30% de cas.

Tableau 37 : Prévalence des Manifestations cutanées selon les séries.

Series	Xing Chen et al. (396) (n=519)	Myasoedova, et al .1995–2007 (n=463) (399)	Myasoedova, et al .1985–1994(n=147) (399)	Rajaie Namas et al. n=512 (400)	Egypte n=100 (401)	Turkish (n=215)	Italie (n=587)	Kuwait (418)	Notre étude (n=100)
%	2.50%	31.2%	31.2%	1%	45%	20%	16.7%	3.1%	30%

Selon la littérature la xérose cutanée et l'érythème palmaire étaient les manifestations les plus fréquentes (27% et 30 % respectivement), par contre la vascularite et les infarctus digitaux étaient rares (7.2% et 0.9% respectivement) (**Tableau 38**). Les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature.

Tableau 38 : Les différentes lésions cutanées observées au cours de la vascularite rhumatoïde selon la littérature.

Les séries	Ghosh et al. (419)	Ergun et al. (420)	Sabnis et al. (421)	Notre étude (n=10)
Vascularite rhumatoïde	7.2%	0.9%	–	0%
Livedo reticularis	1.8	16.7	–	–
Xerose cutanée	27%	–	–	30%
Ulcère cutanée	–	1.9%	–	–
Erythème palmaire	4.5%	18.6%	30%	30%
Pétéchie/purpura	7.2%	–	4%	10%
Infarctus digitaux	0.9%	–	–	–
Ulcère de jambe	9.9%	–	–	–
Phénomène de Raynaud	3.6%	2.3%	13%	10%

Les nodules rhumatoïdes surviennent chez 20 à 35% des patients atteints de PR ; une corrélation entre leur présence, la gravité de la maladie et les niveaux élevés du FR (422) a été démontrée.

Environ 90% des patients ayant des nodules ont un FR positif (423) tandis que seulement 6% ont un FR négatif.

Tableau 39 : Comparaison de la prévalence du nodule rhumatoïde entre notre étude et les différentes séries.

Séries	Ergun et al. (424)	Yamamoto et al. (425)	Ghosh et al. (419)	L'inde (426)	Notre étude
Nodules rhumatoïdes	9.3%)	<2	8.1%	7.5%	20%

La génétique semble jouer un rôle dans l'apparition des nodules rhumatoïdes. Il a été démontré que le haplotype HLA-DR4 est prédictif du risque de nodules

sous-cutanés, et même l'hétérozygotie pour les allèles HLADRB1 (en particulier 0401/0404 ou 0101) présente un risque élevé de manifestations nodulaires, avec un pronostic sévère de PR (423).

De plus, Kaushik et al. (427) ont récemment examiné l'association entre les nodules rhumatoïdes et les maladies cardiovasculaires. Ils ont prouvé la présence d'une incidence plus élevée de tous les événements cardio-vasculaires chez les patients atteints de PR avec nodule rhumatoïde par rapport aux patients sans nodule, et cela indépendamment de la présence de facteurs de risque CV traditionnels.

Enfin, un traitement à long terme par le méthotrexate a induit une nodulose rhumatoïde accélérée pour la 1^{ère} fois depuis 1986 chez 3 patients (428), malgré l'amélioration concomitante de leurs manifestations articulaires. D'autres études ont fait les mêmes constatations et ajoutent même que ces nouveaux nodules étaient douloureux.

Cette nodulose rhumatoïde régresse généralement après arrêt de méthotrexate (423).



Figure 62 : Nodulose accélérée.

La Vascularite rhumatoïde est une complication de la PR qui peut conduire à une variété des affections cutanées et systémiques cliniquement significatives. Son incidence annuelle globale est de 1%, cependant des études ont montré une incidence de 0.7% à 5,4% avec un risque élevé chez l'homme (1 /9) plus que chez les femmes (1 /38).

Elle peut être détectée avant ou au moment du diagnostic de la PR (429), mais on observe généralement une moyenne de 10 à 14 ans après le début de l'arthrite.

Les facteurs favorisant le développement de cette atteinte sont : le taux élevé de FR, la présence des MEA, le nodule rhumatoïde, le sexe masculin, les DMARDs, les ATCD de prise de D-penicillamine ou d'azathioprine.

Selon la littérature, les manifestations cutanées les plus fréquentes liées à la vascularite rhumatoïde sont les ulcères cutanés (jusqu'à 62,5%), les pétéchies ou le purpura (jusqu'à 56%), les infarctus digitaux, y compris les replis latéraux des ongles (jusqu'à 41%) (423), les gangrènes (37.5%). Elles peuvent aussi causer des ulcères de la jambe dans 10% de cas (aigus douloureux, bien limités, localisées le long de la malléole latérale ou la région prétilbiale) (423).

Les manifestations cutanées régressent généralement sous corticothérapies, particulièrement l'ulcère.



(a) Atrophie cutanée avec purpura



(b) Livedo reticularis



(c) Érythème palmaire et gangrène digital

Figure 63 : La vascularite rhumatoïde : (a) Atrophie cutanée avec purpura, (b) Livedo reticularis, (c) Érythème palmaire et gangrène digital.

iii. Les atteintes ophtalmologiques :

Les atteintes ophtalmologiques sont fréquentes au cours de la PR (27.2%) et touchent principalement les femmes.

Dans notre série 30% des patients ont présenté une atteinte oculaire, ce qui rejoint les résultats de littérature (tableau 38).

Le tableau 40 montre la prévalence des manifestations ophtalmologiques entre les différentes séries.

Tableau 40 : **Prévalence de l'atteinte oculaire.**

Tableau 40 : Prévalence de l'atteinte oculaire.	Séries	Xing Chen et al.2020 (396) (n=519)	Myasoedova, et al .		Rajaie et al. n=512(400)	Serbie (n=691)	Egypte n=100 (401)	Notre étude (n=10)
			1995– 2007 (n=463) (399)	1985– 1994(n=147) (399)				
	%	3.85%	20.4%	13.6%	36.5%	27.2%	23%	30%

❖ Syndrome de Sjögren :

Domine les atteintes oculaires (25%), il provoque une sécheresse oculaire et peut être compliquée par une conjonctivite chronique et des ulcères cornéens récurrents. L'épisclérite, la sclérite et la kératite ulcéreuse périphérique (PUK)

peuvent également survenir au cours de la PR, ou plus rarement être les premiers signes de la maladie (430).

Dans notre série 20% des patients ont présenté le syndrome de Sjögren, ce qui est en accord avec les différentes études de la littérature (tableau 41).

Le tableau 41 suivant montre la prévalence du Sd de Sjögren dans les différentes séries :

Series	Myasoedova ,et al. (n=463) (399)	Calguneri et al (n=307) (431)	Fujita et al. (n=72) (432)	Cameron Et al. (n=788) (433)	Ioannidis et al. (n=174) (434)	Antero et al. (435, 436)	Notre étude (n=10)
Prévalence du syndrome de Sjögren	9.6%	5.3%	10%	17%	32.8%	24.3%	20%

❖ Épisclérite :

Sa prévalence chez les patients atteints de PR a été rapportée comme étant de 0,17 à 3,7%.(430).

Cette fréquence peut être sous-estimée à cause de la bénignité du tableau clinique qui passe souvent inaperçu, et ne progresse généralement pas vers la sclérite.

Un seul patient (10%) dans notre série a rapporté une épisclérite au cours de l'évolution de sa maladie.

❖ Sclérite :

La sclérite est plus fréquente chez les femmes (70% des cas), avec un pic d'âge entre 30 ans et 60 ans.

Elle affecte 0,2 à 6,3% de tous les patients atteints de PR et est associée à une forte activité de la maladie et à une mortalité élevée, en particulier la forme nécrosante qui se manifeste par une douleur oculaire sévère augmentée par les mouvements oculaires.

La PR représente la maladie systémique la plus associée à la sclérite avec une fréquence de 10% à 19%, suivie de la granulomatose avec polyangéite (430).

❖ **Kératite ulcéreuse périphérique :**

Sa prévalence est de 3 % et survient généralement chez les sujets ayant une PR anciennement évolutive. Elle peut se présenter sous forme de sclérite, et se compliquer d'une perforation cornéenne. Elle peut être bilatérale dans 40% des cas.

L'absence de prise en charge de la kératite ulcéreuse périphérique est associée à une mortalité importante ; la cohorte rétrospective de Foster et al. (430) a rapporté une mortalité à 50% après 10 ans d'évolution.

La distribution de l'atteinte oculaire dans une étude Serbe (437) a montré une grande prévalence du syndrome de Sjögren par rapport aux autres atteintes, ainsi que la prédominance féminine de cette dernière **Tableau 42** :

Tableau 42 : La distribution de l'atteinte oculaire dans une étude Serbe (437).		
Types d'atteinte oculaire	Femme	Homme
Syndrome de Sjögren	111	11
Episclérite	32	3
Sclérite	13	1
Kératite	11	0
Totale	177	15

Finalement, une étude récente, a permis de démontrer que la positivité des anti – CCP est prédictive de la survenue de différentes atteintes oculaires (438).

iv. Les atteintes pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est fréquente, touchant 5 à 10% des patients PR et est souvent la **principale cause de morbidité et de mortalité**. Elle a une présentation clinique hétérogène : une pneumopathie interstitielle, un nodule rhumatoïde pulmonaire, une pleurésie ou une vascularite pulmonaire...etc.

La majorité de ces manifestations respiratoires surviennent dans les 5 premières années d'évolution de la maladie.

Elle est rarement symptomatique au stade précoce de PR, et dans certains cas, les symptômes respiratoires peuvent précéder les symptômes articulaires.

La fréquence de l'atteinte pulmonaire était très élevée dans l'étude de Kefi et al (90%) (439), par contre elle était très faible dans une étude faite sur la population coréenne (16.1%) (440). Dans les autres séries la prévalence moyenne des atteintes pulmonaires est de 34.6% (Tableau 43).

Dans notre étude, l'atteinte est de 40%.

Tableau 43 : La prévalence de l'atteinte pulmonaire dans les différentes séries.

Séries	Habib et al. (n=40) (441)	Gabby et al. (n=36) (442)	Elamoudi et al . (443)	Korea (440)	Etats unies (444)	Houben et al . (445)	Kefi et al . (439)	Okabe (n=78) (446)	Notre étude (n=10)
%	45%	58%	25.8%	16.1%	23.4%	36.4%	90%	36%	40%

Les signes respiratoires les plus fréquemment observées sont : la dyspnée, la toux ou la bronchorrhée.

Selon une étude tunisienne (n=8) (**439**), 7 cas ont présenté une dyspnée, 6 cas une toux et 5 cas une bronchorrhée. Chez nos patients (n=10), 4 ont présenté une dyspnée, 4 une toux chronique et 3 une bronchorrhée.

La **pneumonie**, la **bronchectasie** et la **pneumopathie interstitielle diffuse** représentent les manifestations pulmonaires les plus fréquentes au cours de PR, qui peuvent être mises en évidence soit par la radiographie, la TDM haute résolution ou par les explorations fonctionnelles respiratoires.

Selon la littérature la **pneumonie** est l'atteinte la plus fréquente chez 75% de cas, suivie de la **bronchectasie** et la **pneumopathie interstitielle diffuse** dans 62.5% de cas chacune, ce qui concorde avec nos résultats indiquées dans le **tableau 44**.

Tableau 44 : La prévalence des différentes atteintes pulmonaires dans notre étude et la littérature.			
Les différentes atteintes pulmonaires	Kefi et al. (n=8)(439)	Elamoudi et al. (443)	Notre étude (n=10)
Pneumonie	75%	36.1%	40%
Bronchectasie	62.5%	35.2%	20%
Pneumopathie interstitielle diffuse	62.5%	23.1%	10%
Fibrose	37.5%	–	–
Epaississement pleurale	12.5%	14%	–
Epanchement pleural	–	19%	–
Pneumopathie restrictif	–	61.8	–

Dans notre série les différentes atteintes pulmonaires étaient diagnostiquées par une radiographie thoracique, sauf pour une patiente chez qui une TDM a été réalisée revenant en faveur d'une pneumopathie interstitielle diffuse.

La mise en évidence des atteintes pulmonaires à un stade précoce de la maladie est faite par une TDM haute résolution. Selon une étude, la TDM a permis de détecter une pneumopathie interstitielle chez 50% des patients dont seulement 10% entre eux étaient symptomatiques (447). Vue la fréquence élevée des atteintes pulmonaires asymptomatiques, une imagerie thoracique dès le diagnostic de PR est recommandée (tableau 45).

Tableau 45 : l'intérêt de TDM dans la détection précoce des atteintes pulmonaires.		
Série d'étude	Gabby et al. (n=36) (442)	Habib et al.(441)
% des Atteintes pulmonaires diagnostiqué après TDM	58%	45%
% des Patients asymptomatiques.	76%	90%

La **bronchiolite oblitérante** est une entité rare, elle peut se présenter cliniquement par une dyspnée et une toux sèche, radiologiquement par une hyperinflation pulmonaire sans destruction parenchymateuse, et par un trouble obstructif dans les explorations fonctionnelles pulmonaires. Son pronostic est sévère mais répond généralement à des fortes doses de corticothérapie et de cyclophosphamide (448).

Selon la littérature, 5 patients atteints de PR ayant présenté une bronchiolite oblitérante ont eu une aggravation de leur atteinte pulmonaire, se compliquant par la suite par le décès après 18 mois de début de la symptomatologie.

L'atteinte **de la jonction cricoaryténoïdienne** peut être diagnostiquée par une laryngoscopie et une TDM chez 75% des patients atteints de PR. Pourtant elle est cliniquement pauci-symptomatique. Elle peut se manifester par une voix enrouée, une dyspnée, une dysphagie, un stridor ou une douleur irradiant vers l'oreille. La laryngoscopie montre un érythème, une inflammation et une discordance de mouvement du cartilage lors de la respiration.

L'évolution de cette atteinte peut entraîner un aplatissement du cartilage, ce qui provoquerait des difficultés d'intubation. En absence de traitement adapté, elle évolue vers l'ankylose, imposant la réalisation d'une trachéotomie et expliquant ainsi d'où provient la gravité de cette atteinte (448).

v. **Les atteintes ganglionnaires :**

Les rapports cliniques ont démontré qu'il existe une augmentation du volume des ganglions lymphatiques et des débits lymphatiques des vaisseaux drainant les articulations arthritiques chez les patients atteints de PR, et ceci est désormais systématiquement reconnu parmi les manifestations extra-articulaires de cette maladie (449, 450).

Les adénopathies sont souvent observées chez les patients atteints de PR, avec une fréquence globale qui varie de 41% à 82%. Leurs localisations prédominent à côté des jonctions les plus touchées par la PR. Les ganglions axillaires, cervicales et sus-claviculaires sont respectivement les sites les plus fréquemment touchés. La même répartition a été trouvée dans notre étude (Tableau 46).

L'atteinte des ganglions axillaires est la plus prédominante (82%), elle a été anciennement évaluée cliniquement, le **tableau 46** montre la localisation des différentes ADP.

Tableau 46 : Comparaison de la répartition des ADP au cours de PR entre notre série et la littérature.

Localisations d'ADP	Okabe et al. (N=78)(446)	Tanaka et al. (n=61)(451)	ÇALGÜNERI et al. (n=100)(452)	Notre étude (n=10)
Axillaire	37%	–	82%	40%
Médiastinale	17%	20%	–	–
Cervicale	–	–	7%	10%
Sus claviculaire	–	–	5%	–
Inguinal	–	–	3%	10%

Kelly et coll. (**453**) ont rapporté que les adénopathies peuvent dans certains cas précéder le début de PR. Ceci a été supporté par une autre étude où 20% des patients ont présenté des adénopathies d'étiologies inexpliquées un an avant la PR.

vi. Les atteintes gastro-intestinales :

Tous les organes du tube digestif peuvent être affectés soit directement par la PR, à travers le traitement de la maladie, soit par l'atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire (50% des patients rapportent une douleur lors de la mastication) (**454**).

L'atteinte gastro-intestinale (GI) associée à la PR est rare (<1%), elle peut prendre nombreuses formes, avec un tableau clinique polymorphe, selon la littérature le syndrome d'intestin irritable et la constipation sont les plus fréquentes (30% chacune), suivie des douleurs abdominales à 18% (**Tableau 47**). Ces résultats confirment ceux de notre étude.

La vascularite intestinale représente l'entité la plus fréquente (10%–38%) et la plus grave(455) ; survient essentiellement chez les patients ayant une PR de longue durée d'évolution (>5ans), suivie de l'amylose secondaire (7%–13%).

Tableau 47 : Comparaison des atteintes intestinales au cours de PR entre notre série et la littérature.

Les manifestations intestinales	Douleur abdominale	Satiété précoce	Nausée	Dyspepsie	Constipation	Syndrome d'intestin irritable
Myasoedova(n=284) (456)	18%	18%	6%	16	29%	29%
Notre étude	0	0	10%	10%	30%	0

Dans ce cadre, la **vascularite rhumatoïde intestinale** représente l'expression la plus sévère de l'atteinte gastro-intestinale, rapportée dans 10 à 38% des cas, et elle est caractérisée par l'inflammation des petits vaisseaux d'intestin provoquant des ulcères ischémiques et des perforations ou par une vascularite des gros vaisseaux avec des infarctus intestinaux étendus comme conséquence (455).

L'**amylose** représente une complication rare de l'atteinte gastro-intestinale, elle touche 7% à 13% des patients, préférentiellement localisée au niveau du duodénum. Elle se manifeste par une douleur abdominale, nausée, diarrhée difficile à traiter et une malabsorption.

L'amylose et la vascularite intestinale des petits vaisseaux peuvent aussi toucher l'œsophage dans 60% des cas, et entraînent ainsi une perte de la motilité œsophagienne, qui se complique par la suite d'une dysphagie, de brûlures gastriques et d'atrophie gastrique (455).

L'atteinte hépatique dans la PR est rarement associée à des manifestations cliniques, l'augmentation des taux sériques de phosphatase alcaline a été rapportée dans 18-46% des cas et du gamma-glutamyl transférase dans 23-77% des cas, elle est généralement en corrélation avec l'activité de la maladie. Elle est fréquemment bénigne et doit être différenciée des hépatites auto-immunes (455).

Dans notre étude 50 % de patients avaient une PAL et une GGT modérément élevée, avec une valeur moyenne à 65 UI/l pour la GGT et 145 UI /l pour la PAL.

III. Données paracliniques

1. Bilan immunologique : Facteur rhumatoïde et ACPA :

Depuis sa découverte en décembre 1937 par le norvégien Éric Waaler, le facteur rhumatoïde (FR) était le seul marqueur de la maladie articulaire pendant près de 50 ans, puis un tournant décisif dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde a été marqué depuis la découverte des anticorps anti-CCP il y a une vingtaine d'années.

Selon la littérature les ACPAs peuvent être détectés dans 67% des cas de PR (157) à un stade précoce de la maladie permettant ainsi un diagnostic précoce voir même avant l'apparition de signes cliniques. Ils constituent aujourd'hui le test le plus fiable et spécifique (90 à 95 %). Certaines études ajoutent encore que les patients avec ACPA positifs ont un phénotype plus agressif que les ACPA négatifs. En plus l'efficacité au méthotrexate (MTX) ou Rituximab était moindre chez les ACPA négatifs.

Selon Suwannalai et al. (457), l'avidité des ACPA augmente avec le temps dans la PR préclinique, bien que ce processus semble s'arrêter une fois que la maladie cliniquement apparente est présente, une découverte suggérant qu'il y a un seuil nécessaire à atteindre avant l'apparition de la synovite (457). Une autre étude menée par Brink et ses collègues (458) a évalué les ACPA dans des échantillons précliniques de PR, et ils ont démontré qu'un nombre accru d'ACPA positifs avait une spécificité plus élevée pour développer une future PR (458). Semblable à ce qui a été aussi observé dans l'étude Sokolove (459).

L'équipe de S. Sh. Farid et al (460) ont montré que L'ACPA a également un rôle pronostique au cours de la progression de la PR. Il est associé à des lésions plus prononcées des articulations suite aux progressions radiographiques.

Selon l'étude ALICANTE (461) : ils ont montré que la positivité de l'ACPA entretienne une relation avec les dommages structuraux. Mais récemment, de nouvelles études (462) suggèrent qu'il n'y a pas d'association avec la gravité de l'activité clinique mesurée par le DAS28 ; DAS28 est de 2,53 pour ACPA positif contre 2,52 pour ACPA négatif.

Cependant de plus en plus des preuves soutiennent que la séropositivité à l'ACPA prédit une bonne réponse au Rituximab (463–465) mais n'est pas un biomarqueur idéal pour surveiller l'efficacité des inhibiteurs du méthotrexate ou du facteur de nécrose tumorale (TNF) (466, 467).

En raison de leur haute spécificité et de leurs excellentes corrélations cliniques, les ACPA ont pris plus d'attention dans le domaine de la recherche sur la PR au cours des dernières décennies (468).

Selon la littérature, le FR est classiquement souvent négatif et se positiverait secondairement. Cependant, plusieurs études de cohortes récentes retrouvent une positivité élevée dès le début de la maladie, tels que : Nielsen et coll. (469) qui ont récemment démontré qu'un doublement du niveau du facteur rhumatoïde sérique-IgM était associé à un risque accru (3 fois) de développer une PR. La présence d'un taux significatif de FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic (469). Les PR graves ayant des signes extra-articulaires sont presque toujours très fortement séropositives.

La positivité des anticorps au cours de PR a été observée dans plusieurs études :

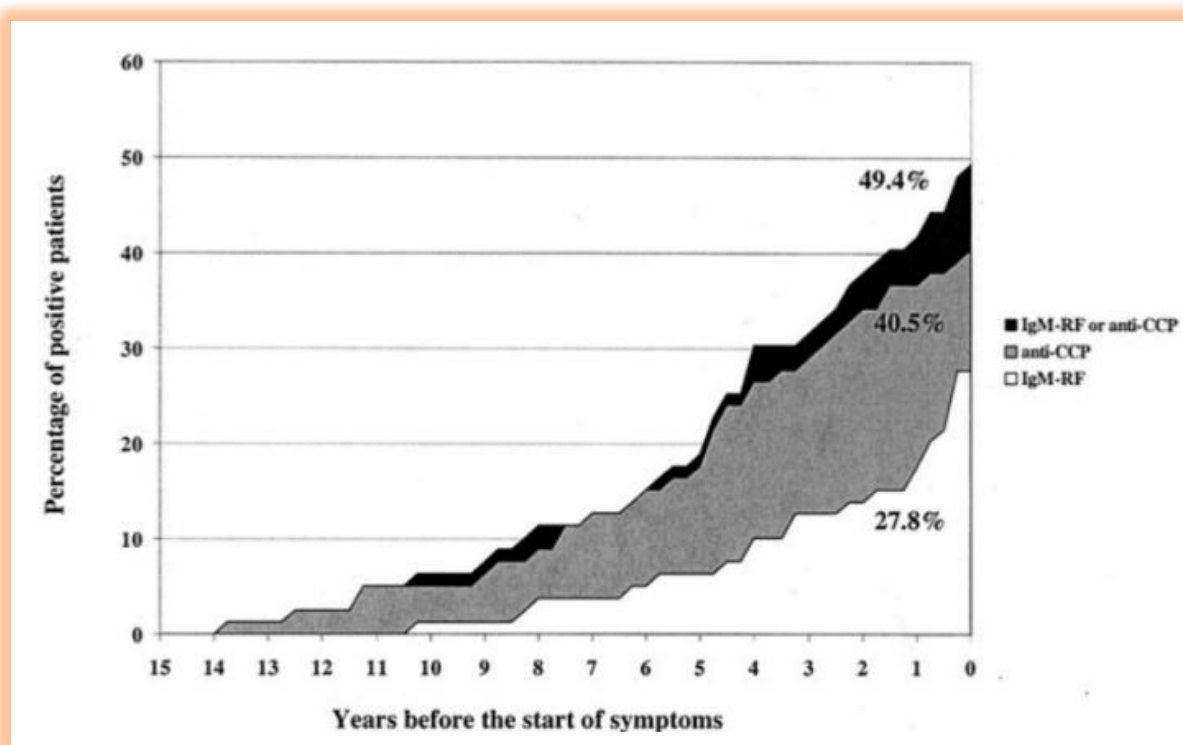
- Qatar 2013 (470) : le FR était positif chez 63%, anti-CCP chez 71%, et les 2 facteurs étaient positifs chez 49%.
- Kuwait (471) : FR à 60%.
- Britannique et malaysien(472) : 65% chez chacune des populations.

Le tableau ci-dessous montre le pourcentage de positivité du facteur rhumatoïde et ACPA dans les différentes séries.

Le FR était positif chez 70% des cas et l'ACPA chez 60%. Nos résultats concordent avec les différentes séries de la littérature

Tableau 48 : La positivité du facteur rhumatoïde et ACPA selon la littérature.		
Série	FR	ACPA
Notre étude	70%	60%
Myasoedova2020 (473)		
1985–1994	69%	73%
1995–2004	69%	49%
200–2014	51%	50%
Luft et al. (470)	63%	71%
QATARI	56.5%	69.6%
Asian	64.4%	67.1%
africain	75%	68.8%
Namas et al. (400)	63.3%	41.5%
Colombian2013 (318)		
YORA	62.8%	64.8%
EURA	49.5%	54.5%
Kreps et al. (474)	63.2%	47.1%
Liao et al. (475)	52.1%	56.3%
Corominas et al. (476)	81.1%	55.4%

La figure suivante indique que les anti-CCP apparaissent très précocement dans le sérum des patients parfois jusqu'à 15 ans avant le début des symptômes.



2. Bilan inflammatoire :

Une vitesse de sédimentation érythrocytaire élevée (ESR) , une protéine C-réactive (CRP) et / ou un facteur rhumatoïde positif (FR) soutiennent un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (PR) (477). Une VS ≥ 28 mm/h et / ou une CRP anormale sont des critères d'inclusion fréquents pour les essais cliniques sur la PR (478).

Pourtant un article publié en 1994 indiquait qu'environ 40% des patients atteints de PR avaient une VS normale (479)

Selon une étude (477) réalisée sur la population des Etats Unies (n=478) et Finland (n=1892) sur une période étalée entre 1984 et 2004. La VS moyenne était de 30 mm/h sur les deux sites. La VS était < 28 mm / h chez 45% et 47% des patients sur les 2 sites respectivement. La CRP était normale dans 44% et 58%, et tous les tests RF étaient négatifs dans 38% et 37%, respectivement. La VS et la CRP étaient normales chez 33% et 42% des patients.

En conclusion, les résultats des tests VS, CRP et FR étaient anormaux chez la majorité des patients atteints de PR, et cela peut rester utile dans la prise en charge clinique de certains patients, mais aussi dans la détermination du statut- rémission de la maladie.

Marqueurs biologiques d'inflammation	Namas2019 (400)	Alabama2013 (480)	Combe, et al 2003 (481)	KURAMA (482)		N. Spinel-Bejarano et al (318)	
				YORA (n=117)	EORA (n = 122)	YORA (n=96)	EORA (n=104)
VS	40.2 $\pm$ 24	27.8	40.2	28.9	50.8	28.5 $\pm$ 14	31.9 $\pm$ 18
CRP	15.4 $\pm$ 21.3	34.9	34.1	12.4	30.8	3.2 $\pm$ 4.3	1.5 $\pm$ 1.9

Tableau 49 : Comparaison des marqueurs d'inflammation biologiques entre les différentes séries et notre étude.

3. Bilan Radiologique :

Il est universellement admis que la radiographie est une méthode d'imagerie reproductible et accessible au cours d'une PR, réalisée chez tous les patients suspects de PR pour établir le stade de la maladie. Elle montre des changements avancés de la maladie résultant de l'activité destructrice du pannus.

Les érosions se sont avérées être un signe spécifique et relativement sensible de la PR, ce qui a prouvé l'apport de la radiographie au diagnostic de PR en utilisant la classification ACR de la maladie en 1987 (483). De même, la présence des érosions sur la radiographie initiale indique un mauvais pronostic pour le patient, en raison du stade avancé du processus inflammatoire et de la progression rapide de la destruction articulaire, ceci a été prouvé par Donnelly et al. (484) (tableau 49), ce qui a permis de conclure l'importance d'un diagnostic précoce de PR.

Tableau 50 : la progression des érosions détectées par radiographies standards au cours du temps (484).

Groupe articulaire	Nombre d'articulation	Atteinte radiologique initiale	Changements radiologiques après 1 an	Changements radiologiques après 3 ans
Inter phalangienne proximale (2-5)	864	5	38	85
Métacarpo-phalangienne (1-5)	1080	6	37	107
Poignet	216	7	32	77
Metatarso-phalangienne (2-5)	864	41	146	275

Ces critères diagnostiques étaient valables jusqu'à 2010, lorsque les érosions étaient considérées comme un élément clé de la PR, mais souvent indépendantes de la synovite. Cette conclusion a été tirée des constatations que les érosions

progressent même si les signes inflammatoires cliniques ou biologiques se normalisent avec le traitement (485).

Les nouveaux critères de diagnostic de la PR (ACR 2010) servent de preuve d'échec des radiographies dans le diagnostic d'une PR précoce, car ils n'incluent aucune preuve d'imagerie.

Contrairement à la radiographie standard, l'échographie et l'IRM jouent un rôle important dans la détection des changements inflammatoires précoces.

Une cohorte rétrospective réalisée à Hôpital universitaire de Nancy entre 2005 et 2016 (486) menée sur une population atteinte de PR (n=122) a montré les résultats suivants :

Premièrement, la radiographie standard a été réalisée chez tous ces patients en montrant des érosions chez 72 cas (59.0%), parmi eux seulement 6 cas (4.9%) ont présenté des érosions à un stade précoce de la maladie, par rapport à 36 cas (29.5%) à un stade tardif (486).

Le **tableau 51** montre la répartition des érosions aux différents sites ainsi que l'augmentation de détections des érosions au fur et à mesure que la PR évolue (486).

		WRIST	MCP1	MCP2	MCP3	MCP4	MCP5	IPP1	IPP2	IPP3	IPP4	IPP5	Total Hands	MTP1	MTP2	MTP3	MTP4	MTP5	IP1	Total Feet	Total Hands +Feet	Mean of eroded joints±SD	Mean SHSe ±SD
RA																							
Erosion (N)		50	17	23	12	4	5	0	2	6	2	1	122	16	20	24	17	63	10	150	272		
Mean	SHSe*	0,27	0,14	0,25	0,11	0,04	0,07	0	0,01	0,08	0,01	0,02		0,18	0,28	0,35	0,21	0,9	0,08			2,23	5,98
	SD **	0,74	0,56	0,87	0,51	0,31	0,5	0	0,14	0,54	0,15	0,26		0,76	1,08	1,27	0,96	1,79	0,43			3,1	11,09
Early RA																							
Erosion (N)		5	2	1	1	1	1	0	2	1	0	0	14	1	0	3	2	8	3	17	31		
Mean	SHSe	0,04	0,04	0,02	0,02	0,03	0,02	0	0,05	0,02	0	0		0,02	0	0,07	0,1	0,33	0,05			0,97	1,62
	SD	0,16	0,21	0,17	0,17	0,25	0,13	0	0,26	0,17	0	0		0,17	0	0,35	0,6	1,04	0,25			1,58	3,09
Late RA																							
Erosion (N)		45	15	22	11	3	4	0	0	5	2	1	108	15	20	21	15	55	7	133	241		
Mean	SHSe	0,35	0,18	0,33	0,14	0,04	0,08	0	0	0,1	0,02	0,02		0,23	0,38	0,45	0,25	1,1	0,09			2,68	7,53
	SD	0,85	0,64	0,99	0,58	0,33	0,58	0	0	0,62	0,18	0,3		0,88	1,25	1,45	1,06	1,96	0,48			3,38	12,44

Deuxièmement, pour l'analyse par échographie dans la même étude (486), 3660 facettes articulaires dans le groupe PR ont été analysées dont 537 facettes articulaires (10,6%) érodées étaient détectées (Tableau 52). Au moins une facette articulaire a été érodée chez 77,9% des patients atteints de PR (n=95), dont 17,2% érosions ont été détectées au début de PR et 63,9% à la fin.

Pour le diagnostic de la PR érosive, la présence d'au moins deux facettes articulaires érodées présente le meilleur compromis en termes de sensibilité et de spécificité (68,0% et 100,0%, respectivement) par rapport à d'autres combinaisons.

Tableau 52 : distribution et sévérité des érosions détectées par échographie.

		MCP2			MCP3			MCP5			Total Hands	MTP2		MTP3		MTP5			Total Feet	Total Hands+	Mean of eroded joints±SD ^{oo}	Mean USSe ^o ±SD
		D	P	L	D	P	D	P	L		D	P	D	P	D	P	L					
RA	Erosion (N)	33	26	88	25	3	17	7	55	254	6	10	6	11	33	87	130	283	537	4.4 ± 4.7		
	Grade1*	33			9		31			73	4		4		41			49	122		10.0 ± 12.0	
	Grade2**	43			7		24			74	5		7		57			69	143			
	Grade3***	71			12		24			107	7		6		152			165	272			
	Mean of US erosion grade/joint(±SD)	2.72±4.29			0.48±1.38			1.24±2.77				0.29±0.86		0.29±1.05		5.01±5.28						
Early RA	Erosion (N)	2	4	17	2	0	0	1	7	33	1	1	2	1	6	10	19	40	73	2.3 ± 3.4		
	Grade1	13			2		4			19	0		1		12			13	32		4.3 ± 7.5	
	Grade2	5			0		4			9	1		1		6			8	17			
	Grade3	5			0		0			5	1		1		17			19	24			
	Mean of US erosion grade/joint(±SD)	1.19±2.04			0.06±0.24			0.38±0.98				0.16±0.88		0.19±1.06		2.34±4.06						
Late RA	Erosion (N)	31	22	71	23	3	17	6	48	221	5	9	4	10	27	77	111	243	464	5.2 ± 4.9		
	Grade1	20			7		27			54	4		3		29			36	90		12.1 ± 12.7	
	Grade2	38			7		20			65	4		6		51			61	126			
	Grade3	66			12		24			102	6		5		135			146	248			
	Mean of US erosion grade/joint(±SD)	3.27±4.74			0.63±1.58			1.5 ± 3.12				0.33±0.85		0.33±1.06		5.96±5.35						
OA	Erosion (N)	0	0	4	0	0	0	0	1	5	1	0	0	0	1	1	4	7	12	0.3 ± 0.4		
	Grade1	3			0		0			3	0		0		4			4	7		0.4 ± 0.7	
	Grade2	1			0		1			2	1		0		2			3	5			
	Grade3	0			0		0			0	0		0		0			0	0			
	Mean of US erosion grade/joint(±SD)	0.11±0.37			0			0.04±0.29				0.04±0.29		0		0.17±0.49						

*Grade 1 = single erosion <2 mm in its largest dimension;
**Grade 2 = single erosion ≥2 mm and < 3 mm in its largest dimension or no more than two erosions < 2 mm;
***Grade 3 = single erosion ≥ 3 mm in its largest dimension or multiple erosions^o
^oMean of total Erosive Score US (USSe)
^{oo}Standard Deviation

En somme, d'une part, l'évaluation radiographique a trouvé 42 patients atteints de PR répartis en six PR précoce et 36 PR tardive. D'autre part, l'échographie a détecté 95 patients atteints de PR répartis en 21 PR précoce et 78 PR tardive (486).

Ces résultats ont été confirmés par différentes études à savoir : l'étude Wakefield et al. (487) ont démontré que l'échographie permet de détecter 6,5 fois plus d'érosions au niveau des MCP à un stade précoce de PR et 3,5 fois plus d'érosions à un stade plus tardif que la radiographie standard. Ainsi, l'étude ESPOIR (488) a trouvé que l'échographie a détecté 6,8 fois plus d'articulations érosives à un stade précoce de PR par rapport à la radiographie (489).

Sur ces données, on peut conclure l'efficacité et la sensibilité élevée de l'échographie en termes de détection précoce des érosions à un stade précoce de PR.

De plus, elle joue un rôle important pour le diagnostic chez les personnes à risque de développer une PR (490-493), et principalement les auto-anticorps négatifs (494, 495) d'où l'utilité dans ce cas du Doppler de puissance (PD) (490, 491).

Dans notre étude, on a réalisé 10 radiographies standards dont 8 revenant en faveur de déformations et d'érosions caractéristiques de PR, tandis que 2 revenant normales. L'échographie a été réalisée par la suite chez les 2 patients ayant une radiographie standard normale ; Elle a montré, une polysynovite débutante et un épanchement intra-articulaire minime.

Une seule IRM du bassin a été réalisée dans notre étude revenant normale.

Selon les résultats des différentes études comparatives entre l'apport d'IRM et d'échographie en terme d'érosion et de ténosynovites (Tableau 53 (a,b)), l'IRM a resté supérieur par rapport aux autres examens radiologiques.

Tableau 53(a) : Comparaison de la sensibilité de détection entre la radiographie, l'échographie dans les différentes études.			
		IRM	Echographie
Mains			
Série	Localisation	%	
Navalho (496) n=45	Carpienne	26(86.7%)	19(63.3%)
	MCP	23(76.7%)	13(43.3%)
	IPP	26 (86.7%)	16(53.3%)
	Ténosynovite des extenseurs	20 (66,7%)	12 (40%)
	Ténosynovite des fléchisseurs	26 (86,7%)	15 (50%)
Wakefield et al (497)	Ténosynovite des fléchisseurs	41 (82%)	24 (48%)
	Ténosynovite des extenseurs	36 (72%)	9 (18%)
Notre étude (n=10)	Ténosynovite des fléchisseurs	–	2(20%)
	Ténosynovite des extenseurs	–	6(60%)

Tableau 53(b) : Comparaison de la sensibilité de détection entre la radiographie, l'échographie et l'IRM dans la détection des érosions au niveau de l'épaule.

Epaule				
		Radiographie	IRM	Echographie
Alasaarea et al. (498) (n=26)	Erosions humérales	19(73%)	25(96%)	24(92%)
Amin et al. (499)	Scapulo-humérale	15 (30%),	46 (92%)	41 (82%)

IV. Critères d'évaluation :

L'activité de la PR est évaluée actuellement par le score de DAS 28, il existe une corrélation importante entre cette activité et le risque évolutif à moyen et long terme, en particulier le risque de dégradation ostéo-cartilagineuse et le risque d'handicap fonctionnel ultérieur.

Chez les patients atteints de PR, la douleur et la raideur matinale peuvent entraîner une incapacité fonctionnelle, altérant ainsi la qualité de vie personnelle et professionnelle (500, 501). Cependant, l'étude bibliographique montre que les études cliniques se concentrent presque exclusivement sur la raideur matinale (502) tandis que la douleur spécifiquement matinale n'a été évaluée que par une petite minorité d'études.

1. La raideur matinale :

Une étude a été réalisée par Yazici et al. (503) sur 337 patients pour comparer le degré de raideur matinale chez les patients qui ont une PR précoce, 70 patients (21%) n'ont signalé aucune raideur matinale, 52 (15%) avaient une raideur <15 minutes, 52 des cas (15%) pendant 16 à 59 minutes et 163 des cas (49%) pendant ≥ 1 heure. Les auteurs ont conclu que le degré de la raideur matinale semble refléter davantage le degré d'incapacité fonctionnelle plus que les marqueurs traditionnels de l'inflammation (504, 505).

Khan, et al. (506) a montré une corrélation entre l'activité de la maladie et la durée de la raideur matinale, dans le sens que si l'activité augmente la durée de la raideur augmente. Cette corrélation concorde avec les résultats de nos patients :

80% des patients ont présenté une raideur matinale ; elle a persisté >1H chez 60% de patients, 50% de patients souffraient d'une forte activité de maladie (DAS28>5,1).

Le Tableau 54 suivant montre la prévalence de la raideur matinale dans différentes études.

Tableau 54 : La prévalence de la raideur matinale dans différentes études.			
Série	Raideur matinale	Raideur matinale >1H	% d'incapacité fonctionnelle
COPKORD (507)	77.1%	37.1%	45.7
USA(503)	79%	49%	–
QUESTRA (508)	78%	–	–
S Sierakowski (509)	71%	–	–
Notre étude (n=10)	80%	60%	50%

Malgré toutes les avancées en matière de diagnostic, de traitement et de surveillance, la raideur matinale touche encore de nombreux patients, y compris les personnes atteintes de PR récemment diagnostiquées (49% ont raideur matinale ≥ 1 h par jour) (503) et ceux avec maladie établie (24% des patients atteints de PR pour une moyenne de 11 ans d'évolution, ont une raideur matinale > 1 h par jour)(506) .

2. L'activité de maladie :

a. DAS et anticorps :

Selon la littérature, la présence d'ACPA chez des patients atteints de PR était traditionnellement considérée comme un prédicteur de la progression radiographique et d'activité clinique plus élevée. Mais récemment, de nouvelles études suggèrent que, malgré l'existence d'une relation étroite entre positivité de l'ACPA et les dommages radiologiques, il n'y a pas d'association avec la gravité de l'activité clinique mesurée par DAS28.

Selon étude Alicante (n=260) (461), le DAS28 était de 2.8 chez les patients ayant des Ac positifs (ACPA, FR positif ou les 2 Ac) et de 2.6 chez les patients FR négatif et ACPA négatifs, montrant ainsi aucune corrélation entre la positivité des Ac et l'activité de maladie. De même, N. Spinel-Bejarano et al. (318) et l'étude QUESTRA (508) ont observé les mêmes résultats.

Tableau 55 : Le DAS moyen des pays d'étude QUESTRA et la positivité du FR.		
Pays d'étude QUETRA (508)	DAS28 (0-10)	Facteur rhumatoïde %
Danemark	3.3	73.7
France	3.6	75.3
Irland	4	81
ITALY	4.5	72.7
Pologne	5.3	70.8
Espagne	3.5	71.4
Sweden	3.6	82.0
UK	4.2	84.4
SERBIA	6.1	71.4
US	3.2	69.9
ARGENTINA	5.6	90.5

La répartition de l'activité de maladie dans notre étude rejoint celle de la population jordanienne (321).

Tableau 56 : Répartition de l'activité de maladie selon le score DAS28 dans différentes études.				
DAS28	DAS28>5,1	3,2<DAS28≤5,1	2.6<DAS28≤3,2)	DAS28<2.6
A. Lutf et al. (N=100) (470)	–	36	15	49
Kreps, et al. (n=174) (474)	34%	51%	77%	12%
ALGERIE (197)	31.7	45.8	8.4	14.0
Jordanie (n=465) (321)	51%	37%	7%	
Notre étude n=10	50%	20%	30%	–

b. Corrélation entre DAS et sexe :

Selon l'étude suédoise BARFOT(n=416) (510), les femmes(64.7%) avaient un DAS28 et un HAQ plus mauvais que les hommes au début de l'étude , et également après 8 ans d'évolution (DAS28 :3.89, HAQ :0.74 chez les femmes / DAS28 :2.92, HAQ :0.54 chez les hommes), suggérant une évolution plus sévère de la maladie chez les femmes. Pourtant, la destruction articulaire était similaire chez les femmes et les hommes.

Cette contradiction semble s'expliquer par la possibilité que les femmes ont obtenu un score plus mauvais dans le DAS28 en raison d'une perception plus élevée de la douleur (511).

Un DAS28 plus élevé chez les femmes a également été décrit par d'autres études, ceci peut clarifier la raison pour laquelle la rémission est moins fréquente chez les femmes après 2 et 5 ans d'évolution (512, 513).

3. HAQ :

Pour évaluer l'incapacité fonctionnelle chez les patients atteints de PR, le Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) auto-administré a été développé en 1980 et a été considéré comme un instrument fiable (514, 515).

Une revue complète de plus de 100 publications concernant la fiabilité, la validité et l'application du HAQ est fournie par Ramey et al. (514). Pour cela le HAQ est largement utilisé et traduit en plusieurs langues notamment la Russie, l'Italie (516), l'Allemagne (515) et la Chine (517).

Il a été adapté du Stanford HAQ, qui est un composant standard du système d'information médicale sur l'arthrite, les rhumatismes et le vieillissement (ARAMIS) (518, 519).

Cependant, il n'existe pas de version japonaise établie de la HAQ, une étude a été réalisé sur la population japonaise (n=3763) afin d'adapter le HAQ à la culture japonaise, il a fallu changer 3 questions. «**Montez et descendez du lit**» a été remplacé par «monter et descendre du futon (un matelas posé sur le sol)», «**couper votre viande**» a été remplacé par «utiliser des baguettes pour le repas» et «**poser et enlever un livre (comme un sac de sucre) au-dessus de votre tête** » a été modifié pour« atteindre et descendre une bouteille en plastique de 2 litres (comme une bouteille d'eau) au-dessus de votre tête ». Ces modifications sont importantes pour l'adaptation interculturelle entre les pays occidentaux et le Japon, et il était nécessaire de comparer les réponses du HAQ et du J-HAQ (520), ce qui va permettre de faire la comparaison internationale dans les études cliniques des patients atteints de PR.

a. Corrélation HAQ et érosion :

Selon une étude réalisée en France par **Combe et al.** (n=191)(481) , 98 patients (65,3%) avaient un score HAQ> 1 au départ, mais respectivement après 3 ans, 5 ans, chez seulement 46 patients (27,4%) et 34 patients (21,8%). 19.1% des patients avaient un HAQ élevé >2 au début puis 5.8 % à 3 ans et 4.5% à 5 ans. Généralement ils ont noté une amélioration chez 90% des patients du HAQ. Chez la même population étudiée, les dommages radiologiques ont augmenté progressivement chez la moitié des patients ; aucune érosion n'était présente au début chez 58,0% des patients, contre 24,2% et 22,4% à 3 et 5 ans. Sur ces données

de littérature, il est clair que les érosions radiologiques progressent malgré une bonne amélioration du HAQ.

Ces données sont similaires aux résultats de **Hulsmans et al (521)**, et inférieur aux résultats obtenus par **Bakker et al. (522)**.

b. Corrélation HAQ et DAS28 :

Selon l'étude suédoise TIRA (523) basée sur 132 patients atteints de PR précoce, le DAS28 et le HAQ ont été enregistrés au cours de toutes les visites de suivi annuelles pendant 8 ans.

On note 36% des patients ont un **HAQ élevé** à l'inclusion et au cours de toutes les visites, parmi ces patients 24% avaient un score HAQ ≥ 1 à l'inclusion et qui a été maintenu ≥ 1 au suivi de 8 ans malgré l'amélioration de leur DAS-28 sous traitement (**Figure 64**). Ainsi on note que la majorité des patients de ce groupe étaient des femmes (523).

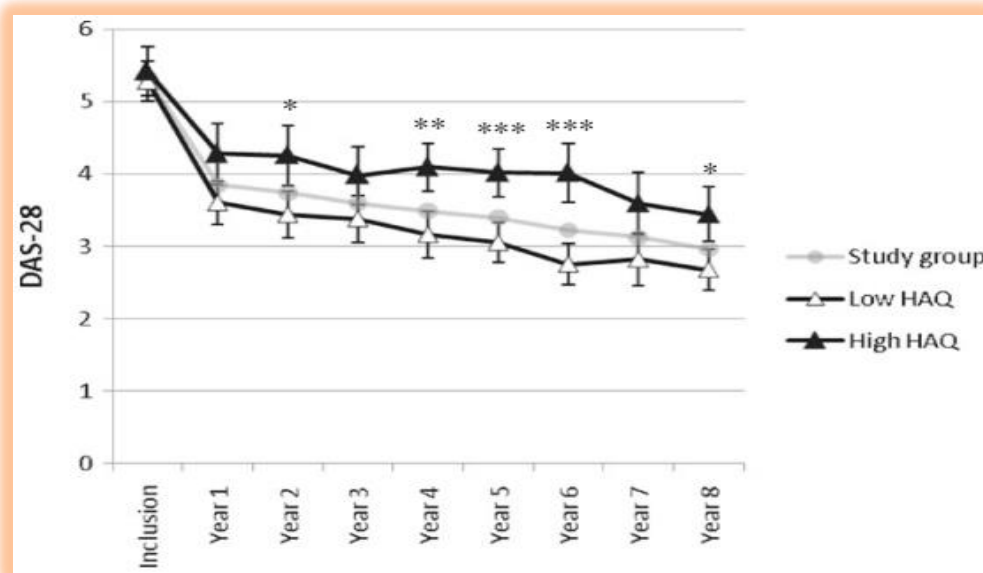


Figure 64 : Etude TIRA (523) : malgré l'amélioration du DAS28, le groupe de sujet ayant un HAQ ≥ 1 (triangles noirs) a gardé un HAQ élevé durant toute la période de l'étude par rapport au groupe ayant un score HAQ < 1 (triangles blanc) .

V. Traitement :

1. La corticothérapie :

En 1950, Hench et ses collègues (524) ont remporté un prix Nobel de médecine et de physiologie pour avoir découvert l'effet bénéfique dramatique de la cortisone sur un patient atteint de la polyarthrite rhumatoïde (PR) à la fin des années 1940. Et depuis leur première utilisation, les glucocorticoïdes (GC) font partie de l'arsenal thérapeutique de PR. Cependant, même si les GC sont encore largement les médicaments les plus prescrits, leur toxicité est discutée de manière controversée, donc il est difficile d'obtenir un consensus sur leur utilisation dans la PR. La dose, les schémas thérapeutiques et les voies d'administration restent aussi relativement vagues.

Les recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) préconisent l'utilisation des GC comme traitement d'appoint aux DMRDS, avec des doses faibles et pour une durée la plus courte possible.

a. Efficacité clinique et structurelle des Glucocorticoïdes sur la PR :

Dans l'essai CAPRA-2 faite sur 2 groupes de patients atteints de PR établie (8 ans d'évolution) et active, les patients du 1^{er} groupe qui ont été traités par la prednisone à faible dose (5 mg / jour) ajoutée aux DMARDs ont considérablement amélioré leur activité de maladie à 12 semaines par rapport au 2^{ème} groupe traité par placebo (PBO) ajouté aux DMARDs (classique dans 90% et biologiques 10%) (525, 526).

Dans l'essai Care RA, les patients atteints de PR précoce ont été traité par 2 arsenaux thérapeutiques (527), le 1^{er} groupe a été traité initialement par les glucocorticoïdes (30 mg / jour de prednisone diminuée à 5 mg / jour en 6 semaines) associés avec MTX, tandis que dans l'autre groupe, le MTX a été initié sans

glucocorticoïdes. La rémission selon le score DAS28 a été obtenue chez 65% du 1^{er} groupe, par rapport à 47% chez le 2^{ème} groupe après 16 semaines de traitement. Même après 2 ans de suivi, le score de rémission était considérablement élevé chez le 1^{er} groupe (528, 529).

L'étude CAMÉRA-II 2017 (529) portant sur 236 patients, a montrée non seulement l'efficacité clinique de l'utilisation pendant 2 ans d'une dose de 10 mg / jour de GC associée au MTX, mais aussi le ralentissement de la progression des érosions radiologiques chez 78% patients (sans érosions) par rapport à 67% de patients qui ont été sous MTX +placebo (530) .

Selon l'étude BeSt (531), 508 patients ayant une PR précoce suivant le protocole COBRA (Sulfasalazine+ MTX+ GC 60mg /jr avec dégression jusqu'au 7.5mg/jr) ont présenté une meilleure efficacité clinique à 3 mois par rapport aux patients sans GC. À 10 ans, environ 50% des patients sélectionnés dans l'étude étaient en rémission (532).

→À la lumière de ces données et d'autres données de la littérature, il y a peu de doute que les GC soient efficaces pour réduire l'activité de la maladie chez les patients atteints de PR, au moins à court terme. Néanmoins, la confirmation de ses bénéfices clinique à moyen et long terme reste difficile.

En 2007, une méta-analyse de 15 études était en faveur d'une réduction significative de la progression des érosions par l'association GC + DMARDcs (533). Ainsi une réduction de la progression radiographique chez 70% des patients a été démontrée lors d'une étude réalisée en 2012 (534).

À la lumière de la littérature, l'effet structurel des GC semble clair. De plus, l'évolution favorable de la progression radiographique peut durer même après l'arrêt des glucocorticoïdes.

Par rapport aux doses administrées de corticothérapie, la littérature n'a pas montrée de différence entre l'efficacité des schémas de forte dose et de dose moyenne (535–537)

Le taux d'utilisation de corticostéroïdes à Canada (538), varie de 30% à 40% durant toute la période de prise en charge, également à QATAR (539), ils ont été utilisés chez environ 40% des patients de l'étude mais leur utilisation varie considérablement à travers le moyen-orient (29,3% –80,8%) (320, 321, 540).

Dans le nord de l'Algérie, plus de 90% des patients prenaient des glucocorticoïdes (541). Dans notre série, la totalité de nos patients a été mise sous corticothérapie, associée aux DMARDs. La rémission était favorable généralement et était obtenue chez 70% des cas, rejoignant les données de la littérature.

Study	Disease duration	Intervention	Period of evaluation	Outcomes	Results
Buttgereit <i>et al</i> (CAPRA-2) ¹⁵	Mean 8 years	MR prednisone (5 mg/day) (Gp 1) or PBO (Gp 2)+existing DMARDs	12 weeks	ACR 20	Gp 1: 48% Gp 2: 29%*
Verschuere <i>et al</i> (CareRA) ²⁰	≤1 year	csDMARDs with (Gp 1) or w/o (Gp 2) GCs (30 mg/day to 5 mg/day in 6 weeks)	16 weeks	DAS28-CRP<2.6	Gp 1: 65% Gp 2: 47%
Verschuere <i>et al</i> (CareRA at 1 year) ²¹	≤1 year	csDMARDs with (Gp 1) or w/o (Gp 2) GCs (30 mg/days to 5 mg/days in 6 weeks)	1 year	DAS28-CRP<2.6	Gp 1: 67% Gp 2: 57%
Markus <i>et al</i> (BeSt at 10 years) ²³	≤2 years	Initial groups of randomisation: MTX then substituted with csDMARDs (Gp 1) or MTX then addition of csDMARDs (Gp 2) or COBRA scheme=MTX+SSZ+GCs (60 mg/day to 7.5 mg/day in 6 weeks) (Gp 3) or MTX+IFX (Gp 4)	10 years	DAS44 <1.6	Approx. 50% in each Gp
Safy <i>et al</i> (CAMERA-II follow-up) ²⁵	≤1 year	Initial groups of randomisation: GCs (10 mg/day) (Gp 1) or PBO (Gp 2)+MTX	Median 6.6 years	Initiation of first bDMARD	Gp 1: 31% Gp 2: 50%*
Ajeganova <i>et al</i> (BARFOT at 10 years) ²⁷	≤1 year	Initial groups of randomisation: csDMARDs with (Gp 1) or w/o (Gp 2) GCs (7.5 mg/day)	10 years	Use of bDMARD	Gp 1: 15% Gp 2: 15%

*P<0.05.
ACR, American College of Rheumatology; approx, approximately; bDMARD, biological disease modifying antirheumatic drugs; CRP, C reactive protein; csDMARDs, conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; DAS44, disease activity score in 44 joints; GCs, glucocorticoids; Gp, group; MR, modified release; MTX, methotrexate; PBO, placebo; SSZ, sulfasalazine; w/o, without.

Figure 65 : les études faites sur l'efficacité clinique des glucocorticoïdes durant les 6 derniers années.

b. Toxicité des glucocorticoïdes :

Peu importe la dose utilisée des GC dans les protocoles thérapeutiques, leur toxicité reste une préoccupation majeure (542).

Les études observationnelles ont généralement montré la présence d'événements indésirables chez les patients atteints de PR sous glucocorticoïdes plus que chez ceux sans glucocorticoïdes, que ce soit les événements cardiovasculaires, les infections ou l'ostéoporose(538).

La fréquence de la toxicité cardiovasculaire a été notée par une méta-analyse récente qui a montré une augmentation des événements cardiovasculaires chez 47% des patients atteints de PR sous GC à faible dose (543). Ainsi une mortalité accrue a été constatée chez une population nord-américaine, recevant 8 à 15 mg / jour de glucocorticoïdes (544).

Afin d'améliorer un bon équilibre entre l'efficacité et la sécurité à long terme, l'élaboration d'autres recommandations était nécessaire (545,546).

Lors de l'utilisation d'un traitement glucocorticoïdes à long terme (≥ 6 mois), l'EULAR a défini 5 mg / jour ou moins (si nécessaire pour contrôler la maladie) comme apport journalier acceptable en terme du risque cardiovasculaire, d'hyperglycémie / diabète, d'ostéoporose et d'infection pour la grande majorité des patients, mais le risque individuel doit également être évalué en tenant compte les caractéristiques spécifiques de chaque patient.

2. Les DMARDsc :

Les progrès dans la compréhension de la pathogénie de PR ont conduit aux développements et l'introduction de nouvelles classes thérapeutiques à un répertoire anciennement limité (547).

Les résultats ont été considérablement améliorés grâce à l'utilisation efficace du méthotrexate (MTX), au meilleur accès aux agents biologiques (547) et aussi grâce à la connaissance des avantages d'un traitement précoce ; atteindre les objectifs thérapeutiques et éviter les invalidités permanentes (548).

Les autres DMARDs conventionnels (csDMARD), y compris l'Hydroxychloroquine (549), la Sulfasalazine (550) et le Léflunomide (551) restent aussi des thérapies importantes (547) et ils ont été également utilisés avec succès.

Le MTX est généralement utilisé en première ligne dès la confirmation du diagnostic clinique dans la plupart des cas, sauf s'il existe des contre-indications (548).

Malgré l'efficacité fameuse et élevée du MTX (552), jusqu'à 75% des patients n'atteignent pas un état de faible activité dans les 3 à 6 mois, voire 12 mois après le début du traitement par MTX en monothérapie à dose de 25 mg / semaine (553).

Toutefois, la combinaison de MTX avec d'autres DMARDs, GC ou biothérapie a montré une efficacité clinique bonne et plus rapide et une prévention de lésions radiologiques par rapport au MTX seul (554, 555).

Selon une étude faite par l'équipe **Alam et al.** à QATAR (539) sur 496 patients, le MTX était le plus couramment prescrit (65,3%), dont 27% des patients recevant du MTX en monothérapie, 20,8% reçoivent du MTX combiné avec Hydroxychloroquine,

sulfasalazine ou léflunomide, et 13,3% des patients ont reçu le MTX avec DMARDsb. Dans cette série 30.3% de patients ont obtenu **une rémission selon le DAS28**.

Les résultats de cette étude chez ces patients reflètent les schémas de traitement pratiqués dans le monde entier.

En comparant le taux d'utilisation du MTX entre les différentes séries d'études : on note une utilisation modérée à QATAR par rapport aux autres pays ; il a été utilisé chez 89,3% des patients égyptiens âgés de 16 à 40 ans et 58,4% des patients de plus de 60 ans (**320**) .

Les résultats de notre étude concordent avec la littérature (**Tableau 57**), 70% des patients ont été mis sous MTX avec une rémission selon le DAS28 chez 40%.

Tableau 57 :L'utilisation du Méthotrexate selon la littérature.	
Etudes	MTX comme traitement
Arabie saoudite (556, 540)	71%
Jordanie (321)	75%
Japon (557)	74.9%
Danois (558)	76%
Algérie (541)	72.2%
Notre série	70%

L'étude **CONCERTO (**559**)** a récemment étudié l'efficacité de MTX avec un dosage initial (2,5mg/5mg/10mg ou 20 mg / semaine), d'une part seul et d'autre part en association avec l'adalimumab à dose de 40 mg / 2 semaines.

D'une part, ils ont noté une amélioration clinique statistiquement significative de l'efficacité du MTX seul par rapport à l'augmentation de la dose de 2.5mg à 20mg/jr. D'autre part l'augmentation de la dose de MTX de 2.5 mg à 20 mg /

semaine en association à 40 mg / semaine d'adalimumab a donné une amélioration similaire durant les 26 semaines de traitement.

La progression radiographique et le HAQ étaient également similaires entre les 2 groupes de traitement, ce qui signifie que l'augmentation de la posologie ne retentit pas sur l'efficacité.

Une méta-analyse portant sur la relation dose-effet de MTX en mono- et en association avec les autres DMARDs, GC, ou avec la biothérapie a montré qu'aucune stratégie thérapeutique concernant l'augmentation de la dose de MTX n'a eu un effet sur l'efficacité clinico-biologique.

Dans notre série, la dose moyenne de MTX était de 11.85 mg/sem, avec un DeltaDAS28 de (-1.45) et 40 % des cas avaient une bonne réponse EULAR.

Tableau 58 : L'amélioration du DAS après prise de MTX selon les différentes séries.

série	MTX-dose (mg/sem)	Nombre de malades	Delta DAS28
Notre série	11.85	7	-1.45
CAMERA (560)	7.5	148	-
CIMESTRA(561)	7.5	80	-2.20
BeSt(532)	15	237	-1.20
CAMERA-II(562)	30	119	-1.23

Dans des études à long terme, la plupart des patients ont généralement démontré un **ralentissement de la progression** de leurs lésions radiologiques sous MTX. De plus les patients qui avaient une rémission de l'activité de la maladie ont montré un **arrêt de la progression des dommages (564-568)**.

Deux autres études ont aussi trouvé une inhibition significative de la progression au cours du traitement par MTX, par rapport à la progression radiologique lors d'un traitement antérieur avec les autres DMARD qui étaient cliniquement insuffisants (569, 570).

La capacité à retarder la progression des signes radiographiques est considérée comme le critère le plus important pour le contrôle de la maladie (571).

En Arabie saoudite (556, 540), ainsi à QATAR (539), l'Hydroxychloroquine est la deuxième molécule utilisée parmi les DMARDsc (34%), puis moins fréquemment la sulfasalazine (3,4%) et le léflunomide (2,4%) (540).

Dans notre étude, la prise en charge thérapeutique par l' Hydroxychloroquine est de 30% soit chez 3 patients. Ainsi qu'une rémission complète a été obtenue

3. DMARDb :

Les DMARDb ciblent spécifiquement les facteurs connus et impliqués dans la pathogénie de PR : les inhibiteurs de (TNF) (572) et divers autres produits biologiques (573, 574). Ils ont montré une efficacité contre la PR.

Ces médicaments contrôlent efficacement les signes de PR même chez des patients à un stade avancé de la maladie (575), mais ils sont plus chers que les DMARDs classiques et leurs effets secondaires sont plus sérieux (les infections opportunistes...)(576, 577) .

Finalement, le cout élevé de la cure ainsi le niveau socioéconomique des patients surtout de la région nord-africaine limite l'utilisation de cette classe thérapeutique. En Arabie saoudite (556) la prise en charge par les DMARDb était de

41,5% par rapport à 26% à QATAR (539), à 24% en Jordanie (321) et seulement à 4 % Algérie (578-580).

Tableau 59 : Les modalités d'administration et coûts des biothérapies disponibles (bDMARD)

Classe	Nom commercial	Posologie	Voie	Modalités	Coût annuel en DH
Anti TNF					
Infliximab (INF)	Rémicade	3mg/Kg à S0, S2, S6 puis chaque 8 semaines	IV	Perfusion en hospitalier	180 000-250 000
Etanercept (ETN)	Enbrel	50 mg / semaine	SC	52 inj/an	155 000
Adalimumab (ADA)	Humira	40 mg/15 j	SC	26 inj/an	158 000
Golimumab (GLB)	Simponi	50 mg/ par mois à la même date chaque mois	SC	12 inj/an	125 000
Certolizumab (CTZ)	Cimzia	400 mg à S0, S2, S4 puis 200 mg chaque 2 semaines	SC	24 inj/an	130 000-150 000
Anti interleukine					
Tocilizumab (TCZ) (anti IL6)	Actemra	8mg/kg/mois	IV	Perfusion en hospitalier	155 000-200 000
Anakinra (ANK) (anti IL1)	Kineret	100 mg/j	SC	365 inj/an	125 000-130 000
Anti-cellulaire					
Rituximab (RTX) (anti-CD20)	Mabthera	1g x 2 à 15 jours d'intervalle	IV	Perfusion en hospitalier	60 000
Abatacept (ABT) (anti-CTLA-4)	Orencia	500 mg à 1g à S0, S2, S4 puis chaque 4 semaines	IV	Perfusion en hospitalier	65 000-80 000

Un essai contrôlé randomisé précoce a suggéré que la **monothérapie par Rituximab** était inférieure au Rituximab en association avec le MTX ou le CYC, et

n'était pas significativement plus efficace que le MTX seul chez les patients atteints de PR établie (581).

Des essais ultérieurs ont montré que le **Rituximab en association avec le MTX** était supérieur au MTX seul chez les patients à PR établie (étude SERENE et REFLEX). (582, 583) et ceux à PR précoce (étude IMAGE) (573).

Une analyse groupée de dix registres européens (collaboration CERERRA(584)) impliquant 1195 patients atteints de PR, ont rapporté que **le Rituximab en association avec soit le MTX ou le léflunomide (LEF)** a montré des taux significativement plus élevés de bonne réponse EULAR à 6 mois par rapport au Rituximab en monothérapie. Cette étude suggère également que le Rituximab pourrait être associé au LEF chez les patients intolérants ou ayant une contre-indication pour le MTX afin d'améliorer l'efficacité clinique.

Selon ces données de la littérature (585), on peut conclure que la combinaison MTX –DMARDsb a un effet supérieur que le MTX ou le DMARDb seul.

Dans notre étude, le Rituximab était prescrit comme biothérapie de première intention chez 30% des cas qui n'ont pas répondu au MTX seul. Cette attitude thérapeutique rejoint les recommandations de la SMR. La SMR propose le Rituximab en première ligne dans sa stratégie de prise en charge suite à l'efficacité de cette molécule à la fois chez les patients naïfs d'anti-TNF et aussi bien chez ceux ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF (586).

Quant aux données d'efficacité, notre série a montré une efficacité symptomatique du RTX, qui s'est traduite dès le troisième mois par une diminution

des paramètres cliniques (NAD, NAG), biologiques (VS, CRP) et une baisse significative du DAS 28.

La réponse à 6mois a été retrouvée dans notre série chez 100% des cas, celle-ci est comparable aux résultats retrouvés dans la série EL BOUCHTI (587) (94%), et plus élevée à celle de la série Q Somerville et al. (588) (60%) (Tableau 60).

Tableau 60 : Pourcentage de patients répondeurs EULAR a 6 mois de prise de Rituximab.		
Les études	Nombre de patients PR et sous Rituximab	Nombre de patients répondeurs EULAR à 6 mois
Notre etude	3	100%
Somerville et al. (588)	20	60%
Quartuccio et al. (589)	50	82%
Sellam et al.(463)	208	74%
Chatzidionysiou et al. (465)	2019	65%
Gervai et al. (590)	646	60%
Soliman et al. (BSRBR) (591)	646	60%
Cauderc et al. (592)	46	71.5%
EL BOUCHTI et al (587)	40	94%
Tahiri et al. (593)	53	83%
El Rharras et al. (594)	62	86.3%
Saidi et al. (595)	63	92%

❖ Les facteurs prédictifs de réponse au Rituximab :

La littérature sur le sujet des facteurs pronostiques de réponse thérapeutique au Rituximab est très discordante (596) avec plusieurs études qui s'opposent.

On a trouvé que le DAS28 élevé est corrélé positivement et de façon statistiquement significative avec une réponse bonne à modérée. Ainsi, dans notre étude, un score DAS28 initialement élevé était un facteur pronostique de bonne réponse thérapeutique. Ce résultat est similaire à celui retrouvé par Soliman et al. (591) et Soulau-Gervais et al. (590).

Pourtant, un DAS28 initialement bas a été prédictif de bonne réponse thérapeutique dans la méta-analyse de Chatzidionysiou et al (465).

Concernant le facteur rhumatoïde, les études REFLEX, SERENE, DANCER et IMAGE réalisées par Isaacs et al. (464) ont montré que la positivité pour le FR et l'ACPA était associée à une réponse clinique supérieure au Rituximab (597,598). Le même constat a été élaboré par d'autres chercheurs (591, 599). En revanche, d'autres études n'ont pas considéré la séropositivité du FR comme facteur prédictif de bonne réponse (591, 592).

Dans l'essai REFLEX, en plus de la bonne réponse clinique objectivée chez les patients ayant un FR positif, une réduction significative des lésions radiographiques n'a été vue que chez ce groupe (465, 600).

L'étude de Quartuccio et al. (589) et l'étude de Gervais et al. (590) ont montré que la positivité des ACPA n'est pas statistiquement prédictive de réponse thérapeutique. Par contre d'autres études ont trouvé le contraire c'est-à-dire, la positivité des ACPA est un facteur prédictif d'une réponse thérapeutique EULAR bonne à modérée (465,592, 601).

Concernant l'association **du Rituximab au MTX**, l'étude Jonathan C.W. Edwards (602) a montré qu'après 24 semaines de début de traitement, la proportion des patients présentant une amélioration de 50% des symptômes de la maladie selon les critères de l'ACR, était significativement plus élevée avec l'association Rituximab-méthotrexate (43%) et l'association Rituximab-cyclophosphamide (41 %) qu'avec le méthotrexate seul (13%).

4. Mise à jours des recommandations EULAR :

Le développement de nouvelles critères de classification (603) ; de nouvelles informations sur des cibles cliniques optimales, d'une nouvelle définition de rémission (604), d'évolution des algorithmes de traitement et des stratégies thérapeutiques (605, 606) et l'avènement de nouveaux médicaments (tsDMARD :JAKi et le nouveau bDMARD (607, 608) ,ont nécessité deux mises à jour des recommandations EULAR (548, 609).

La 1 ère mise à jour a été basée sur trois recherches documentaires. Leur but est d'évaluer l'efficacité des bDMARDs , (610) des glucocorticoïdes (GC), des DMARD synthétiques (cs) et synthétiques ciblés (ts) (611) et la sécurité des traitements pharmacologiques dans la PR.

La 2^{ème} mise à jour de 2019 (612) était basée sur deux recherches, l'une sur la sécurité et l'autre sur l'efficacité d'interventions pharmacologiques dans la PR.

Cependant les coûts élevés des médicaments limitent encore leur utilisation généralisée et contribuent ainsi à l'inégalité d'accès aux meilleurs soins dans diverses régions et pays (613, 614).

Aujourd'hui, il est largement admis que la rémission clinique est la principale cible thérapeutique des patients atteints de PR avec une faible activité de la maladie comme meilleure alternative possible, et qu'une stratégie de traitement cible (treat-to-target) doit être appliquée au cours de la prise en charge de ses patients (615, 616). Ces objectifs seront assurés par le suivi des nouvelles recommandations EULAR2019 récemment élaborées.

Finalement, des différentes modalités de dégressions thérapeutiques ont été évaluées par plusieurs études dont les résultats sont en cours, tels que Pope EULAR 2017/ACR 2018/2019 (617, 618), Stouten 2018 (CareRA) (619, 620), et Takeuchi 2019 (RA-BEYOND) (621).

Les recommandations EULAR 2019 (622) :

1	Le traitement par DMARD doit être instauré dès que le diagnostic de PR est posé
2	Le traitement doit viser à atteindre un objectif de rémission prolongée ou de faible activité de la maladie chez chaque patient.
3	La surveillance doit être fréquente en cas de maladie active (tous les 1 à 3 mois); s'il n'y a pas d'amélioration d'au plus 3 mois après le début du traitement ou l'objectif n'a pas été atteint dans les 6 mois, le traitement doit être ajusté.
4	Le MTX doit faire partie de la première stratégie thérapeutique.
5	Chez les patients présentant une contre-indication au MTX (ou une intolérance précoce), le léflunomide ou la sulfasalazine doit être considéré comme faisant partie de la (première) stratégie thérapeutique.
6	Les glucocorticoïdes à court terme doivent être envisagés lors de l'initiation ou du changement de csDMARD, à des doses, schémas thérapeutiques et voies

	d'administration différents, mais devraient être réduits aussi rapidement possible.
7	Si l'objectif de traitement n'est pas atteint avec la première stratégie csDMARD, en l'absence de mauvais pronostic facteurs, d'autres csDMARD doivent être pris en compte.
8	Si l'objectif de traitement n'est pas atteint avec la première stratégie csDMARD, et les facteurs de mauvais pronostic sont présent, un bDMARD ou un tsDMARD doit être ajouté
9	Les bDMARD et tsDMARD doivent être combinés avec un csDMARD; chez les patients qui ne peuvent pas utiliser les csDMARD comme comédication, les inhibiteurs de la voie de l'IL-6 et les tsDMARD peuvent présenter certains avantages par rapport à d'autres bDMARDs
10	En cas d'échec d'un bDMARD ou d'un tsDMARD , le traitement par un autre bDMARD, ou un tsDMARD doit être pris en considération; si un traitement par inhibiteur du TNF a échoué, les patients peuvent recevoir un agent avec un autre mode d'action ou un deuxième inhibiteur du TNF.
11	Si un patient est en rémission persistante après avoir eu une corticothérapie de longue durée, on peut envisager de réduire les bDMARD ou tsDMARD, surtout si ce traitement est associé à un csDMARD.
12	Si un patient est en rémission persistante, la réduction du csDMARD pourrait être envisagée

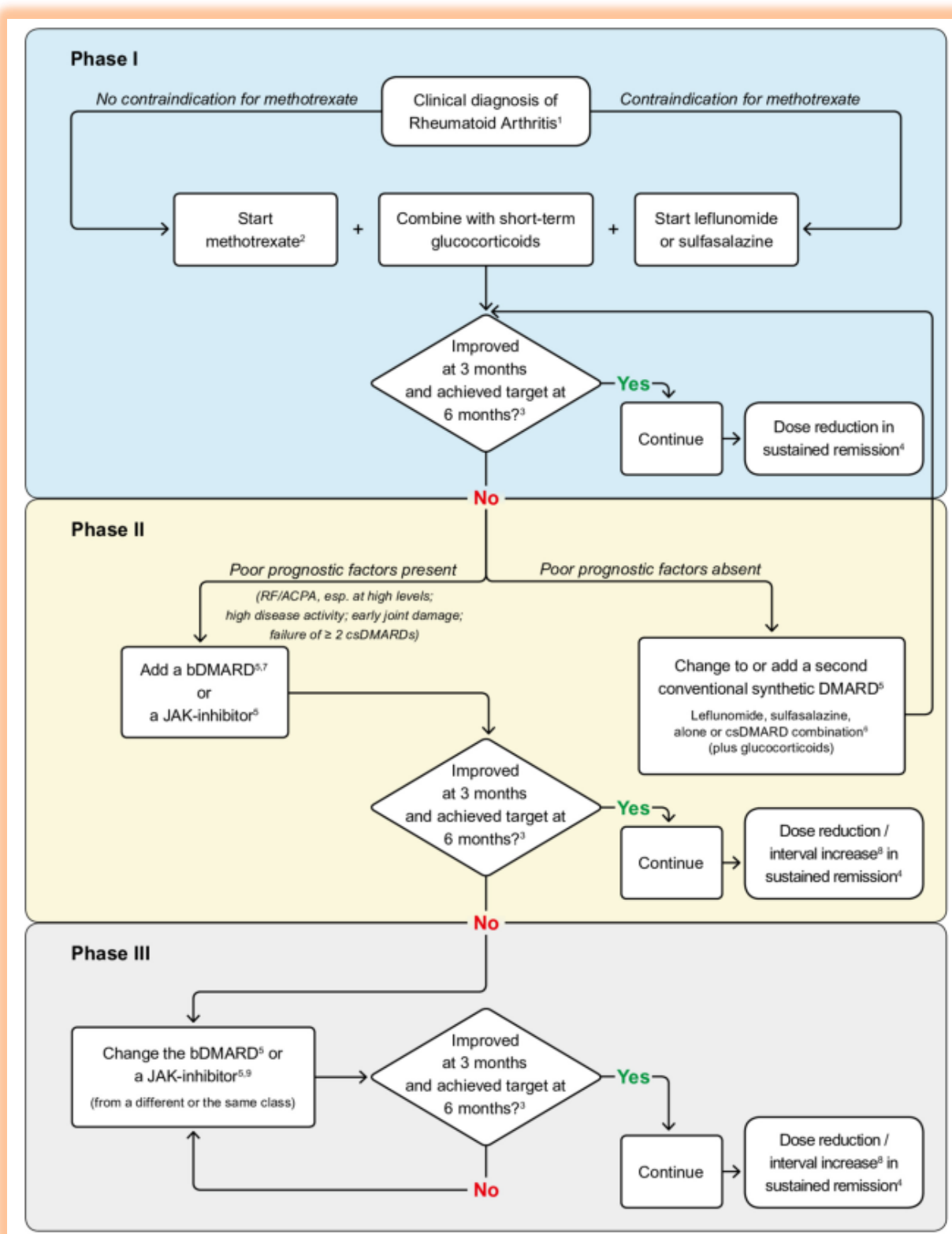


Figure 66 : Recommandation EULAR 2019 pour la prise en charge de PR.

VI. Mortalité et comorbidités :

1. La 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 **(623,624)**.

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 **(625)**.

Le risque cardiovasculaire de la PR représente le premier facteur de mortalité de cette maladie suivi des causes pulmonaires **(627)**.

2. Comorbidités :

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.

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 10 patients atteints de PR, on a relevé les comorbidités chez 6 patients ayant suffisamment de données. La prévalence des comorbidités dans ce groupe de patients était de 60%.

Dans les autres séries la prévalence des comorbidités varie entre 40% (627) et 66% (628) (Tableau 61).

Tableau 61 : La prévalence de comorbidités au cours de PR.

Série	Nombre de patients atteints de PR	Prévalence de la comorbidité
S. Chandrashekara et al. (627)	29 82	40%
Kinnunen et al. (629)	80	60%
Osiri et al. (630)	68 4	63.5 %
MC Kapetanovic et al. (631)	18 3	43%
Al-Bishri et al. (628)	34 0	66%
Notre série	6	60%

1. PR et risque cardiovasculaire

La maladie cardiovasculaire (MCV) est considérée comme une manifestation extra articulaire (631) et un facteur prédictif majeur d'un mauvais pronostic chez les patients atteints de PR (632).

Plusieurs études ont documenté une forte prévalence de MCV dans de nombreuses maladies auto-immunes (631–634).

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 (635,636). En effet, la PR séropositive peut, comme le diabète, agir comme un facteur de risque indépendant de MCV (637).

L'état pro-inflammatoire (638), la résistance à l'insuline (639), l'hyperhomocystéinémie et le stress oxydatif (640) 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 (631).

La **cardiopathie ischémique secondaire** à l'athérosclérose est la cause de décès la plus fréquente chez les patients atteints de PR (641). Les MCV représentent 30 à 50% de tous les décès chez ces patients (631). Ainsi, la polyarthrite rhumatoïde ajoutée aux MCV comme principale cause de décès dans le monde (642) nous oblige à prendre ces maladies plus au sérieux.

a. Prévalence de la MCV :

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

Dans les études citées dans le tableau 60, la prévalence des infarctus de myocarde (IDM) variait de 1.1% à 8% et la prévalence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) de 0.5% à 26%.

Tableau 62 : La prévalence des MCV au cours de PR.

série	Santiago– Casas et al. (643).	Cisternas et al. (644).	Brésil (645).	Colombie et al (646).	l'Argentine (647).	Au Mexique (648).	Notre étude
% de MCV	55,9%	46,4%	47,4%	35,1%	30,5%	20,9%	20%

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 (649).

Dans notre série, la prévalence des maladies cardiovasculaires était de 20%. On a relevé deux cas d'angine de poitrine (20%), 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 51 ans).

La prévalence de l'HTA dans la PR varie de 3,8% (650). à 73% (651). 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.

Dans notre série, on a rapporté trois principaux facteurs de risque cardiovasculaire, la dyslipidémie (20%), le diabète de type 2 (20%) et l'hypertension artérielle (40%).

b. La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire :

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(652) (Tableau 63).

Tableau 63 : La prévalence de dyslipidémie au cours de PR.

Série	Park et al. (653)	Pakistan (654)	Inde (655)	Notre étude
% de dyslipidémie	19,2%	45%	38.5%	20%

La polyarthrite rhumatoïde prédispose les patients à l'**insulinorésistance** (IR) et peut exposer les patients à un risque plus élevé de **diabète sucré** (656). De nombreux travaux ont montré une association entre les molécules de l'inflammation impliquées dans la PR et l'IR (757). 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. (628) avaient rapporté le diabète comme l'une des comorbidités communes (30,9%) chez les patients atteints de PR (n = 340). Dans l'étude COMORA (649), la prévalence de diabète sucré était de 14%, ce qui rejoint les résultats de notre étude où on a trouvé 20% de patients atteints de DT2 (Tableau 64).

Tableau 64 : Prévalence de DT2 dans les différentes séries.

Série	Al-Bishri et al (628)	COMORA (649)	ORALE (650)	SAHS (650)	Notre étude
%	30,9%	14%	16,1 %	9,5 %	20%

2. PR et risque infectieux

Les épisodes infectieux sont fréquents au cours de l'évolution de la PR, favorisés par la pathologie elle-même et les thérapeutiques employées, du fait de leurs actions immunomodulatrices.

Ces complications infectieuses, potentiellement sévères, tendent actuellement à devenir un des éléments de préoccupation majeurs dans le suivi des malades, particulièrement ceux recevant une biothérapie.

En effet, si les traitements conventionnels et la corticothérapie sont déjà à l'origine d'une incidence accrue d'infection (658). Les biomédicaments majorent encore ce risque et favorisent par ailleurs la survenue d'infections atypiques ou opportunistes.

Chez les patients traités par biothérapies, il est rapporté de façon constante et globalement comparable selon le type de molécule employée une augmentation supplémentaire du risque infectieux. Dans la plupart du temps il s'agit d'infections bénignes, notamment ORL, bronchiques, urinaires ou cutanées 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) (659). Ce risque infectieux est maximal dans les premières semaines de traitement, agissant comme un révélateur d'un foyer infectieux jusqu'alors latent.

Une attention particulière est portée sur le risque tuberculeux chez les malades sous une biothérapie. En effet, une incidence très élevée de tuberculose a été notée dès la mise sur le marché du premier anti-TNF, l'infliximab (660). Ce risque infectieux justifie actuellement un bilan pré-thérapeutique systématique avant la prescription de toute biothérapie et une prise en charge particulière.

a. La prévalence des infections au cours de PR :

La prévalence des infections dans la PR est présentée dans le **tableau 65** suivant :

Tableau 65 : Prévalence des infections dans la PR selon la littérature.				
série	Fès (661)	Albada–kuipers et al. (662)	Mc Kapetanovic et al (663)	Notre série
%	26.2%	23%	16%	10%

L'incidence d'infections sévères sous biothérapie est de l'ordre de 5.2 évènement/100 patients année rapportée par les essais cliniques (664,239). Dans notre série, la seule infection survenue sous biothérapie, était une infection urinaire chez 1 patient mis sous Rituximab.

Dans notre série aucun cas de tuberculose n'a été détecté, ce taux faible de cas peut être expliqué par le fait que nos patients précisément ceux candidats aux biothérapies bénéficiaient d'un bilan de dépistage de tuberculose latente avant instauration du biomédicament.

b. Vaccinations chez les patients atteints de PR :

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

La vaccination anti-pneumococcique 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 (665). Ce qui n'est pas le cas pour les Anti-TNF α (666).

De nouvelles recommandations de vaccination du patient sous biothérapie sont disponibles depuis février 2012 et ont été mises à jour en décembre 2014

(667). En particulier, un nouveau schéma de vaccination anti-pneumococcique 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 de rappel vaccinal dans cette indication (668,669).

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.

VII. PR et COVID19 :

L'épidémie COVID-19 représente une urgence sanitaire qui affecte inévitablement la gestion d'une maladie complexe telle que la PR (670,671). En tant que pathologie inflammatoire auto-immun chronique, la PR porte un risque infectieux plus élevé que la population générale.

L'utilisation des médicaments synthétiques et biologiques modificateurs de la maladie est associée à une augmentation potentielle de l'incidence des infections graves, mais le mauvais contrôle de l'activité de la PR à un risque infectieux encore plus grand.

Ainsi, les patients atteints de PR doivent être encouragés à poursuivre leur traitement même pendant l'épidémie de COVID-19. Cette stratégie est raisonnable car elle vise à prévenir les poussées de la maladie rhumatismale (672). De plus, l'arrêt des traitements en cours pourrait conduire à la nécessité d'introduire la corticothérapie comme thérapie de transition, ce qui peut augmenter le risque d'infection virale, tout en étant inapproprié pour la prise en charge de la pneumonie interstitielle SRAS-CoV2.

Cependant, selon une étude menée en Allemagne, ils ont prouvé que l'utilisation d'une dose >10mg/jr était associée à un risque d'hospitalisations mineures (16%), contrairement à l'utilisation des ANTI-TNF (54%).

Pour les patients atteints de PR et qui ont été infecté par Covid19, un consensus de retraitement a été adapté par l'ACR :

- Les patients avec une infection non compliquée et traitée à domicile : les DMARDs classiques et biologiques peuvent être réintroduites 7-14 jours après la résolution des symptômes.

- Pour les patients testés positifs et asymptomatiques, le traitement doit être réintroduit 10–17 jours après la positivité sérologique.

Le **tableau 66 (673)** suivant résume les recommandations de diverse directive concernant l'utilisation de thérapie immunomodulatrice pendant la pandémie COVID-19 :

Traitement	Recommandation
AINS	• Peut être poursuivi. • Envisager un arrêt en cas d'infections sévères.
Corticoïde	• Utiliser la dose la plus faible possible. • Eviter l'arrêt soudain. • Une faible dose de dexaméthasone en cas d'infection COVID-19 modéré à sévère est recommandée.
CsDMARDs	• Peut-être continué . • Envisager d'arrêter SSZ, MTX, LEF si COVID-19 documenté ou présumé.
BDMARDs, tsDMARDs	• On peut initier le traitement dans les états rhumatismaux modérés à sévères. • Il faut suspendre tous les produits biologiques à l'exception des inhibiteurs de l'IL-6 en cas d'une infection COVID-19 documentée ou suspectée • Passer à la voie sous cutanée si disponible. • Augmenter l'intervalle entre les prises ou diminuer la dose du Rituximab.
Vaccin anti pneumocoque, d'influenza et supplémentation vit D	• Recommandés.

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 pathologie auto-immune non spécifique et systémique multifactorielle touchant les articulations et évoluant par poussées à intervalle variable.

Elle est généralement subdivisée en deux sous-types : la PR séropositive et la PR séronégative pour le facteur rhumatoïde (FR) et/ou les autoanticorps anti-peptides citrullinés (ACPA).

Le diagnostic positif est posé selon les critères ACR/ EULAR permettant un diagnostic précoce de PR et par conséquent, l'instauration immédiate d'un traitement de fond (comme le méthotrexate).

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers la déformation et l'érosion des articulations touchées avec une impotence fonctionnelle plus ou moins marquée.

Des progrès importants sur le plan thérapeutique sont apparus depuis les années 2000, suite à l'optimisation et l'utilisation de nouvelles molécules biologiques ou synthétiques ciblées. Il repose :

- ↻ D'une part, sur les traitements de fond, ralentissant l'évolution de la maladie, réduisant l'intensité et la fréquence des crises et limitant l'handicap.
- ↻ D'autre part, sur les traitements de crise soulageant la douleur, l'inflammation et permettant de réduire l'intensité de la crise

Le but de ce travail est de rapporter de manière rétrospective notre expérience en matière de prise en charge de la maladie de Polyarthrite rhumatoïde chez 10 personnes ayant été hospitalisées au Service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès durant la période s'étalant entre 2008 et 2019.

Aussi, la finalité de cette étude est de montrer les aspects épidémiologiques et sémiologiques de Polyarthrite rhumatoïde, ainsi que les différentes modalités thérapeutiques et évolutives de cette maladie.

L'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde s'est développé de manière considérable ces dernières années. En effet, avec l'arrivée des biothérapies, la prise en charge s'est beaucoup modifiée et offre de nombreuses solutions thérapeutiques aux patients. En général, la réponse thérapeutique est obtenue assez rapidement (de l'ordre de quelques semaines). De plus, récemment de nombreux médicaments ciblés ont obtenu une AMM. On retrouve notamment des médicaments ciblant les interleukines ou les JAK.

Finalement, bien que ces traitements soient de mieux en mieux tolérés, ils présentent toujours un risque d'apparition d'effets indésirables, parfois graves, voire même un échappement thérapeutique. De ce fait, un suivi rapproché doit être mis en place pour la prévention et la prise en charge précoce de ces effets indésirables. En outre, un suivi biologique recherchant la présence d'AC peut permettre de détecter un éventuel échappement thérapeutique. On peut donc se demander comment limiter ce risque qui constitue un réel frein au traitement de la PR.

Résumés

Résumé de thèse :

Titre : La Polyarthrite rhumatoïde : Étude Rétrospective à propos de 10 cas colligés au Service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès

Auteur : Marmouch Ranya

Mot clés : Polyarthrite rhumatoïde – FR et anti-CCP – manifestations extra articulaires – Comorbidités – nouveautés thérapeutiques .

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune plurifactorielle. Elle correspond à un rhumatisme chronique, polysynovial, acromélique, destructeur, déformant et invalidant.

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

Matériels et méthodes :

Dans ce travail, nous rapportons de manière rétrospective notre expérience en matière de prise en charge de la maladie de Polyarthrite rhumatoïde chez 10

personnes ayant été hospitalisées au Service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès durant la période s'étalant entre 2008 et 2019.

Aussi, la finalité de cette étude est de montrer les aspects épidémiologiques et sémiologiques de Polyarthrite rhumatoïde, ainsi que les différentes modalités thérapeutiques et évolutives de cette maladie.

Résultats :

L'âge moyen au moment du diagnostic était 51 ans [34–68]. Une nette prédominance du sexe féminin est notée avec un sexe ratio de 2.33 (7 femmes /3 hommes).

Quatre patients (40%) ont débuté la maladie entre 34 et 44 ans, deux patients (20%) ont débuté la maladie entre 45 et 55 ans et 4 patients (40%) ont débuté la maladie après 55 ans.

Le motif de consultation chez nos patients était : Polyarthralgies chroniques et bilatérales (n=9), fébricule (n=2), synovite (n=6), ténosynovite (n=2), un squeeze test positif (n=2), réveils nocturnes et raideur matinale (n=8), Déformations articulaires (n=6), Epanchement du genou (n=3), syndrome sec (n=2), œdème généralisé avec ADP et splénomégalie chez un seul patient.

Le syndrome inflammatoire biologique a été relevé chez 9 patients (90 %). La vitesse de sédimentation (VS) chez nos patients à la 1ère heure varie entre [25–60] mm/h et la CRP varie entre [16–80] mg/l.

Dans notre série de 10 patients : 7 patients (70 %) étaient séropositifs pour le Facteur Rhumatoïde, 6 patients (60%) avaient des ACPA positifs ; Les anti-SSA et anti-SSB étaient positifs chez 2 patients (soit 20 %)

Les radiographies des mains, des poignets de face et des pieds (3/4 et face) ont été réalisées chez tous les patients de notre série, les résultats étaient en faveur de déformations caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde chez 6 patients (60 %). En plus 4 radiographies des genoux ont été réalisées (40%) dont 2 (20 %) ont montré des érosions spécifiques de PR.

Une IRM réalisée était normale et deux échographies articulaires ont montré une synovite débutante.

Deux biopsies des glandes salivaires (20 %) ont été réalisées revenant normales.

Trois patients de notre série ont été traités **initialement** par **corticothérapie** et **plaquenil**, et ils ont tous bien répondu au traitement. Sept patients (soit 70%) ont été traités par **Méthotrexate** et **corticothérapie** dont quatre patients ont eu une bonne réponse (soit 57%) et trois (soit 43%) patients ont nécessité le recours au **Rituximab**.

Conclusion :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie d'étiologie inconnue, atteint en principe les personnes de 35 à 50 ans.

C'est une maladie sévère et particulièrement invalidante, elle justifie donc un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoces, personnalisées, multidisciplinaires avec instauration rapide de traitements de fond afin d'obtenir une rémission ou un meilleur contrôle possible de la maladie.

Abstract

Title: Rheumatoid arthritis: Retrospective study of 10 cases at the Internal Medicine Department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes

Author: Marmouch Ranya

Keywords: Rheumatoid arthritis, RF and anti-CCP, Extra-articular Manifestations, Comorbidities, Therapeutic innovations.

Rheumatoid arthritis (RA) is a multi-factor autoimmune disease. It corresponds to a chronic, polysynovial, acromelic, destructive, deforming and disabling rheumatism.

Its clinical expression is polymorphic, and can associate in various ways articular signs and extra-articular signs at different stages of the disease. It is characterized by inflammatory attacks, joint destruction and often causes a significant handicap, altering the quality of life, thus leading to serious social consequences.

Materials and methods:

In this work, we retrospectively report our experience in the management of rheumatoid arthritis disease in 10 patients whom were hospitalized in the Internal Medicine Department of the Military Hospital Moulay Ismail Meknes, during the period between 2008 and 2019.

The purpose of this study is to highlight the epidemiological and semiological aspects of rheumatoid arthritis, therapeutic aspects, as well as the evolutionary modalities of this disease.

Results :

The average age at diagnosis was 51 years [34–68]. The female gender was slightly predominant with a ratio of 2.33 (seven women / three men).

Four patients (40%) started the disease between 34 and 44 years old, two patients (20%) started the disease between 45 and 55 years old, and 4 patients (40%) started the disease after 55 years.

Reason for consultation was chronic and bilateral polyarthralgia (n=9), fever (n=2), synovitis (n=6), tenosynovitis (n=2), a positive squeeze test (n=2), nocturnal awakenings and morning stiffness (n=8), joint deformities (n=6), knee effusion (n=3), sicca syndrome (n=2), generalized edema with ADP and splenomegaly (n=1).

The biological inflammatory syndrome was noted in 9 patients (90%). The sedimentation rate (ESR) in our patients at the first hour varies between [25–60] and the CRP varies between [16–80] mg / l.

In our series of 10 patients: 7 patients (70%) were seropositive for Rheumatoid Factor, 6 patients (60%) had ACPA positive; Anti-SSA and anti-SSB were positive in 2 patients (i.e. 20%)

X-rays of the hands and wrists of the front feet (3/4 and face) were carried out in all the patients in our series, they were in favor of joint deformities of rheumatoid

arthritis in 6 patients (60%). Besides four x-rays of the knees were performed (40%) of which 2 (20%) showed specific erosions of RA.

MRI was performed returning normal, and joint ultrasound performed returning in favor of early poly synovitis.

Two salivary gland biopsies (20%) were taken returning normal.

Three patients in our series were initially treated with corticosteroid therapy and plaquenil, and all responded well to treatment. Seven patients (ie 70%) were treated with Methotrexate and Corticotic therapy, of which four patients had a good response (ie 57%) and three (ie 43%) patients required recourse to Rituximab.

Conclusion:

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease of unknown etiology, usually affecting people between 35 and 50 years of age.

It is a severe and particularly debilitating disease, so it justifies early diagnosis and personalized, multidisciplinary treatment with rapid initiation of DMARDs in order to obtain remission or the best possible control of the disease.

ملخص

العنوان: التهاب المفاصل الروماتويدي: دراسة بأثر رجعي أجريت على 10 حالات في قسم الطب الباطني في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس

الكاتبة: رانيا مرموش

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي، عامل الروماتويد، الاعراض الغير المفصلية، الأجسام المضادة المقاومة للبيتيد السيترولييني الحلقي-الأمراض المصاحبة-الابتكارات العلاجية

المقدمة:

التهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض مناعي ذاتي متعدد العوامل، يدل على وجود روماتيزم مزمن مدمر، مشوه للمفاصل ومسبب للإعاقة، إذ يصيب الأغشية الزلالية. له تعبيرات سريرية مختلفة الأشكال، ويمكن أن يربط بطرق مختلفة بين الأعراض المفصلية والأعراض خارجية المفصل في مختلف مراحل تطور المرض.

المواد والأساليب:

حسب الدراسة المنجزة، نصف تجربتنا مع هذا المرض لدى 10 أشخاص تم تتبعهم في

قسم الطب الباطني في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل مكناس، خلال الفترة ما بين 2008 و2019. كما أن الغرض من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على الجوانب الوبائية، السيمائية، وكذا المظاهر العلاجية ثم التطورية لهذا المرض.

النتائج:

متوسط عمر المرضى عند التشخيص هو 51 سنة (34-68) إصابة العنصر الأنثوي كانت سائدة أكثر

بنسبة 2.33 نساء / 3 رجال.

أربعة مرضى (40%) أصيبوا بالمرض بين 34 و44 سنة، مريضان (20%) بين 45 و55 سنة،

و4 مرضى (40%) بعد 55 سنة.

كان سبب الاستشارة الطبية: التهاب المفاصل بالنسبة لتسعة مريضاً، حمى لدى شخصين، التهاب السائل الزليلي لدى ستة، التهاب غمد الوتر لدى اثنين، اختبار ضغط إيجابي لدى شخصين، الاستيقاظ الليلي وتصلب المفاصل لدى ثمانية مرضى، ستة أشخاص عانوا من تشوهات للمفاصل، تجمع السائل الزليلي لدى ثلاثة أشخاص ومتلازمة الجفاف لدى شخصين ثم انتفاخ عام وتضخم الغدد مع تضخم طحالي لدى شخص واحد. لوحظت متلازمة الالتهاب البيولوجية لدى 9 مرضى. في هذه الدراسة، وجدنا العامل الروماتويدي إيجابياً لدى سبعة أشخاص، الأجسام المضادة المقاومة للبيتيد السيتروليني الحلقي إيجابية لدى ستة أشخاص، تآكل العظام وتشوهات المفاصل لدى ستة أشخاص. تم استخدام كوسيلة علاجية، البلاكينيل لدى ثلاثة أشخاص، الميتوتريكسات لدى سبعة أشخاص وتم اللجوء إلى الريتوكسيماب بالنسبة لثلاثة مرضى.

خاتمة:

التهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض مزمن مجهول السبب، يصيب المرضى عامة بين 35 و 50. يعتبر مرضاً صعباً ذو عواقب عديدة ولكن في حال تم التشخيص والتدخل العلاجي بشكل مبكر يمكن تجنب حدوث معظم المضاعفات الناتجة عنه وعيش حياة طبيعية قدر المستطاع.

Annexes

Annexe 1 : 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 years) 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

Clear Calculate

Annexe 2 :**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 %.

Annexe 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 4 : 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 : $\text{DAS 28} = [0,56 \sqrt{\text{TJC}}] + [0,28 \sqrt{\text{SJC}}] + [0,7 \text{ Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$.

Définition du niveau d'activité avec le DAS 28:

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

Annexe 5 : 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.

Références

- (1) N. Boutry, R., M. Flipo, A. Cotton et al.**
Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Nat Med. 2008 ; 14(10): 1088–96.
- (2) Imad Ghozlan, Lahsen Achemlal, Asmaa Rezqi et al.**
Pathophysiology of rheumatoid arthritis. Revue Marocaine de Rhumatologie. 2012 ; 19:6–9
- (3) MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS et al.**
Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum. janv 2000;43(1):30–7.
- (4) Frisell T, Holmqvist M, Källberg H et al.**
Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. Arthritis Rheum. 2013;65(11):2773–2782.
- (5) Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. et al.**
Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(6):335–343
- (6) Viatte S, Barton A.**
Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. Semin Immunopathol. 2017;39(4):395–408
- (7) McMichael AJ, Sasazuki T, McDevitt HO et al.**
Increased frequency of HLA-Cw3 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1977 ; 20(5):1037–1042.;
- (8) Stastny P.**
Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1978; 298(16):869–871.

(9) Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ.

The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(11):1205–1213

(10) Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ et al.

Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* [Internet]. août 2011 [cité 29 mars 2018] ; 63(8):459–66. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132380/>

(11) Catrina AI, Joshua V, Klareskog L. et al.

Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* [Internet]. janv 2016 [cité 29 mars 2018] ; 269(1):162–74. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/imr.12379>

(12) Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ.

Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* Mai 1995; 95(5):2120–6.

(13) Angelotti F, Parma A, Cafaro G, et al.

One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35(3):368–378.;

(14) Konda Mohan V, Ganesan N, Gopalakrishnan R et al.

HLA-DRB1 shared epitope alleles in patients with rheumatoid arthritis: relation to autoantibodies and disease severity in a south Indian population. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(10):1492–1498

(15) Okada Y, Wu D, Trynka G et al.

Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376–381

(16) Dieudé P, Cornélis F.

Genetic basis of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2005;72(6):520–526.

(17) Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S.

Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(3):141–153.

(18) Lee YH, Bae S–C, Choi SJ et al.

The association between the PTPN22C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. Mol Biol Rep. Avr 2012;39(4):3453–60.

(19) Truchetet ME, Dublanc S, Barnetche T et al.

Association of the Presence of Anti-Carbamylated Protein Antibodies in Early Arthritis With a Poorer Clinical and Radiologic Outcome: Data From the French ESPOIR Cohort. Arthritis Rheumatol. 2017;69(12):2292–2302

(20) Toussirot E, Roudier J.

Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein–Barr virus: an update. Jt Bone Spine Rev Rhum. oct 2007;74(5):418–26

(21) Klinman D.

Does activation of the innate immune system contribute to the development of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2003;48:590–593.

(22) Asmaa BENFREHA,

Polyarthrite rhumatoïde: de la physiopathologie à la thérapie, thèse de pharmacie. université de Limoges année 2018.184p

(23) ASTIER F, BALDOMIR E, J. COOK–MOREAU.

La polyarthrite rhumatoïde Immunologie Mai 2009.

(24) Hughes GC, Choubey D.

Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(12):740–751.

(25) Ostensen M, Villiger PM.

Immunology of pregnancy–pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl Immunol.* mai 2002;9(2–4):155–60.

(26) Talsania M, Scofield RH.

Menopause and Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):287–302

(27) Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E et al.

Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case–control study. *Scand J Rheumatol.* nov 2010;39(6):454–60.

(28) Chang K, Yang SM, Kim SH et al.

Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):22279–22295. Published 2014 Dec 3

(29) Salliot C, Nguyen Y, Boutron–Ruault MC et al.

Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med.* 2020;9(10):3109. Published 2020 Sep 26.

(30) Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA et al.

Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006;119(6):503.e1–503.e5039.;

(31) Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N et al.

Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose–response meta–analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R61. Published 2014 Mar 5;

- (32) **Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L et al.**
Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(4):415–423.
- (33) **Sugiyama, D.; Nishimura, K.; Tamaki, K. et al.**
Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69, 70–81.
- (34) **Heliövaara, M.; Aho, K.; Aromaa, A. et al.**
Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1993, 20, 1830–1835.
- (35) **Krishnan, E.; Sokka, T.; Hannonen, P.**
Smoking–gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 2003, 5, R158–R162
- (36) **Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al .**
Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* mars 2011; 70(3):508–11.
- (37) **Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, et al .**
Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol.* avril 2011;23(2):92–8.
- (38) **Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al.**
Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34–54.
- (39) **Marteau P, Doré J.**
Le microbiote intestinal : Un organe à part entière [en ligne] Volume 27,

issue 1, Janvier–Février–Mars 2017 consulté le 20 septembre 2020. Disponible sur: https://www.jle.com/en/revues/mst/e-docs/le_microbiote_intestinal_un_organe_a_part_entiere_309510/article.phtml

(40) Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR Jr, et al.

Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2011;38(11):998–1006.)

(41) Smit M, Westra J, Vissink A, et al.

Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(5):R222. Published 2012 Oct 17. doi:10.1186/ar4061

(42) Pettit AR, Thomas R.

Dendritic cells: the driving force behind autoimmunity in rheumatoid arthritis? *Immunol Cell Biol* 1999; 77:420–427.

(43) Lebba F, Di Sora F, Tarasi A et al.

Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. *Recenti Prog Med* 2011;102:175–82

(44) Kumar V, Sharma A.

Neutrophils: Cinderella of innate immune system. *Int Immunopharmacol* 2010; 10:1325–34.

(45) Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, et al.

Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011;11:519–31

(46) Pelletier M, Maggi L, Micheletti A et al.

Evidence for across-talk between human neutrophils and Th17 cells.

Blood 2010; 115:335–43.

(47) McInnes IB, Schett G.

The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;

365(23):2205–2219.

(48) Yeo L, Toellner KM, Salmon M, et al.

Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(11):2022–2028

(49) G, Lebecque S, Miossec P.

Anatomic localization of immature and mature dendritic cells in an ectopic lymphoid organ: correlation with selective chemokine expression in rheumatoid synovium. J Immunol 2002; 168:5333–5341.

(50) J. MOREL, P. MIOSSEC, B. COMBE.

Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC–Rhumatologie Orthopédie, 2004, volume 1. P. 218–230

(51) Saber T, Veale DJ, Balogh E et al.

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

(52) Lee JC, Laydon JT, Mc Donnell PC, et al.

A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. Nature 1994; 372: 739–746.

(53) Beyaert R, Cuenda A, Vanden Berghe W, et al.

The p38/RK mitogen-activated protein kinase pathway regulates

interleukin-6 synthesis response to tumor necrosis factor. *Embo J* 1996; 15:1914-1923.

(54) **May MJ, Ghosh S.**

Signal transduction through NF- κ B. *Immunol Today* 1998; 19:80-88.

(55) **Combe B, Dougados M, Goupille P, et al.**

Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1736-1743

(56) **Chen DY, Chen YM, Chen HH, et al .**

Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R126.

(57) **Berek C, Schroder AE.**

A germinal center-like reaction in the non lymphoid tissue of the synovial membrane. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 815:211-217.

(58) **Panayi GS, Corrigall VM, Pitzalis C.**

Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:317-334

(59) **Morel.**

Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis J. 004 Publié par Elsevier SAS (2004) 218-230

(60) **Williamson AA, Mc Coll JG.**

Early rheumatoid arthritis: can we predict its outcome? *Intern Med J* 2001;31:168-80

(61) **Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C et al.**

Isolation and functional characterization of regulatory CD25 bright

CD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. Eur J Immunol 2003; 33:215–223.

(62) Ahmed Bezza, Imad Ghozlan, Asmaa Rezqi et al.

Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde récente Diagnosis of recent-onset arthritis rheumatoid Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Mohammed V – Rabat Rev Mar Rhum 2012 ; 19:10–3.

(63) Buckner JH.

Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. Nat Rev Immunol. Déc 2010; 10(12):849–59.

(64) Azizi G, Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A.

Th17 Cells in Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. juin 2013; 16(3):243–53.

(65) Miossec P.

Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: if T cells were to contribute to inflammation and destruction through synergy. Arthritis Rheum. mars 2003;48(3):594–601

(66) Zhao L, Jiang Z, Jiang Y et al.

IL-22+ CD4+ T cells in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. Oct 2013; 16(5):518–26.

(67) Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, et al.

Lymphocyte interactions with endothelial cells. Immunol Today 1992; 13:106–112. 106

(68) Damle NK, Eberhardt C, Van der Vieren M.

Direct interaction with primed CD4+ CD45RO+ memory T lymphocytes

induces expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 on the surface of vascular endothelial cells. Eur J Immunol 1991; 21:2915-2923.

(69) Oppenheimer-Marks N, Davis LS, Bogue DT et al.

Differential utilization of ICAM-1 and VCAM-1 during the adhesion and transendothelial migration of human T lymphocytes. J Immunol 1991;147:2913-2921

(70) Korganow AS, Fournier C, Pasquali JL, et al.

Place du système immunitaire dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Méd Thér 1996 ; 2:267- 274

(71) Cascão R, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, et al.

Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. Autoimmun Rev 2010;9:531-5

(72) Wright HL , Moots RJ, Bucknall RC, et al.

Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. Rheumatol Oxf Engl 2010;49:1618-31

(73) Assi LK, Wong SH, Ludwig A et al.

Tumor necrosis factor alpha activates release of B lymphocyte stimulator by neutrophils infiltrating the rheumatoid joint. Arthritis Rheum 2007;56:1776-86

(74) Khandpur R, CarmonaRivera C, Vivekanandan-Giri A et al.

NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Sci Transl Med 2013; 5:178ra40.

(75) Dwivedi N, Upadhyay J, Neeli I et al.

Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps. *Arthritis Rheum* 2012; 64:982–92

(76) Pap T, Franz JK, Hummel KM, et al .

Activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis: lack of expression of the tumour suppressor PTEN at sites of invasive growth and destruction. *Arthritis Res* 2000;2: 59–64

(77) Pope RM.

Apoptosis as a therapeutic tool in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:527–535.

(78) Janet M, Weisman KH, Weisman MH.

When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473–84.

(79) Dougados M.

Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde au début. *Rev Prat* 1997;47:1998–2004

(80) Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, et al.

Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol.* 2005;174(2):864–870.

(81) Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al.

Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis [published correction appears in *PLoS One*.2012;7(5):e35296

(82) Harre U, Georgess D, Bang H, et al.

Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1791–1802.

(83) Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al.

Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):854–860

(84) Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, et al.

Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned?.
Immunogenetics. 2011;63(8):459–466.

(85) Mélet J, Mulleman D, Goupille P et al.

Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2783–2790.

(86) Okada Y, Morodomi T, Enghild JJ, et al.

Matrix metalloproteinase 2 from human rheumatoid synovial fibroblasts. Purification and activation of the precursor and enzymic properties. *Eur J Biochem* 1990;194:721–730.

(87) Case JP, Lafyatis R, Remmers EF, et al.

Transin/stromelysin expression in rheumatoid synovium. A transformation-associated metalloproteinase secreted by phenotypically invasive synoviocytes. *Am J Pathol* 1989;135:1055–1064.

(88) Edwards JC.

Fibroblast biology. Development and differentiation of synovial fibroblasts in arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:344–347.

(89) Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, et al.

Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-

6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. Bone 1999;25:255–259.

(90) Hofbauer LC, Heufelder AE.

Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J Mol Med 2001; 79:243–253.

(91) Université Médicale Virtuelle Francophone item 121 cours de PR

(92) Sanny J, Jorgensen C.

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Aspects cliniques. Encycl Méd chir (Elsevier SAS, Paris), appareil locomoteur. Aout 2007 ;14–220–A– 43710–X

(93) Sanny J.

La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Montrouge Jhon Libbey Eurotext; 2003(298 p) ;10,1997 :19p 4.

(94) Sany J, Combe B, Jorgensen C.

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. I. Aspects cliniques. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14–220–A–10, 1997 : 19p.

(95) Resnick D.

Rheumatoid arthritis. In: Resnick D, editor. Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia: WB Saunders; 2002; p. 891–987

(96) Brook A, Corbett M.

Radiographic changes in early rheumatoid disease. Ann Rheum Dis 1977; 36:71–3.

(97) Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al.

Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. J Rheumatol 2002;29:2278–87

(98) Kuper HH, van Leeuwen MA, Van Riel PL, et al.

Radiographic damage in large joints in early rheumatoid arthritis: relationship with radiographic damage in hands and feet, disease activity, and physical disability. Br J Rheumatol 1997; 36:855–60

(99) Drossaers–Bakker KW, Kroon HM, Zwinderman AH, et al.

Radiological damage of large joints in long-term RA and its relation to function. Arthritis Rheum 1999;42:S347

(100) CHEVALIER X., FLIPO R–M., [et al.].

Polyarthrite rhumatoïde. Rhumatologie. Paris : MASSON, 2002. P 361–377.

(101) François Pillon, Yves Mivhiels.

Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. Elsevier Masson SAS. 2013;09.019

(102) Aletaha D, Eberl G, Nell VPK. et al.

Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: Results from two matched questionnaires within three years. Ann Rheum Dis 2002;61:630–4.

(103) B. Combe.

Polyarthrite Rhumatoïde; Clinique et diagnostic. Elsevier Masson SAS. 2007.14–220–A–10

(104) Alexandre Dumusc, Alexander So.

Complications et atteintes systémiques de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse 2014; volume 10.

(105) Crostein BN.

Interleukin-6 – a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp J Dis. 2007; 65(suppl 1): S11–S15.

(106) Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al.

Cirullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Rheumatol (Oxford) 2007; 46(1): 70–5

(107) Turesson C, McClelland RL, Christianson T, et al.

Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(1): 179–80.

(108) Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS.

Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in populationbased cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002; 29: 62–7

(109) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.

The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315–24.

(110) Couret M, Combe B, Chuong VT et al.

Rheumatoid nodulosis: report of two new cases and discussion of diagnostic criteria. J Rheumatol 1988;15:1427–39

(111) J. Sany ,John Libbey .

La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte .Paris: Eurotext ; 1999 : 283 p.

(112) Guillevin L, Dorner T.

Vasculitis : Mechanisms involved and clinical manifestations. Arthritis Res Ther 2007;9(Suppl. 2):S9.

(113) Scott DG, Bacon PA, Tribe CR.

Systemic rheumatoid vasculites : A clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:288–97.

(114) Ferrandiz ,G.S. Alarco ,

Gastrointestinal Manifestations of Rheumatoid Arthritis
.2017;10.1016/B978-0-444-63707-9.00018-0.

(115) Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, et al.

Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70:212–24..

(116) Campion G, Maddison PJ, Goulding N, et al.

The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine* 1990;69:69–80.

(117) Sibley JT, Haga M, Visram DA et al.

The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. *J Rheumatol* 1991; 18:1163–7.

(118) Loughran Jr. TP, Kidd PG, Starkebaum G.

Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. *Blood* 1994; 84:2164–70.

(119) Combe B, Didry C, Andary M, et al.

Regression of an expanded subpopulation of large granular lymphocytes in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:246–7

(120) Turesson C, Matterson EL.

Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(3) 206–11

(121) Mielants H, Van den Bosch F.

Extra-articular manifestations. Clin Exp Rheumatology 2009; 27(Suppl. 55): S56–S61.

(122) Fujita M, Igarashi T, Kurai T, et al.

Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. Am J Ophthalmol. 2005; 140: 808–13.

(123) Young S.

Ocular involvement in connective tissue disorders. Curr Allergy Asthma Res. 2005; 5: 323–6

(124) Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB.

Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003; 107: 1303–7.

(125) Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, et al.

Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. Medicine 1990;69:81–91.

(126) Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ et al.

Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first-ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 70–5

(127) Roman MJ, Moeller E, Davis A.

Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2006; 144: 249–56

(128) Didry C, Combe B, Flaisler F, et al.

Insuffisances aortiques rhumatoïdes : sévérité du pronostic. Rev Rhum Mal Osteoartic 1992; 59:571–6.

(129) Van Doornum S, McColl G, Wicks IP.

Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 862–73.

(130) Ortega-Hernandez O-D, PinedaTamayo R, Pardo A, et al.

Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2009; 28: 767–75

(131) Liang KP, Kremers HM, Crowson CS.

Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol.* 2009; 36(11): 2378–9

(132) Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al.

Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis&Rheumatism*

(133) CantagrelA, Pourrat J, Fournié B, et al.

L'atteinte rénale au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57:303–7.

(134) Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, et al .

Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:242–7

(135) MacDonagh J, Greaves M, Wright AR, et al.

High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33:118–22.

(136) Roschmann RA, Rothenberg RJ.

Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16:174–85.

(137) Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al.

Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R154.

(138) Wafa H,Raja A,Dhia K et al.

Risk factors associated with bone loss and occurrence of fragility fractures in rheumatoid arthritis patients *Egyptian Rheumatologist* (2019) 41(1) 1–5

(139) Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al.

Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1576–1580.

(140) Hauser B, Riches PL, Wilson JF, et al .

Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(10):1759–1766..

(141) Heidari B, Hassanjani Roushan MR.

Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(3):445–446.

(142) Polyarthrite rhumatoïde et ostéoporose.

Vous informer pour mieux prévenir (...) [en ligne]. [consulté le 23.10.2020]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite-andar.com/Polyarthrite-rhumatoide-etosteoporose-vous-informer-pour-mieux-prevenir>

(143) Ameli. l'assurance maladie

Le risque cardiovasculaire et ses facteurs [en ligne]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque->

cardiovasculaire/definition-facteursfavorisants consulté le 25.10.2020

(144) A. Saraux*, S. Jousse-Joulin*, V. Devauchelle-Pensec

La polyarthrite rhumatoïde : un réel facteur de risque cardio-vasculaire?

-Is rheumatoid arthritis a real cardiovascular risk? :3. La Lettre du

Rhumatologue • N°349 – février 2009

(145) Risques cardio-vasculaires dans la polyarthrite rhumatoïde – PR [en

ligne]. Polyarthrite-rhumatoide.fr, un autre regard sur la maladie. 2012

[consulté 31 aout 2020]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite->

[rhumatoide.fr/2012/05/30/risques-cardio-vasculairesdans-la-polyarthrite-](http://www.polyarthrite-rhumatoide.fr/2012/05/30/risques-cardio-vasculairesdans-la-polyarthrite-rhumatoide/)

[rhumatoide/](http://www.polyarthrite-rhumatoide.fr/2012/05/30/risques-cardio-vasculairesdans-la-polyarthrite-rhumatoide/)

(146) Sylvain Dubucquoi, Sandrine Fily-Nalewajk,

Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2008 : la biologie peut-

elle répondre aux attentes des cliniciens ?, Revue Francophone des

Laboratoires, Volume 2008, Issue 404, Part 1, 2008, Pages 51-57,

(147) Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R.

Rheumatoid factors: clinical applications. Dis Markers. 2013;35(6):727-

734.

(148) Das H, Atsumi T, Fukushima Y, et al.

Diagnostic value of antiagalactosyl IgG antibodies in rheumatoid

arthritis. Clin Rheumatol 2004;23:218-22.

(149) Fehr T, Bachmann MF, Bucher E, et al.

Role of repetitive antigen patterns for induction of antibodies against

antibodies. J Exp Med 1997;185:1785-92.

(150) Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, et al.

Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:939-46 implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:379-87

(151) Crane MM, Juneja M, Allen J, et al.

Epidemiology and Treatment of New-Onset and Established Rheumatoid Arthritis in an Insured US Population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Dec;67(12):1646-55.

(152) Aho K, Palusuo T, Kurki P.

Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23(6):379-387

(153) Morel J, Combe B.

How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:137-46.

(154) P.-A. Guerne S. Stingelin-Guerne.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde en 2005, *Rev Med Suisse* 2005; volume 1. 30230 ;

(155) Conrad, E. K. L. Chan, M. J. Fritzler, R et al.

Two major classes of rheumatoid arthritis: CCP distinguishes ACPA-positive and ACPA-negative RA January 2009 In book: *From Pathogenesis to therapy of Autoimmune Diseases* .2009; pp.p.265-279

(156) Van Venrooij WJ, Zendman AJ.

Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic

abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;34(1):36–39.

(157) Lucile Musset Pascale, Ghillani–Dalbin .

La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique Immuno–analyse & Biologie Spécialisée .October 2013 ;28(s 5–6):281–286)

(158) Zsuzsanna Baka a, Bence György a, Pál Géher.

La citrullination en situations normale et pathologique .janvier 2013 ; bVol 80 – N° 1P. 18–24 –

(159) Koziel J, Mydel P, Potempa J.

The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(3):408.

(160) Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al.

Anti–carbamylated protein (anti–CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(4):780–783.

(161) Gan RW, Trouw LA, Shi J, et al.

Anti–carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. J Rheumatol. 2015;42(4):572–579.).

(162) Cantagrel A, Degboé Y.

Iconography:Les nouveaux auto–anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : des anticorps qui reconnaissent des protéines du soi ayant subi des modifications post–translationnelles. janvier 2016 ;Vol 83 – N° 1 P. 12–18

(163) Payne JB, Golub LM, Thiele GM,et al .

The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. Curr Oral Health Rep. 2015;2:20–29.)

(164) Rohr MK, Mikuls TR, Cohen SB,et al.

Underuse of Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A National Analysis of Prescribing Practices in the US. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(6):794–800

(165) Strollo R, Ponchel F, Malmström V, et al.

Autoantibodies to posttranslationally modified type II collagen as potential biomarkers for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2013;65(7):1702–1712.)

(166) Alain Cantagrel, Yannick Degboé.

Les nouveaux auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : des anticorps qui reconnaissent des protéines du soi ayant subi des modifications posttranslationnelles. Rev Rhum. janv 2016 [(1):12–8.

(167) Combe B, Eliaou JF, Daurès JP et al.

Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparison of 2 subtypes of patients according to severity of articular damage. Br J Rheumatol 1995;34: 529–34

(168) Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J,et al.

Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. J Rheumatol 1998;25:417–26

(169) Gossec L, Pham T, Fautrel B, et al.

Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid

arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005;72: 229–34

(170) Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, et al.

The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991;34:660–8.

(171) Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, et al.

Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21(10):1808–1813.

(172) Larsen A, Thoen J.

Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol* 1987; 16:395–401

(173) Cotten A.

Rhumatismes inflammatoires chroniques. In: Cotten A, editor. *Imagerie musculosquelettique. Pathologies générales.* Paris: Masson; 2005. p. 3–16.

(174) Malghem J, Vande Berg B, Lebon C, et al.

Arthrites rhumatismales. editors. *Imagerie ostéoarticulaire.* Paris: Flammarion; 1998. p. 389–483.

(175) Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Alapetite S, et al.

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

(176) Hastings DE, Parker SM.

Protrusion acetabuli in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1975;108:76–83.

(177) Damron TA, Heiner JP.

Rapidly progressive protrusio acetabuli in patients with rheumatoid arthritis. Clin Orthop Relat Res 1993;289: 186–94

(178) Grassi W, Tittarelli E, Pirani O, et al.

Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1993;22:243–7

(179) Magnani M, Salizzoni E, Mulè R, et al.

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

(180) Ostergaard M, Enbjerg B, Szkudlarek M.

Imaging in early rheumatoid arthritis: Roles of magnetic resonance imaging. Ultrasonography, conventionnel radiography and computed tomography. Best pract Res clin Rhumatol 2005;19: 91–16.

(181) Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, et al.

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

(182) Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al.

The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. A comparison with conventional radiography. Arthritis Rheum 2000;43:2762–70.

(183) Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al.

Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. Arthritis Rheum 2004;50:2103–12

(184) Backhaus M, Kanradt T, Sandrock D, et al.

Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrastenhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42: 1232–45

(185) Hoving JL, Buchbinger R, Hall S, et al.

A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:663–75.

(186) Wakefield RJ, Balint PB, Szkudlarek M, et al.

Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32: 2485–7

(187) Farrant JM, O'Connor PJ, Grainger AJ.

Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 2: erosions. *Skeletal Radiol* 2007;36:381–9.

(188) Hau M, Schultz H, Tony HP, et al.

Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by highresolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum* 1999;42:2303–8

(189) Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, et al.

Power Doppler assessment of overall disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Ultrasound* 2006;34:5–11

(190) Bajaj S, Lopez-Ben R, Oster R, et al.

Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study. *Skeletal Radiol* 2007;36:123–8.

(191) Ribbens C, André B, Marcelis S, et al.

Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-alpha treatment: pilot study. Radiology 2003; 229:562-9.

(192) Teh J, Stevens K, Williamson L, et al.

Power Doppler ultrasound of rheumatoid synovitis: quantification of therapeutic response. Br J Radiol 2003;76:875-9

(193) Goupille P, Roulot B, Akoka S, et al.

Magnetic resonance imaging: a valuable method for the detection of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28:35-40.

(194) Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M, et al.

Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis- a comparison with plain film radiographs. Br J Rheumatol 1991;30:101-6.

(195) McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P et al.

The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42:1706-11.

(196) McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al.

Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. Ann Rheum Dis 1998;57:350-5

(197) Boutry N, Lardé A, Lapègue F, et al.

Magnetic resonance imaging appearance of the hands and feet in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30:671-9.

(198) Ostendorf B, Scherer A, Möderer U, et al.

Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in

earlyrheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. Arthritis Rheum 2004;50:2094–102

(199) Nakahara N, Uetani M, Hayashi K, et al.

Gadolinium-enhanced MR imaging of the wrist in rheumatoid arthritis: value of fat suppression pulse sequences. Skeletal Radiol 1996;25: 639–47

(200) Østergaard M, Klarlund M.

Importance of timing of post-contrast MRI in rheumatoid arthritis: what happens during the first 60 minutes after IV gadolinium-DTPA? Ann Rheum Dis 2001;60:1050–4.

(201) Huang J, Stewart N, Crabbe J et al.

A 1-year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope-positive patients and predictive of erosions at 1 year. Rheumatol 2000;39:407–16.

(202) Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, et al.

OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. J Rheumatol 2003;30:1385–6

(203) McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al.

Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. Ann Rheum Dis 1998;57:350–6.

(204) McQueen FM, Benton N, Crabbe J, et al.

What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking

individual lesions using X rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. Ann Rheum Dis 2001;60:859–68

(205) Benton N, Stewart N, Crabbe J, et al.

MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. Ann Rheum Dis 2004;63:555–61

(206) McQueen F, Beckley V, Crabbe J, et al.

Magnetic resonance imaging evidence of tendinopathy in early rheumatoid arthritis predicts tendon rupture at six years. Arthritis Rheum 2005;52:744–51.

(207) Zheng S, Robinson E, Yeoman S, et al.

MRI bone oedema predicts eight year tendon function at the wrist but not the requirement for orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:607–11

(208) Divi Cornec, Sophie Varache, Johanne Morvan, et al.

Comparaison des critères de l'ACR 1987 et l'ACR/EULAR 2010 pour la prédiction du diagnostic à dix ans de polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme 79 (2012) 530–534.

(209) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al.

2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62 (9): 2569–81.

(210) Divi Corneca, Sophie Varache ,Johanne Morvan.

Comparaison des critères de l'ACR 1987 et l'ACR/EULAR 2010 pour la prédiction du diagnostic à dix ans de polyarthrite rhumatoïde Revue du Rhumatisme, Volume 79, Issue 6. 2012 ; Pages 530–534.

(211) Knevel R, Lukas C, van der Heijde D, et al.

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. 2013;72(4):590–595.

(212) Van der Heijde, D., A. H. van der Helm–van Mil, Aletaha D et al

EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria." Ann Rheum Dis 72(4) .2013 ; 479–81

(213) R. NIAMANE ,

WWW. RHUMATO.INFO.Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde
<http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1699-evaluation-de-la-polyarthrite-rhumatoide> consulté le 10.11.2020.

(214) Pham T, Fautrel B, Gossec L, et al.

Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine. 2005; 72:222–8.

(215) Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al.

Acute phase reactants add little to compositedisease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activityscore. Arthritis Res Ther. 2005;7:R796–806.

(216) Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, et al.

RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity

categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. J Rheumatol 2008;35:2136–47

(217) Pincus T, Swearingen C, Wolfe F.

Toward A multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. Arthritis Rheum 1999;42:2220–30.

(218) Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH et al.

Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. J Rheumatol 1993;20:1288–96

(219) Van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PL, et al.

IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? Scand J Rheumatol 1995;24:146–53

(220) Meyer O, Nicaise-Roland P, Dougados M, et al.

Antifilaggrin and anticitrullinated cyclic peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting 5-year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003;62:120–6.

(221) Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al.

Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:427–30

(222) Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, et al.

Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). Ann Rheum Dis 2004;63:1085–9

(223) Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al.

Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;46:906–12.

(224) Van der Heijde DM, van Riel PL, Van Leeuwen MA, et al.

Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31: 519–25

(225) Visser H, Le Cessie S, Vos K, et al.

How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357–65.

(226) WWW. RHUMATO.INFO

Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde Publié le 16 février 2006 Écrit par Pr. R Niamane R. NIAMANE. Hôpital Militaire Avicenne. C.H.U. Mohammed VI. Marrakech.

(227) Combe B.

Faut-il traiter de façon agressive une polyarthrite débutante ? *Rev Rhum* 2004;71:854–9.

(228) Combe B, Landewe R, Lukas C, et al.

EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34–45

(229) Smolen, Landewé R , Bijlsma J, et al.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis

with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76 (6):960–977

(230) ACR. American College of Rheumatology

Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*. 2002;46 (2):328–346.

(231) Bijlsma JW, Boers M, SAAG KG.

Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1033– 1037.

(232) Capell HA, Madhoc R, Hunter JA, et al.

Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797–803.

(233) Svensson B, BoonenA, Albertsson K et al.

Low dose prednisolone in addition for the initial disease modifying antirheumatic drug in patients with early active Rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360–70.

(234) Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al.

Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. A multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3371–80

(235) Michael E. Weinblatt, M.D., Jonathan S. Coblyn, et al.

Efficacy of Low-Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis List of authors March 28, 1985 *Engl J Med* 1985; 312:818–822)

(236) Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G et al.

Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2016;353:i1777.

(237) Berthelot JM, Combe B.

Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Rev Rhum, 2002, 69: 72-83.

(238) Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.

Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six months, multicenter, randomized, double blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum 2008;58:73-81

(239) El Maghraoui A, Niamane R, Achemlal L, et al.

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour 2014. Rev Mar Rhum 2014;30: 3-13

(240) Keen HI, Conaghan PG, Tett SE.

Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. Expert Opin Drug Saf. 2013;12(4):581-588.

(241) Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB.

Rheumatoid arthritis [published correction appears in Lancet. 2016 Oct 22;388(10055):1984]. Lancet. 2016;388(10055):2023-2038.;

(242) Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, et al.

The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1513–20

(243) Dayer JM, Cutolo M.

Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis?
Clin Exp Rheumatol 2005;23:404–12. 84 et 54. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. *EMC* 2006 ; 14-220- A-20

(244) Aggarwal D, Abraham S.

Rheumatoid Arthritis Treatments: A Historical Perspective. *JSM Arthritis* 2016;1(2): 1011.

(245) Davila L, Ranganathan P.

Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases
[published correction appears in *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):258].
Nat Rev Rheumatol. 2011;7(9):537–550.

(246) Combe B.

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. *EMC* 2006; 14-220-A-20

(247) MacKenzie AH, Scherbel AC.

Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In:
Huskisson ED, editor. *Antirheumatic drugs*. New York: Praeger 1983;623–45

(248) VIDAL,

Les traitements de fond de la polyarthrite – EurekaSanté par VIDAL
[Internet]. [cité 3 juin 2019]. Disponible à:
<https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareillocomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html?pb=traitement-fond>

(249) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69:964–7

(250) Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al.

Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl 2:i2–45.

(251) Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al.

Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis. 2009;68:1856–6.

(252) Gonzalez–Stawinski GV, Yu PB, Love Sdparker W, et al.

Hapten-induced primary and memory humoral responses are inhibited by the infusion of anti-CD20 monoclonal antibody. Clin Immunol 2001;98:175–9.

(253) Shaw T, Quan J, Totoritis MC.

B cell therapy for rheumatoid arthritis : the rituximab (anti-CD20) experience. Ann Rheum Dis 2003;62: ii55–9.

(254) MÉTHOTREXATE BELLON – EurekaSanté par VIDAL [Internet].

EurekaSanté. [cité 1 juin 2019]. Disponible à:
<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidalfamille/medicament-gp995-METHOTREXATE-BELLON.html>

(255) Calabrò A, Caterino AL, Elefante E, et al.

One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34(3):357–372

(256) Gabay C, Riek M, Hetland ML, et al.

Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1336–1342.

(257) Quiñonez–Flores CM, González–Chávez SA, Del Río Nájera D, et al.

Oxidative Stress Relevance in the Pathogenesis of the Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6097417.)

(258) Netgen.

Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 1 mars 2019]. Disponible à: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-421/Traitement-de-fond-de-la-polyarthrite-rhumatoide>

(259) Isaacs JD.

Therapeutic T-cell manipulation in rheumatoid arthritis: past, present and future. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(10):1461–1468.

(260) Bahadori S, Salamzadeh J, Kamalinejad M, et al.

Study of the Effect of an Oral Formulation of Fig and Olive on Rheumatoid Arthritis (RA) Remission Indicators: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Pharm Res.* 2016;15(3):537–545.

(261) Young KA, Deane KD, Derber LA, et al.

Relatives without rheumatoid arthritis show reactivity to anti-citrullinated protein/peptide antibodies that are associated with arthritis-related traits: studies of the etiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1995–2004.,

(262) Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al.

JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases [published correction appears in Nat Rev Drug Discov. 2017 Dec 28;17 (1):78]. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(12):843–862.).

(263) Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al.

Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [published correction appears in N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):293].

(264) Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al.

Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2014;370(25):2377–2386.;

(265) Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al.

Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease–Modifying Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):506–517

(266) Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al.

Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):333–340

(267) Kotyla PJ.

Bimodal Function of Anti–TNF Treatment: Shall We Be Concerned about Anti–TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Heart Failure?. Int J Mol Sci. Jun 12 2018;19(6):1739.

(268) Nystad TW, Fenstad AM, Furnes O et al.

Reduction in orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis : a Norwegian register–based study. Scand J Rheumatol. 2015 ;25:1–7

(269) Nikiphorou E, Carpenter L, Morris S, et al.

Hand and foot surgery rates in rheumatoid arthritis have declined from 1986 to 2011, but large-joint replacement rates remain unchanged : results from two UK inception cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1081–9

(270) Minichiello E, Semerano L, Boissier MC.

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

(271) De Jong Z, MunnekeM, Zwinderman AH, et al.

Long-term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1399–405.

(272) Gaudin P, Leguen–Guegan S, Allenet B, et al.

Is dynamic exercises beneficial in patients with rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008;75:11–7.

(273) Fautrel B, Pham T, Combe B, et al.

Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts. (Rencontres d'experts en rhumatologie). *Rev Rhum* 2004;71:S146–55

(274) Verhoeven F, Tordi N, Prati C, et al.

Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2016;83(3):265–270;

(275) Bergstra SA, Allaart CF, Ramiro S, et al.

Sex-associated Treatment Differences and Their Outcomes in

Rheumatoid Arthritis: Results from the METEOR Register. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1361–1366.

(276) Gaujoux–Viala C, Rincheval N, Dougados M et al.

Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2054–2060.

(277) Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al.

EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804–814

(278) Zufferey P, Becce F.

Rôle de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde [Role of imaging in the diagnosis and follow-up of rheumatoid arthritis]. *Rev Med Suisse*. 2014;10(421):585–589.

(279) Ferro F, Elefante E, Luciano N, et al.

One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):721–734.).

(280) Raza K.

The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis--the window narrows. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):406–410.

(281) Boers M.

Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1771–1774.

(282) Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux–Viala C, et al.

Evaluating relationships between symptom duration and persistence of

rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):806–812.

(283) Albrecht K, Zink A.

Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):68. Published 2017 Mar 23

(284) Lard LR, Visser H, Speyer I, et al.

Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446–51.

(285) Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, et al.

Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):864–872.

(286) Gerlag DM, Norris JM, Tak PP.

Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):607–614.

(287) Van Steenbergen HW, da Silva JAP, Huizinga TWJ, et al .

Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(1):32–41.)

(288) El Maghraoui A, Niamane R, Achemlal L, et al.

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour 2014. *Rev Mar Rhum* 2014;30: 3–13

(289) Van Riel P, Scott D.

EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. The Netherlands: Van Zuiden Communications BV 2000, 53p.

(290) Van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL et al.

Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. J Rheumatol 1993;20:579–81.

(291) Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al.

Modified disease activity scores that include 28-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:942–5.

(292) Fautrel B.

Que faire une fois la rémission obtenue dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr 1 févr 2018 ;85(1):25–31

(293) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 6 mars 2017 ,annrheumdis-2016-210715.

(294) Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al.

Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. Jt Bone Spine Rev Rhum. juill 2014;81(4):287–97

(295) Pinals RS, Masi AT, Larsen RA.

Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981;24:1308–15

(296) Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA et al.

Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis.

American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. Br J Rheumatol 1996;35:1101-5

(297) Aletaha D, Ward MM, Machold KP et al.

Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. Arthritis Rheum 2005;52:2625-36.

(298) Smolen JS, Aletaha D.

What should be our treatment goal in rheumatoid arthritis today? Clin Exp Rheumatol 2006;43:S7-13

(299) Felson DT, Smolen JS, Wells G et al.

American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. Arthritis Rheum 2011;63:573-86

(300) Puéchal X.

What constitutes remission of rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine 2008;75:253-6

(301) Kapoor T, Bathon J.

Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(4):571-584Tableau trt extra artE.

(302) Kim DS.

Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. Curr Opin Pulm Med 2006; 12:346-353.

(303) Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr.

Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. Chest 2002; 122:1093-1096.

(304) Chatterjee S.

Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. Scand J Rheumatol 2004; 33:276-277

(305) Kuroki M, Noguchi Y, Shimono M, et al.

Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF. J Immunol 2003; 170:567-574

(306) Berglund K, Keller C, Thysell H.

Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. Ann Rheum Dis 1987; 46:757-762

(307) Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, et al.

Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2007; 25:518-522.

(308) Émeline Minichiel, Luca Semerano, Marie-Christophe Boissier.

Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review Joint Bone Spine, Volume 83, Issue 6, December 2016, Pages 625-630

(309) Cross M, Smith E, Hoy D, et al.

The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1316-1322.

(310) Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al.

Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005;64(10):1427-1430

(311) Rudan I, Sidhu S, Papana A, et al.

Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. J Glob Health. 2015;5(1):010409

(312) Humphreys JH, Verstappen SM, Hyrich KL, et al.

Symmons DP. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis. 2013; 72(8):1315–1320.

(313) AA Kiadaliri, L-E Kristensen & M Englund .

Burden of rheumatoid arthritis in the Nordic region, 1990–2015: a comparative analysis using the Global Burden of Disease Study 2015, Scandinavian Journal of Rheumatology, 2018;47:2, 1–101

(314) Oguro N, Yajima N, Miwa Y.

Age and quality of life in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Mod Rheumatol. 2020;30(1):44–49

(315) Ghozlan I, Achemlal L, Rezqi A, et al.

Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. REV MAR RHUM 2012;19:6–9.

(316) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, 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(1):62–68 .

(317) Myasoedova E, Davis J, Matteson EL et al.

Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. Ann Rheum Dis. 2020;79(4):440–444.

(318) Spinel-Bejarano N, Quintana G, Heredia R, et al.

Comparative study of elderly-onset rheumatoid arthritis and young-

onset rheumatoid arthritis in a Colombian population: clinical, laboratory and HLA-DRB1 findings. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(1):40–46

(319) Kaçar, C., Gilgil, E., Tuncer, T. et al.

Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol 24, 212–214 (2005)

(320) El-Labban AS, Omar HA, El-Shereif RR, et al.

Pattern of Young and Old Onset Rheumatoid Arthritis (YORA and EORA) Among a Group of Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2010;3:25–31. Published 2010 May 20.

(321) Alawneh KM, Khassawneh BY, Ayesh MH, et al.

Rheumatoid arthritis in Jordan: a cross sectional study of disease severity and associated comorbidities. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:363–366. Published 2014 May 19.

(322) Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al.

Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case–control study, using incident cases. Ann Rheum Dis 2003;62:835–41

(323) Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al.

Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. Ann Rheum Dis. mars 2011;70(3):508–11.

(324) Chang K, Yang SM, Kim SH, et al.

Smoking and rheumatoid arthritis. Int J Mol Sci. 2014;15(12):22279–22295. Published 2014 Dec 3

(325) Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al.

A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999;42:910–7.

(326) Krishnan E, Sokka T, Hannonen P.

Smoking–gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:R158–62.

(327) Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al.

Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:70–81.

(328) Vessey MP, Villard–Mackintosh L, Yeates D.

Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 1987;35:457–64

(329) Seror R, Henry J, Gusto G, et al.

Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(7):1154–1162

(330) Costenbader, K.H.; Feskanich, D.; Mandl, L.A.; et al.

Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Med.* 2006, 119, 503.e1–9

(331) Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, et al.

Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose–response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):446.

(332) Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L. et al.

Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population–based case–control study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(4):415–423

(333) Di Giuseppe, Daniela Orsini, Nicola Alfredsson.

Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R56

(334) Padyukov, L.; Silva, C.; Stolt, P et al.

A gene–environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA–DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2004, 50, 3085–3092

(335) Soporì M.

Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(5):372–377.

(336) Catrina AI, Ytterberg AJ, Reynisdottir G, et al.

Joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(11):645–653.

(337) Truchetet ME, Dublanc S, Barnetche T, et al.

Association of the Presence of Anti–Carbamylated Protein Antibodies in Early Arthritis With a Poorer Clinical and Radiologic Outcome: Data From the French ESPOIR Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2292–2302

(338) Turesson, C.; O’Fallon, W.M.; Crowson, C.S. et al.

Extra–articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62, 722–727

(339) De Rooy, D.P.; van Nies, J.A.; Kapetanovic, M.C. et al.

Smoking as a risk factor for the radiological severity of rheumatoid arthritis: A study on six cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 1384–1387

(340) Kim, S.K.; Park, S.H.; Shin, I.H et al.

Anti–cyclic citrullinated peptide antibody, smoking, alcohol

consumption, and disease duration as risk factors for extraarticular manifestations in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2008, 35, 995–1001

(341) Moura, M.C.; Zakszewski, P.T.; Silva, M.B.; et al.

Epidemiological profile of patients with extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis from the city of Curitiba, south of Brazil. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012, 52, 679–694.

(342) Nyhäll-Wåhlin, B.M.; Petersson, I.F.; Nilsson et al.

BARFOT Study Group. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48, 416–420.

(343) Ostensen M, Villiger PM

Immunology of pregnancy–pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl Immunol.* mai 2002;9(2–4):155–60.

(344) Alsanía M, Scofield RH.

Menopause and Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):287–302.

(345) Hughes GC, Choubey D

Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(12):740–751.

(346) Courvoisier DS, Alpizar-Rodriguez D, Gottenberg JE, et al.

Rheumatoid Arthritis Patients after Initiation of a New Biologic Agent: Trajectories of Disease Activity in a Large Multinational Cohort Study. *EBioMedicine.* 2016;11:302–306.

(347) Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, et al.

Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol.* nov 2010;39(6):454-60.

(348) P. Monsarrat, A. Blaizot, P. Kémoun, et al.

Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers *J Clin Periodontol*, 43 (2016), pp. 390-400

(349) Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS.

Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent Jamesburg NJ* 1995. mai 2009;30(4):188-90, 192, 194 passim; quiz 198, 210.

(350) Jean-Marie Berthelot Benoît Le Goff.

Polyarthrites rhumatoïdes et parodontites décembre 2010, Vol 77 – N° 6
P. 550-555

(351) P. Ortiz, N.F. Bissada, L. Palomo, et al.

Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors *J Periodontol*, 80 (2009), pp. 535-540

(352) M.K. Al-Katma, N.F. Bissada, J.M. Bordeaux, et al.

Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis *J Clin Rheumatol*, 13 (2007), pp. 134-137

(353) M. Okada, T. Kobayashi, S. Ito, et al.

Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis *J Periodontol*, 84 (2013), pp. e74-e84

(354) Paul Monsarrat, Gabriel Fernandez de Grado, Arnaud Constantin.

The effect of periodontal treatment on patients with rheumatoid arthritis: The ESPERA rand Volume 86, Issue 5, October 2019, Pages 600–609

(355) Rooney CM, Mankia K, Emery P.

The Role of the Microbiome in Driving RA-Related Autoimmunity. Front Cell Dev Biol. 2020;8:538130. Published 2020 Sep 29.

(356) Vahtovuo J, Munukka E, Korkeamäki M, et al.

Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(8):1500–1505

(357) Gul'neva Mlu, Noskov SM.

[Colonic microbial biocenosis in rheumatoid arthritis]. Klin Med (Mosk). 2011;89(4):45–8. Russian. PMID: 21932563;

(358) Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, et al.

Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. Nat Biotechnol. 2013;31(2):142–147

(359) Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al.

Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. Elife. 2013;2:e01202. Published 2013 Nov 5.

(360) Zhang X, Zhang D, Jia H, et al.

The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. Nat Med. 2015;21(8):895–905.

(361) Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al.

Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. Immunol Rev. 2010;233(1):34–54

(362) Alpizar–Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al.

Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2019;78(5):590–593.

(363) Jeong HB, Kang MY, Jung A, et al.

Single-molecule real-time sequencing reveals diverse allelic variations in carotenoid biosynthetic genes in pepper (Capsicum spp.). Plant Biotechnol J. 2019;17(6):1081–1093;

(364) Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al.

Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease. Chest. 2005;127(6):2019–2027;

(365) Salliot C, Nguyen Y, Boutron–Ruault MC et al.

Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. J Clin Med. Sep 26 .2020;9(10):3109.

(366) Breban M.

Gut microbiota and inflammatory joint diseases. Jt Bone Spine Rev Rhum. déc 2016;83(6):645–9.

(367) Berthelot J–M.Le Goff B.

Rheumatoid arthritis and periodontal disease. Jt Bone Spine Rev Rhum. déc 2010;77(6):537–41.

(368) Shivaji S.

We are not alone: a case for the human microbiome in extra intestinal diseases. Gut Pathog. 2017;9:13.

(369) Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al.

A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may

trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* janv 2006;54(1):38–46.

(370) Yang L, Wang L, Wang X et al.

A Possible Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci.* 17 déc .2016;17(12).

(371) Maeda Y, Kumanogoh A, Takeda K.

Altered composition of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2016;39(1):59–63.

(372) Wu X, He B, Liu J, et al.

Molecular Insight into Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 22 mars 2016;17(3):431.

(373) Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm–van Mil AHM, et al.

Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA–DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* nov 2005;52(11):3433–8.

(374) Diamanti AP, Manuela Rosado M, Laganà B, et al.

Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. *J Transl Med.* 04 2016;14(1):233.

(375) Picchianti–Diamanti A, Rosado MM, D'Amelio R.

Infectious Agents and Inflammation: The Role of Microbiota in Autoimmune Arthritis. *Front Microbiol.* 2018;8:2696. Published 2018 Jan 16

(376) Matcham F, Rayner L, Steer S, et al.

The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta–analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(12):2136–2148

(377) Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ.

Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(9):532–542.).

(378) Shi K, Tomita T, Hayashida K, Owaki H, Ochi T

Foot deformities in rheumatoid arthritis and relevance of disease severity. *J Rheumatol.* 2000; 27 (1): 84–9.

(379) Toyama S, Tokunaga D, Fujiwara H, et al.

Rheumatoid arthritis of the hand: a five-year longitudinal analysis of clinical and radiographic findings. *Mod Rheumatol.* 2014;24(1):69–77 .

(380) Brumfield RH Jr, Conaty JP, Mays JD.

Surgery of the wrist in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;142:159–63.

(381) Rozental TD.

Reconstruction of the rheumatoid thumb. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007;15(2):118–25.

(382) C. L. Teh & J. S. Wong.

The pattern and clinical manifestations of rheumatoid arthritis in Sarawak General Hospital *Clin Rheumatol* (2008) 27:1437–1440

(383) EL BOUHI, R. NIAMANE.

Les comorbidités au cours de la polyarthrite rhumatoïde, thèse en service de rhumatologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, faculté de médecine et pharmacie Marrakech 2018,159p

(384) Takumi Matsumoto, Izumi Nakada, Takuo Juji et al.

Radiologic Patterning of Hallux Deformity in Rheumatoid Arthritis and Its Relationship to Flatfoot Takumi Matsumoto, MD, PhD 1 1067–2516 The

Journal of Foot and Ankle Surgery Volume 55, Issue 5, September–October
2016, Pages 948–954

(385) VAINIO K.

The rheumatoid foot; a clinical study with pathological and
roentgenological comments. Ann Chir Gynaecol Fenn Suppl. 1956;45(1):1 –
107.

(386) Kirkup JR, Vidigal E, Jacoby RK.

The hallux and rheumatoid arthritis. Acta Orthop Scand 48:527–544,
1977

(387) Goksel Karatepe A, Gunaydin R, Adibelli ZH, et al .

Foot deformities in patients with rheumatoid arthritis: the relationship
with foot functions. Int J Rheum Dis 13 (2), 2010;158–63

(388) Turesson C, Matteson EL.

Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid
arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:206–11.

(389) Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al.

Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends
over 40 years. Arthritis Rheum. 2003;48:54–8.

(390) Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al.

Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid
arthritis. Rheumatol Int. 2000;19:213–7

(391) Horton MR.

Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. Crit Rev
Comput Tomogr. 2004;45:429–40

(392) Kishore S, Maher L, Majithia V.

Rheumatoid vasculitis: a diminishing yet devastating menace. Curr Rheumatol Rep. 2017;19:39.

(393) Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, et al.

One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33:551–8

(394) Turesson C.

Extra-articular rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25:360–6.

(395) Kishore S, Maher L, Vikas M.

Rheumatoid vasculitis: a diminishing yet devastating menace. Curr Rheumatol Rep. 2017; 19: 39.

(396) Chen, X., Zhang, M., Wang et al.

Influence factors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis, Open Medicine, 15(1), 2020; 787–795

(397) Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, et al.

Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002;29:62–7.

(398) Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, et al.

Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis. 2003;62:897–900..

(399) Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al.

The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA

severity in the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis.

2016;75(3):560–565.

(400) Rajaie Namas ,Abhay Joshi, Zarmeena Ali,et al.

Demographic and Clinical Patterns of Rheumatoid Arthritis in an Emirati Cohort from United Arab Emirates Volume 2019 |Article ID 3057578, 10 pages .

(401) Dalia A. ElSherbiny .

Frequency and Predictors of Extra-articular Manifestations in Patients with Rheumatoid Arthritis Article 4, Volume 76, Issue 5, Summer 2019, Page 4062–4067

(402) El-Baz WF, Mousa SG, Tawfeek NA, et al.

RA: Extra Articular Manifestations in Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients. Egypt J Rheumatology and Clinical Immunolog. 2014; 2 (1):71–79.

(403) Hochberg MC, Johnston SS, John AK et al.

The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. Curr Med Res Opin., 2008; 24(2): 469–480.

(404) Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, et al.

Extra-articular rheumatoid arthritis. Reumatismo. 2018;70:212–24..

(405) Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, et al.

QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1491–1496.

(406) Siyu Yan Yang Cui Xiao Zhang.

The incidence of extra-articular manifestations in southern Chinese patients with inflammatory joint diseases First published: 22 July 2019

(407) Turesson C , W o'Fallon, C Crowson,.

Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann rheum dis. 2003 August;62(8):722-27.

(408) Turesson C, Jacobsson L, Bergström u,.

Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Scand J rheumatol. 2000;29(6):358-64.

(409) Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS.

Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29:62-7.

(410) Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A,.

Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis 2003;62:897-900

(411) Ichikawa K, Konta T, Sato H, et al.

The clinical and pathological characteristics of nephropathies in connective tissue diseases in the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 2017;21(6):1024-9.

(412) Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, et al.

Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. Mod Rheumatol 2002;12(2):148-54

(413) K.ben abdelghani,N.Boussetta,I Ghribi,et al .

Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte rénale:à propos de 16 cas .,
Service de medecine interne,hopital charles–nicolles,Tunis, tunisie

(414) M. Jdidou 1,2,*, L. Benamer 1,2, T. Bouattar 1,2,

Atteintes rénales au cours de la polyarthrite rhumatoïde à propos de 15
Service de Néphrologie– Dialyse, Transplantation Rénale, CHU Ibn Sina–Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie/Université Mohamed V Rabat
néphrologie / Néphrologie & Thérapeutique 15 (2019) 333–376

(415) Ahmed Fayed1, Amr Shaker1, Wael M. Hamza2.

Saudi Center for Organ Transplantation Spectrum of Glomerulonephritis
in Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis: A University Hospital
Experience Saudi J Kidney Dis Transpl 2019;30(4):803–811

(416) Juan P. Vinicki, Santiago C. Pellet, , Graciela De Rosa,.

Analysis of 65 Renal Biopsies From Patients With Rheumatoid Arthritis
(1976–2015) Change in Treatment Strategies Decreased Frequency and
Modified Histopathological Findings J Clin Rheumatol 2015;21: 335–340
Volume 21, Number 7, October 2015

(417) Sharma A, Albert D.

Dermatologic manifestations of rheumatoid arthritis. Rheumatology
(Sunnyvale) 2015;5:168

(418) A. Al–Herz, K. Saleh, A. Al–Awadhi et al.

“A comparison of rheumatoid arthritis patients in Kuwait with other
populations: results from the KRRD registry,” British Journal of Medicine and
Medical Research, vol. 14, no. 9,2016; pp. 1–11.

(419) Kumar Ghosh, Debabrata Bandyopadhyay, Surajit Kumar Biswas

Mucocutaneous Manifestations in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study from Eastern India Sudip, and Ivoreen Darung Indian J Dermatol. 2017 Jul-Aug; 62(4): 411-417

(420) Ergun T, Inanc N, Tuney D, et al

H Skin manifestations of rheumatoid arthritis: a study of 215 Turkish patients. Int J Dermatol. 2008 Sep; 47(9):894-902.

(421) Sonawale A, Sabnis N , Bankar N,

Study of new onset cutaneous manifestations in Rheumatic Diseases.November – December, 2018/ Vol 6/Issue 08

(422) Nyha"ll-Wahlin B-M, Turesson C, Jacobsson LTH, et al.

The presence of rheumatoid nodules at early rheumatoid arthritis diagnosis is a sign of extraarticular disease and predicts radiographic progression of joint destruction over 5 years. Scand J Rheumatol. 2011; 40: 81-7.

(423) Anousheh Sayah, Joseph C., Pittsburgh, Pennsylvania Am

Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations .Acad Dermatol 2005;53:191-209

(424) Ergun T, Inanc N, Tuney D, et al

Skin manifestations of rheumatoid arthritis: a study of 215 Turkish patients. Int J Dermatol. 2008 Sep; 47(9):894-902.

(425) Yamamoto T, Ohkubo H, Nishioka

Skin manifestations associated with rheumatoid arthritis. K J Dermatol. 1995 May; 22(5):324-9.

- (426) **Prakash B, Jayashankar CA, Shivalingappa VM,**
Cutaneous manifestations of rheumatoid arthritis. IJRCI. 2015;3(1):OA2
- (427) **Kaushik P, Solomon DH, Greenberg JD, et al.**
Subcutaneous nodules are associated with cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry. Clin Rheumatol. 2015; 34: 1697–704.
- (428) **Kremer JM, Lee JK.**
The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986;29:822–31.
- (429) **Gray RG, Poppo MJ.**
Necrotizing vasculitis as the initial manifestation of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1983;10: 326–8
- (430) **Mathieu Artifoni, Pierre–Raphaël Rothschild, Antoine Brézin et al.**
Ocular et al inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol. 2014;10, 108–116
- (431) **Calguneri M, Ureten K, Ozturk MA, et al.**
Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: Results of a university hospital of 526 patients in turkey clinic.Exp rheumatol.2006;24–305–8
- (432) **Fujita M, Igarashi T, Kurai T.**
Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. Am J Ophthalmol 2005;140:808–13
- (433) **Carmona L, Gonzalez–Alvaro I, Balsa A et al ,**
EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of

extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897–900.

(434) Ioannidis JPA, Tarassi K, Papadopoulos IA, et al.

Shared epitopes and rheumatoid arthritis: Disease associations in Greece and meta-analysis of Mediterranean European populations. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:361–70

(435) Antero DC, Parra AG, Miyazaki FH.

Secondary Sjogren's syndrome and disease activity of rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:319–22

(436) A. Hajiabbasi¹, I Shenavar Masooleh, Y Alizadeh Secondary Sjogren's

Syndrome in 83 Patients With Rheumatoid Arthritis 2016;54(7):448–453

(437) Gordana Zlatanović¹, Dragan Veselinović², Sonja Cekić^{3*}.

Ocular manifestation of rheumatoid arthritis—different forms and frequency, *BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES* 2010; 10 (4): 323–327

(438) Vignesh AP, Srinivasan R.

Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 393–7.

(439) A. Kefi, F. Daoud, Z. Aydi, et al

Atteintes respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 37, Supplement 1, 2016, Pages A100–A101, ISSN 0248–8663

(440) Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, et al.

Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with

rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis*.

2015;74(9):1772–1777

(441) Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, et al.

Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin*

Rheumatol 2011; 30: 217–221.

(442) Gabby E, Tarala R, Will R et al

Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir*

Crit Care Med 156(2): 1997;528–535

(443) Alamoudi OSB, Attar SM.

Pleuropulmonary manifestation in patients with rheumatoid arthritis in

Saudi Arabia. *Ann Thorac Med*. 2017;12(4):266–271

(444) Aubart F, Crestani B, Nicaise–Roland P, et al.

High levels of anti–cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co–occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:979–82.

(445) Houben RM, Dodd PJ.

The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re–estimation

Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016 Oct;13(10):e1002152.

Published 2016 25.

(446) Okabe Y, Aoki T, Terasawa T, et al.

Mediastinal and axillar lymphadenopathy in patients with rheumatoid

arthritis: prevalence and clinical significance. *Clin Imaging*. 2019;55:140–143

(447) Liote H.

Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis. *Rev Mal Respir*

2008;25:973–88

(448) A. Gauhar, Angelo L. Gaffo, M. et al

Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis Seminars in
Respiratory and Critical Care Medicine .September 2007 ; 28(4):430–40

(449) Lee SH, Suh JS, Kim HS, et al.

MR evaluation of radiation synovectomy of the knee by means of intra-
articular injection of holmium-166-chitosan complex in patients with
rheumatoid arthritis: results at 4-month follow up. Korean J Radiol 2003 ;
4(3):170–178

(450) Young A, Koduri G

Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis.
Best Pract Res Clin Rheumatol 2007 ; 21(5):907–927

(451) Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al.

Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. Radiology
2004;232:81–91

(452) Calgüneri M, Öztürk MA, Özbalkan Z, et al

Frequency of lymphadenopathy in rheumatoid arthritis and systemic
lupus erythematosus. J Int Med Res 31,2003;345–349

(453) Kelly CA, Malcolm AJ, Griffiths I et al.

Lymphadenopathy in rheumatic patients. Ann Rheum Dis 46.1987;224–
227

(454) Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et al.

Gastrointestinal manifestations in systemic autoimmune diseases.
Maedica (Bucur). 2011;6(1):45–51

(455) Ebert EC, Hagspiel KD.

Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. Dig Dis Sci. 2011;56(2):295–302.

(456) Myasoedova E, Talley NJ, Manek NJ, et al.

Prevalence and risk factors of gastrointestinal disorders in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based survey in olmsted county, Minnesota. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:745829.

(457) Suwannalai P, van de Stadt LA, Radner H, et al.

Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2012;64:1323–8

(458) Brink M, Hansson M, Mathsson L, et al.

Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2013;65:899–910.

(459) Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al.

Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. PloS one. 2012;7:e35296.

(460) Farid SSh, Azizi G, Mirshafiey A.

Anti-citrullinated protein antibodies and their clinical utility in rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2013;16(4):379–386.

(461) S A Rodriguez Montero, R Hernandez Sanchez, J Uceda Montanes.

Association between the presence of anti-citrullinated peptide antibodies and disease activity measured by DAS28 in a cohort of 260 patients with rheumatoid June 16–17, 2016 Alicante, 2016, 6:2

(462) M Kaushik R.

Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies as a Predictor of Clinical and Radiological Disease Severity in Rheumatoid Arthritis. Curr Rheumatol Rev 2015 Jan13.

(463) Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S.

B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study., Arthritis Rheum. 2011 Apr; 63(4):933-8.

(464) Isaacs JD, Cohen SB, Emery P.

Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013 Mar; 72(3):329-36.

(465) Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E .

Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. Ann Rheum Dis. 2011 Sep; 70(9):1575-80.

(466) Ally MM, Hodgkinson B, Meyer PW .

Circulating anti-citrullinated peptide antibodies, cytokines and genotype as biomarkers of response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. 2015 May 29; 16():130.

(467) Lv Q, Yin Y, Li X.

The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. 2014; 9(2):e89442.

(468) Pruijn GJ, Wiik A, van Venrooij .

The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis WJ Arthritis Res Ther. 2010; 12(1):203.

(469) Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, et al.

Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. BMJ 2012; 345:e5244.

(470) Lutf A, Poil AR, Hammoudeh M.

Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in Qatar: a cross-sectional study. Int J Rheum Dis. 2014;17(1):63–65.

(471) Al-Salem IH, Al-Awadhi AM

The expression of rheumatoid arthritis in Kuwaiti patients in an outpatient hospital-based practice. Med Princ Pract 13 (1), 2004; 47–50.

(472) Veerapen K, Mangat G, Watt I, Dieppe P :

The expression of rheumatoid arthritis in Malaysian and British patients: a comparative study. Br J Rheumatol 32, 1993;541–5.

(473) Elena myasoedova , davis J, matteson El, et al.

Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing Results from a population-based incidence study, 1985–2014 Ann Rheum Dis 2020;79:440–444.

(474) Kreps DJ, Halperin F, Desai SP, et al.

Association of weight loss with improved disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective analysis using electronic medical record data. Int J Clin Rheumtol. 2018;13(1):1–10.

(475) Liao KP, Weinblatt ME, Cui J, et al.

Clinical predictors of erosion-free status in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study Katherine Rheumatology .2011;50(8):1473–1479

(476) H, García-Díaz S, Campos S, Sánchez-Serrano S, et al.

Is There a Correlation Between DAS28/RADAI in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Biological Therapy. J Rheum Dis Treat 2017; 3:044.

(477) Sokka T, Pincus T.

Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. J Rheumatol. 2009;36(7):1387–1390

(478) Sokka T, Pincus T.

Most patients receiving routine care for rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or American College of Rheumatology criteria for remission. J Rheumatol 2003;30:1138–46

(479) Wolfe F, Michaud K.

The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. J Rheumatol 1994;21:1227–37

(480) Tamhane A, Redden DT, McGwin G Jr, et al.

Comparison of the disease activity score using erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in African Americans with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2013;40(11):1812–1822

(481) Combe B, Cantagrel A, Goupille P, et al.

Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2344–2349.

(482) Murata K, Ito H, Hashimoto M, et al.

Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(6):1084–1093.

(483) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.

The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–324

(484) Donnelly, Suzanne & Scott, D.

The outcome of arthritis: Measures of function, X-Rays damage, pain and patients' satisfaction. *European journal of rheumatology and inflammation*. 1992; 12. 21–6.

(485) McGonagle D, Tan AL.

What magnetic resonance imaging has told us about the pathogenesis of rheumatoid arthritis--the first 50 years *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(5):222

(486) Camille Roux a, Frédérique Gandjbakhch b, Audrey Pierreisnard

Ultrasonographic criteria for the diagnosis of erosive rheumatoid arthritis using osteoarthritic patients as controls compared to validated radiographic criteria Vol 86 – N° 4 juillet 2019 ;P. 467–474

(487) Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG et al.

The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* .2000; 43 (12), 2762–70.

(488) Pr Valérie.Devauchelle–Pensec ,

ESPOIR ET imagerie dans la polyarthrite rhumatoïde Quel type d'érosion prendre en compte dans les critères de classification ACR/EULAR 2010 ?

Rhumatos • Juin 2012 • vol. 9 • numéro 79

(489) FUNCK–BRENTANO T, ETCHEPARE F, JOULIN SJ et al.:

Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross–sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. Rheumatology 2009; 48: 1515–9.

(490) Rakieh C, Nam JL, Hunt L, et al.

Predicting the development of clinical arthritis in anti–CCP positive individuals with non–specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(9):1659–66

(491) Lage–Hansen PR, Lindegaard H, Chrysidis S,et al.

The role of ultrasound in diagnosing rheumatoid arthritis, what do we know? An updated review. Rheumatol Int. 2017;37(2):179–87.

(492) van de Stadt LA, Bos WH, Meursing Reynders Met al.

The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto–antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2010;12(3):R98.

(493) Wakefield RJ, JL, D'Agostino MA.

Role of ultrasound imaging in individuals at risk of RA. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(1):71–9.

(494) Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, et al.

A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory

arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):417–9.

(495) Zufferey P, Rebell C, Benaim C, et al.

Ultrasound can be useful to predict an evolution towards rheumatoid arthritis in patients with inflammatory polyarthralgia without anticitrullinated antibodies. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):299–303

(496) Navalho M, Resende C, Rodrigues AM, et al.

Bilateral evaluation of the hand and wrist in untreated early inflammatory arthritis: a comparative study of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1282–1292

(497) Wakefield RJ, Kong KO, Conaghan PG, et al.

The role of ultrasonography and magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S42–S49

(498) ALASAARELA E, SURAMO I, TERVONEN O, et al.

Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1152–6

(499) AMIN MF, ISMAIL FM, EL SHEREEF RR.

The role of ultrasonography in early detection and monitoring of shoulder erosions, and disease activity in RA patients; comparison with MRI examination. *Acad Radiol* 2012; 19: 693–700

(500) Da Silva JAP, Phillips S, Buttgereit F.

Impact of impaired morning function on the lives and well-being of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*; 2011 Suppl 125:6–11

(501) Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-Ihle E, et al.

Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:980-4

(502) Cutolo M.

How should morning function in rheumatoid arthritis be assessed? Bibliographic study of current assessment. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2011;125:17-22.

(503) Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, et al.

Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol.* 2004;31(9):1723-1726

(504) Yazici Y, Erkan D, Peterson MG, et al.

Morning stiffness: how common is it and does it correlate with physician and patient global assessment of disease activity? *J Rheumatol* 2001;28:1468-9.

(505) Hazes JMW, Hayton R, Silman A.

A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993;20:1138-42

(506) Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J, et al.

Reevaluation of the role of duration of morning stiffness in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2435-2442.

(507) Jamshidi A.R, Tehrani Banihashemi A, Roknsharifi Sh,

Estimating the prevalence and disease characteristics of rheumatoid

arthritis in Tehran: A WHO –ILAR COPCORD Study (from Iran COPCORD study, Urban Study stage 1). Med J Islam Repub Iran 14 September. 2014; Vol. 28:93

(508) Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, et al.

QUESTRA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66:1491.

(509) Sierakowski S, Cutolo M.

Morning symptoms in rheumatoid arthritis: a defining characteristic and marker of active disease. Scand J Rheumatol Suppl. 2011;125:1–5.

(510) Hafström I, Bala V, Albertsson K, et al.;

BARFOT study group. Joint destruction in early rheumatoid arthritis over 8 years is similar in women and men despite apparently higher disease activity and poorer function in women. Ann Rheum Dis. 2011;70(4):709–710.

(511) Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, et al.

Disease activity score–28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. J Rheumatol 2007;34: 2382 – 7

(512) van der Kooij SM, Goekoop–Ruiterman YP, de Vries–Bouwstra JK, et al.

Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68: 914 – 21 .

(513) Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, et al.

Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2007;66: 46 – 52

(514) Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. et al .

The Health Assessment Questionnaire 1992: status and review. Arthritis Care Res 1992; 5:119–29.

(515) Bruhlmann P, Stucki G, Michel BA. et al.

Evaluation of a German version of the physical dimensions of the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994;21:1245–9

(516) Ranza R, Marchesoni A, Calori G, et al.

The Italian version of the functional disability index of the Health Assessment Questionnaire: a reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1993;11:123–8.

(517) Koh ET, Seow A, Pong LY, et al.

Cross cultural adaptation and validation of the Chinese Health Assessment Questionnaire for use in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998;25:1705–8.

(518) Singh G, Athreya BH, Fries JF, et al.

Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:1761–9.

(519) Singh G.

Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System post-marketing surveillance program. J Rheumatol 2001;28:1174–9.

(520) Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, et al.

Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003;49(6):784–788.

(521) Hulsmans HMJ, Jacobs JWG, van der Heijde DMFM, et al.

The course of radiological damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1927–40.

(522) Drossaers–Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, et al.

Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854–60

(523) Thyberg I, Dahlström Ö, Björk M, et al.

Potential of the HAQ score as clinical indicator suggesting comprehensive multidisciplinary assessments: the Swedish TIRA cohort 8 years after diagnosis of RA. *Clin Rheumatol.* 2012;31(5):775–783.

(524) James R O'Dell.

Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid MD Oct 2020 [en ligne] <https://www.uptodate.com/contents/use-of-glucocorticoids-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis#H2> consultee 15.11.2020 ;,

(525) Buttgereit F, Mehta D, Kirwan J, et al.

Low-Dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013;72:204–10.

(526) Alten R, Grahn A, Holt RJ, et al.

Delayed-Release prednisone improves fatigue and health-related quality of life: findings from the CAPRA-2 double-blind randomised study in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2015;1:e000134

(527) Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al.

Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid

arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial.

Arthritis Res Ther 2015;17.

(528) Stouten V, Joly J, De Cock D, et al.

Sustained Effectiveness after Remission Induction with Methotrexate and Step-Down Glucocorticoids in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Following a Treat-to-Target Strategy after 2 Years [abstract]. Arthritis Rheumatol 2017;69(Suppl 10).

(529) Safy M, Jacobs J, IJff ND, et al.

Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 Mg prednisone daily: follow-up after the second computer-assisted management in early rheumatoid arthritis trial. Ann Rheum Dis 2017;76:1432-5.

(530) Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al.

Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156:329-39

(531) Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, et al.

Long-Term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. Ann Intern Med 2016;164:523-31

(532) Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al.

Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:3381-90.

(533) Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, et al.

Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD006356.

(534) Graudal N, Jürgens G.

Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. Arthritis Rheum 2010;62:2852-63

(535) Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al.

A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy ('COBRA-light') compared to the original cobra strategy: clinical results after 26 weeks. Ann Rheum Dis 2014;73:1071-8.

(536) Ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, et al.

Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis 2015;74:1233-40.

(537) Van der Goes MC, Jacobs JWJ, Bijlsma JWJ.

Rediscovering the therapeutic use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2016;28:289-96.

(538) Haraoui B, Jovaisas A, Bensen WG, et al.

Use of corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: Treatment implications based on a real-world Canadian population. RMD. 2015;1:e000078

(539) Fiaz Alam Hammoudeh, Hani Malallah Abdulaziz et al Mohammed.

Disease activity and treatment patterns in rheumatoid arthritis in Qatar: Data from the Qatar rheumatoid arthritis registry Int. J. Clin. Rheumatol. (2018) 13(4), 211–217 ISSN 1758–4272

(540) Safi M–A A, Fathadin OA.

Pattern of drugs use and association with anti–mutated citrullinated vimentin antibody in rheumatoid arthritis. Saudi. Med. J. 2015. 36(4), 316–323

(541) Slimani S, Abbas A, Ben Ammar A, et al.

Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria: a multicenter study. Rheumatol. Int. 34(9), 1235–1239 (2014).

(542) Santiago T, da Silva JAP.

Safety of low– to medium–dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: myths and reality over the years. Ann N Y Acad Sci 2014;1318:41–9.

(543) Roubille C, Richer V, Starnino T, et al.

The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non–steroidal anti–inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta–analysis. Ann Rheum Dis 2015;74:480–9.

(544) Charlotte Hua , Frank Buttgereit , Bernard Combe Hua C.

Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies,. RMD 2020;6:e000536.

(545) Verschueren P, Westhovens R.

The use of glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. Rheumatology 2018;57:1316–7.

(546) Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, et al.

EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7

(547) McInnes IB, O'Dell JR.

State-of-the-art: Rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(11), 1898-1906

(548) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(3), 492-509

(549) Pavelka K Jr, Sen KP, Pelísková Z, et al.

Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: A double blind comparison of two dose regimens. *Ann. Rheum. Dis.* 48(7). ;1989 542-546

(550) Weinblatt ME, Reda D, Henderson W et al.

Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J. Rheumatol.* 1999;26,2123-2130.

(551) Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al.

Leflunomide in rheumatoid arthritis: Recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3), 280-286 .

(552) Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al.

Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 21(Suppl 31), 2003; S178- 185.

(553) Goekoop–Ruiterman YP, de Vries–Bouwstra JK, Allaart CF, et al.

Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 52.2005; 3381–90.

(554) Lisbona MP, Maymó J, Solano A et al.

Comparative Assessment of Methotrexate and Leflunomide by Magnetic Resonance Imaging in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 2012;71(Suppl 3), 603.. Abstract.

(555) Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM et al.

Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156; 329–39,.

(556) Al-Bishri J, Attar S, Bassuni N, et al.

Comorbidity profile among patients with rheumatoid arthritis and the impact on prescriptions trend. *Clin. Med. Insights. Arthritis. Musculoskelet. Disord.* 2013;6, 11–18

(557) Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, et al.

Study protocol of a multicenter registry of patients with rheumatoid arthritis starting biologic therapy in Japan: Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) study. (2012). *Mod. Rheumatol.* 22(3), 339–345

(558) Hetland ML, Jensen DV, Krogh NS.

Monitoring patients with rheumatoid arthritis in routine care: experiences from a treat-to-target strategy using the DANBIO registry. *Clin. Exp. Rheumatol.* (2014).32(5 Suppl 85), S141–146

(559) Gerd-Rüdiger Burmester, Alan J Kivitz, Hartmut Kupper, et al.

Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1037–1044

(560) Detert J, Bastian H, Listing J, et al.

Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 72; 844–50, 2013

(561) Roivainen A, Hautaniemi S, Mottonen T.

Correlation of 18F-FDG PET/CT assessments with disease activity and markers of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis following the initiation of combination therapy with triple oral antirheumatic drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Feb. 2013; 40(3):403–10

(562) Murawski N, Pfreundschuh M.

New drugs for aggressive B-cell and T-cell lymphomas. *Lancet Oncol* 2010;11:1074–85.

(563) Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699.

(564) KREMER JM, PHELPS CT

Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 138–45

- (565) **WEINBLATT ME, WEISSMAN BN, HOLDSWORTH DE et al**
Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of
rheumatoid arthritis. 84-month update. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 129–37.
- (566) **RAU R, SCHLEUSSER B, HERBORN G, et al.**
Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with
methotrexate. *J Rheumatol* 1997; 24: 1881–9
- (567) **SANY J, KALISKI S, COURET M et al.**
Radiologic progression during intramuscular methotrexate treatment of
rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1636–41
- (568) **DROSOS AA, KARANTANAS AH, PSYCHOS D et al.**
Can treatment with methotrexate influence the radiological progression
of rheumatoid arthritis ? *Clin Rheumatol* 1990; 9:342–5.
- (569) **REYKDAL S, STEINSSON K, SIGURJONSSON K, et al.**
Methotrexate treatment of rheumatoid arthritis: effects on radiological
progression. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 221–6
- (570) **RAU R, HERBORN G, KARGER T, et al:**
Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with
methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1991; 10: 1236–44
- (571) **Rau R, Herborn G.**
Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin
Exp Rheumatol*. 2004;22(5 Suppl 35):S83–S94.
- (572) **St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al.**
Combination of infliximab and methotrexate therapy for early
rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis. Rheum.* 50(11),
3432–3443 (2004)

(573) Tak PP, Rigby WF, Rubbert–Roth A, et al.

IMAGE Investigators Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(1),39–46.

(574) Emery P, Keystone E, Tony HP, et al.

IL–6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti–tumour necrosis factor biologicals: results from a 24–week multicentre randomised placebo–controlled trial. (2008).*Ann. Rheum. Dis.* 67(11),1516–1523

(575) Isaacs JD.

The changing face of rheumatoid arthritis: sustained remission for all?. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(8):605–611.

(576) Van der Kooij, S. M. et al.

Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. (2007). *Ann. Rheum. Dis.* 66, 1356–1362

(577) Van Vollenhoven, R. F. et al.

Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1–year results of a randomised trial. (2009)*Lancet* 374, 459–466.

(578) Gülfe a, aletaha D, Saxne t, et al.

Disease activity level, remission and response in established rheumatoid arthritis: performance of various criteria sets in an observational cohort, treated with anti–tnF agents(2009). *BMc Musculoskelet Disord* 10:41

(579) Bodur H, ataman S, akbulut I et al.

characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *clin Rheumatol* (2008) 27:1119–1125

(580) Zink a, listing J, niewerth M et al.

the national database of the german collaborative arthritis centres: II. treatment of patients with rheumatoid arthritis. 2001;*ann Rheum Dis* 60:207–213

(581) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al.

Efficacy of B–celltargeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis.*N Engl J Med*. 2004;350(25):2572–2581.

(582) Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al.

Efficacy and safety of differentdoses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo–controlledtrial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study EvaluatingRituximab’s Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)).*Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1629–1635

(583) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al.;

REFLEX Trial Group.Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti–tumor necrosisfactor therapy: Results of a multicenter, randomized, double–blind,placebo–controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safetyat twenty–four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793–2806.

(584) Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al.

Effectiveness of diseasemodifying antirheumatic drug co–therapy with methotrexate andleflunomide in rituximab–treated rheumatoid arthritis

patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):374–377

(585) Mok CC.

Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 8:87–100. Published 2013 Dec 27

(586) Niamane R, Bahiri R, El Bouchti I, 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.

(587) Ghita EL BAROUDI, I. EL BOUCHTI

Les biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde: Profils d'efficacité et de tolérance [Thèse de Doctorat en Médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad–Faculté de Médecine et de Pharmacie 2018: n°140

(588) M. Somerville, K. Gaffney and D. G. I. Scott R. et al.

Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology* 2007;46:980–982.

(589) Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, et al.

Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1557–9

(590) Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P et al.

Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF α inhibitors exposure. *Joint Bone Spine*. 2012;79:281–4.

(591) Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al.

Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol*. 2012;39:240–6

(592) Couderc M, Mathieu S, Pereira B et al.

Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: Results from a french university hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct 8..

(593) H. Chellat

Le Rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (à propos de 55 cas). [Thèse de Doctorat en Médecine]. Fès: Université de Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté de Medecine et de Pharmacie 2013: n°156

(594) S. El Gharrass.

Efficacité et tolérance des biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [Thèse de Doctorat en Médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad–Faculté de Medecine et de Pharmacie 2014: n°69.

(595) J. Saidi, A. El Maghraoui.

Le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde : expérience du service de rhumatologie (HMIMV). [Thèse de Doctorat en Médecine]. Rabat: Université Mohamed V Souissi–Faculté de Medecine et de Pharmacie 2014: n°158.

(596) Benucci M, Manfredi M, Puttini PS et al.

Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev*. 2010;9:801–3.

(597) Strangfeld A, Eveslage M, Kekow J, et al.

Effectiveness of treatment with rituximab depends on autoantibody

status—results from 2 years of experience in the German biologics register RABBIT (abstract). *Arthritis Rheum.* 2009;60:S1695.

(598) Narvarez J, Diaz-Torne C, Ruiz JM, et al.

Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):991–7

(599) Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al.

Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:979–84.

(600) Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al.

Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab: a randomized placebo-controlled trial in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(9):1683–93.

(601) Narvaez J, Diaz-Torne C, Ruiz JM, et al.

Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:991–7.

(602) Jonathan C.W. Edwards, Leszek Szczepański, et al.

Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. June 17, 2004 *N Engl J Med* 2004; 350:2572–

(603) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.

2010 rheumatoid arthritis classification criteria:an American College of

Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative.
Arthritis Rheum 2010;62:2569–81.

(604) Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.

American College of Rheumatology/European League against
rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for
clinical trials. Ann Rheum Dis 2011;70:404–13.

(605) Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al.

The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5–
year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the best study. Ann Rheum
Dis 2011;70:1039–46.

(606) Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al.

Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the
recommendations of an international Task force. Ann Rheum Dis 2016;75:3–
15.

(607) Aletaha D, Smolen JS.

Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. JAMA
2018;320:1360–72.

(608) Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, et al.

Managing rheumatic and musculoskeletal diseases — past, present and
future. Nat Rev Rheumatol 2017;13:443–8

(609) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis
with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016
update. Ann Rheum Dis 2017;76:960–77.

(610) nam JI, Takase–Minegishi K, Ramiro s, et al.

Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the eUlaR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:1113–36.

(611) Chatzidionysiou K, emamikia s, nam J, et al.

Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the eUlaR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:1102–7.

(612) Ramiro s, sepriano a, Chatzidionysiou K, et al.

Safety of synthetic and biological DMaRDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the eUlaR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:1101–36

(613) Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al.

Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. Ann Rheum Dis 2014;73:198–206

(614) Putrik P, Ramiro S, Keszei AP, et al.

Lower education and living in countries with lower wealth are associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: results from the multinational COMORA study. Ann Rheum Dis 2016;75:540–6

(615) Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al.

2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. Ann Rheum Dis 2015;74:8–13.

(616) Lau CS, Chia F, Harrison A, et al.

APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis* 2015;18:685–713

(617) Pope J, Rampakakis e, Grant e.

DMaRD withdrawal in Ra patients achieving therapeutic response with certolizumab pegol combined with DMaRDs: interim results from a Canadian observational randomized study. *annals of the rheumatic diseases Conference: annual european congress of rheumatology, eUlaR .2017; spain, 2017:58.*

(618) Pope J, Rampakakis e, Vaillancourt J, et al.

an open-label randomized controlled trial of DMaRD withdrawal in Ra patients achieving therapeutic response with certolizumab pegol combined with DMaRDs. *Rheumatology* 2019;9

(619) stouten V, Michiels s, Belba a.

Effectiveness of a randomized step-down to methotrexate or leflunomide maintenance therapy in patients with low disease activity, 40 weeks after starting combined methotrexate-leflunomide remission induction therapy in early rheumatoid arthritis: results from the carera trial. *Annals of the rheumatic diseases conference: annual european Congress of rheumatology, eUlaR 2018 netherlands, 2018:967–8.*

(620) stouten V, Westhovens R, Pazmino s, et al.

effectiveness of different combinations of DMaRDs and glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis: two-year results of CareRa. *Rheumatology* 2019;58:2284–94

(621) Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al.

Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis

achieving sustained disease control: results of a prospective study. Ann Rheum Dis 2019;78:171–8.

(622) Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al.

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update Josef S Smolen Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:685–699.

(623) Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al.

Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register [published correction appears in Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Jan;67(1):135]. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66(9):1296–1301

(624) Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al.

The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994;37(4):481–494..

(625) Widdifield J, Paterson JM, Bernatsky S, et al.

The epidemiology of rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. Arthritis Rheumatol. 2014;66(4):786–793.

(626) Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, et al.

Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. Am Heart J. 2013;166(4):622–628.e1.

(627) Chandrashekara S, Shobha V, Dharmanand BG, et al.

Reduced incidence of extra-articular manifestations of RA through effective disease control: Karnataka Rheumatoid Arthritis Comorbidity (KRAC) study. Int J Rheum Dis. 2017;20(11):1694–1703.

(628) Al-Bishri J, Attar S, Bassuni N, et al.

Comorbidity profile among patients with rheumatoid arthritis and the impact on prescriptions trend. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. Apr 4. 2013;6:11–18.

(629) Tiippana-Kinnunen T, Kautiainen H, Paimela L, et al .

Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. Scand J Rheumatol. 2013;42(6):451–456

(630) Kapetanovic MC, Lindqvist E, Simonsson M, 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(5):353–359

(631) A. Sandoo, J. J. C. S. Veldhuijzen van Zanten, G. S. Metsios et al ,

“Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review,” Rheumatology, 2011;vol. 50, pp. 2125–2139,.

(632) A. N. DeMaria,

“Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis,” American Journal of Cardiology, 2002;vol. 89, no. 6, pp. 33D–38D,

(633) P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, R. Gerli et al.,

“Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: an update,” Autoimmunity Reviews, vol. 9, no. 12, pp. 2010 ;849–852,

(634) M. P´erez-De-Lis, M. Akasbi, A. Sisˆo et al.

“Cardiovascular risk factors in primary Sjögren’s syndrome: a case-control study in 624 patients,” Lupus, vol. 19, no. 8, 2010 ;pp. 941–948,.

- (635) 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, 2009, pp. 242–245.
- (636) 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, 2011 ;pp. 8–14,.
- (637) N. J. Goodson, N. J.Wiles, M. Lunt,
“Mortality in early inflammatory polyarthrititis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients,” *Arthritis and Rheumatism*, 2010–2019 vol. 46, no. 8, pp.
- (638) E. Myasoedova and S. E. Gabriel,
“Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward,” *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 22, no. 3, 2010 ;pp. 342–347,.
- (639) N. Sattar, D. W. McCarey, H. Capell, et al ,
“Explaining how ”high–grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis,” *Circulation*, vol. 108, 2003 ; no. 24, pp. 2957–2963,
- (640) 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. 2004 ; 230–233,
- (641) 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. 2003 ;1303–1307,.

(642) D. Yach, C. Hawkes, C. L. Gould, et al

“The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 291, no. 21, pp. 2004 ; 2616-2622,

(643) 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 2010 ;. S1-S191,.

(644) M. Cisternas, M. A. Gutiérrez, J. Klaassen, et al.

“Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis,” *Journal of Rheumatology*, vol. 29, no. 8, pp. 2002 ;1619-1622,.

(645) V. da Cunha, C. Brenol, J. Brenol et al.,

“Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity,” *Scandinavian Journal of Rheumatology*, vol. 41, pp. 2012 ;186-191.

(646) O. D. Ortega-Hernandez, R. Pineda-Tamayo, A. L. Pardo et al ,

“Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis,” *Clinical Rheumatology*, vol. 28, no. 7, 2009 ;pp. 767-775,.

(647) C. Lascano, P. Alba, C. Gobbi, et al.,

“Disfunci ón diast ólica ventricular izquierda en la artritis reumatoidea,” *Revista de la Facultad de Ciencias M édicas*, vol.66, pp. 58-65, 2009.

(648) 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.

(649) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, 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(1):62–68.

(650) 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.

(651) Gremese E and Ferraccioli G.

The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. Autoimmun Rev 2011; 10: 582–589.

(652) 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.

(653) Park YJ, Yoo SA, Choi S, et al.

Association of polymorphisms modulating low-density lipoprotein cholesterol with susceptibility, severity, and progression of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2013;40:798–808

(654) 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

(655) Sokka T, Abelson B, Pincus T.

Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.

(656) Chung CP, Oeser A, Solus JF et al.

Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. Arthritis Rheum 2008;58:2105-12

(657) Popa C, Netea MG, van Riel PL, et al.

The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. J Lipid Res 2007;48:751-62

(658) Franklin, J., M. Lunt, et al.

"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) 2007: 308-12.

(659) Singh, J. A., G. A. Wells, et al..

"Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview." Cochrane Database Syst Rev(2): 2011 : CD008794.

(660) Keane, J., S. Gershon, et al..

"Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent." N Engl J Med 345(15): 2001 ;1098-104.

(661) Nessrine Akasbi .

Les facteurs associés à l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Pan African Medical Journal. 2013; 16:35.

(662) van Albada-Kuipers GA, Linthorst J, Peeters EA, et al.

Frequency of infection among patients with rheumatoid arthritis versus

patients with osteoarthritis or soft tissue rheumatism. Arthritis Rheum. 1988;31(5):667–671.

(663) kapetanovic, Meliha & Lindqvist, Elisabet & Simonsson.et al

(2010). 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. Scandinavian journal of rheumatology. Scand J Rheumatol 2010;39:353–359

(664) 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

(665) Hua C, Barnetche T, Combe B, et al.

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.

(666) 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.

(667) HCSP ,Haut Conseil de la Santé Publique.

Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2ème édition. Rapport décembre 2014.[en ligne] https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107_vaccinationimmunodeprime.pdf consulter le 12.2020

(668) HCSP, 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. [en ligne]
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614> consulter le 12.2020

(669) HAS, Haute Autorité de Santé.

Commission de la Transparence. Prevenar13®.[en ligne]
https://www.has-sante.fr/jcms/c_1720511/fr/prevenar-13-18122013-avis-ct13245 consulter le 12.2020

(670) Conigliaro P, Triggianese P, Martino ED et al.

Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2019;18:706-13.

(671) Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A et al .

The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: current practice and future perspectives. Autoimmun Rev 2017;16:1185-95.

(672) Edwards CJ, Galeazzi M, Bellinva S, et al.

Can we wean patients with inflammatory arthritis from biological therapies? Autoimmun Rev 2019;18:102399.

(673) Roongta, R., Ghosh, A.

Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. Clin Rheumatol 39.2020;3237-3244 ().

أطروحة رقم 005/21

سنة 2021

التهاب المفاصل الروماتويدي (بصدد 10 حالات)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 08/01/2020

من طرف

الآنسة رانيا مرموش

المزداة في 26/08/1994 ب خريكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

التهاب المفاصل الروماتويدية - عامل الروماتويد - الأعراض الغير المفصلية
الأجسام المضادة المقاومة للبيتيد السيتروليني الحلقي - الأمراض المصاحبة - الابتكارات العلاجية

اللجنة

السيد مودن عبد الكريم الرئيس و المشرف
أستاذ في علم الطب الباطني
السيد الكرطوطي عبد السلام
أستاذ في الصيدلة السريرية
السيد الزنبي علي
أستاذ في علم الطب الباطني
السيد حسني محمد
أستاذ في أمراض الكلي
السيد الضو هشام
أستاذ في أمراض الدم

الأعضاء {