

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



Année 2013

Thèse N° 101/13

# PREVALENCE DU SYNDROME METABOLIQUE AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/06/2013

PAR

Mr. BELHAJ ANAS

Né le 09 Novembre 1986 à Ouad Amlil

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Polyarthrite rhumatoïde - Syndrome métabolique - Prévalence du SM

JURY

Mme. BONO WAFAA.....	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
M. HARZY TAOUFIK.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Rhumatologie	
Mme. EL RHAZI KARIMA.....	JUGE
Professeur agrégé de Médecine communautaire	
Mme. ABOURAZZAK FATMA EZZAHRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Rhumatologie	

# ABREVIATIONS

AHA	: American Heart association
AntiCCP	: Anti-cyclic Citrullinated Peptide
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CD	: cellule dendritique
CPA	: cellule présentatrice d'Antigène
CRP	: protéine C réactive
CVD	: cardiovascular disease
DAS28	: Disease activity score
DMARDs	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
EGIR	: European Group for the study of Insulin resistance
EULAR	: European League Against Rheumatism
FR	: Facteurs Rhumatoïde
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HDL	: high density lipoprotein
HGPO	: hyperglycémie par voie orale.
HLA	: human leukocyte antigen
IDF	: International Diabetes Federation
IDM	: Infarctus du myocarde
IPP	: inter phalangienne proximale
MCP	: métacarpo-phalangiens
MTP	: métatarsophalangiennes
NCEP	: National Cholesterol Education Program
OMS	: organisation mondiale de la santé
OR	: Odds Ratio

PR : Polyarthrite rhumatoïde  
RANKL : receptor activator of NFκB ligand  
SM : syndrome métabolique  
TLR : Toll Like Receptor  
TNF : tumor necrosis factor  
VLDL : Very low-density lipoprotein  
VS : vitesse de sédimentation  
WHO : World Health Organization

# PLAN

INTRODUCTION .....	7
REVUE DE LITTERATURE.....	9
I. Polyarthrite rhumatoïde .....	9
A. Définition : .....	9
B. Physiopathologie de la PR .....	10
1. Phase de déclenchement : .....	10
a) Facteurs hormonaux : .....	10
b) Facteurs environnementaux : .....	11
c) Facteurs génétiques : .....	11
2. Phase de l'inflammation de la synoviale : .....	12
a) Acteurs cellulaires : .....	12
b) Acteurs intercellulaires : .....	16
c) Acteurs intracellulaires : .....	17
3. Phase de destruction cartilagineuse : .....	17
4. Immunopathologie des manifestations extra articulaires .....	19
C. Diagnostic Positif .....	20
1. Présentation clinique : .....	20
2. Donnés biologique : .....	22
3. Données radiologiques : .....	23
4. Critères de diagnostic .....	25
a) Critères ACR 1987 .....	25
b) Critères ACR EULAR 2009 : .....	26
D. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde : .....	27
1. Critères d'activité (DAS 28) : .....	27
2. la sévérité de la maladie : .....	28
a) Critères cliniques .....	28
b) Critères radiologiques : .....	28

3. Evaluation du retentissement fonctionel (HAQ) : .....	28
E. Traitements au cours de la PR .....	29
1. Traitements symptomatiques : .....	29
a) Les AINS : .....	29
b) Glucocorticoïdes : .....	29
2. Traitement de fond .....	30
A. Traitements de fond classique (DMARDS) .....	30
a) Le méthotrexate .....	30
b) Le léflunomide .....	31
c) La sulfasalazine .....	31
d) Antipaludéens de synthèse .....	32
B. Traitements de fond biothérapie : .....	32
F. Polyarthrite rhumatoïde et risque cardiovasculaire.....	33
1. Morbi-mortalité cardiovasculaire : .....	33
2. Facteurs liés à la PR susceptibles d'influencer la survenu d'événements cardiovasculaire .....	34
3. Evaluation du risque cardiovasculaire par équation Framingham et équation Score /Score.....	36
4. Recommandations européennes sur la prise en charge du risque cardiovasculaire(CV) dans la polyarthrite rhumatoïde : .....	37
II. Le syndrome métabolique : .....	39
A. Définitions : .....	39
B. Epidémiologie : .....	42
C. Syndrome métabolique versus équation Framingham et risque cardiovasculaire .....	43
III. Syndrome métabolique et polyarthrite rhumatoïde.....	45

ETUDE STATISTIQUE ET ANALYSE DES RESULTATS.....	46
Matériels et méthodes .....	47
A. But de l'étude .....	47
B. Population .....	47
C. Méthodes .....	47
1. Critères d'inclusions .....	47
2. Recueil des données .....	48
3. Analyse statistique .....	49
Résultats : .....	50
A. Etude descriptive .....	50
1. Données sociodémographiques .....	50
2. Répartition selon les ATCDs : .....	52
3. Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde : .....	54
4. Traitements .....	58
5. Evaluation du risque cardiovasculaire .....	62
6. Prévalence du syndrome métabolique durant notre étude .....	64
7. Uricémie :.....	64
B. Etude analytique .....	64
1. Analyse uni variée .....	64
2. Analyse multi variée .....	70
Discussion .....	72
Conclusion .....	79
Résumé .....	81
Annexe .....	88
Bibliographie .....	94

# INTRODUCTION

La Polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par des manifestations articulaire pouvant engendrer des déformations. A côté des manifestations extra articulaires systémiques, la PR est également associée à des désordres cardiovasculaires. Plusieurs études ont souligné le taux élevé de mortalité dont 35 à 50 % est d'origine cardiovasculaire.

Le syndrome métabolique (SM) est une définition qui englobe les facteurs de risque importants (Hypertension, l'obésité, le diabète sucré et les troubles du profil lipidique) pour les maladies Cardiovasculaires. L'association de ces différentes anomalies notamment l'intolérance au glucose ou diabète de type 2, obésité viscérale, élévation tensionnelle, et anomalies lipidiques des HDL et LDL cholestérol augmente le risque d'accident cardio vasculaire.

Des études récentes ont suggéré que l'augmentation du risque cardiovasculaire dans la PR peut être liée à l'augmentation de la fréquence du SM. Par ailleurs, les effets de l'augmentation de la réponse inflammatoire dans la PR sur le développement du SM et les maladies cardiovasculaires sont également bien connus.

Le but de notre étude était de déterminer la fréquence du SM dans la polyarthrite rhumatoïde, d'étudier la relation entre les paramètres cliniques et biologique de la polyarthrite rhumatoïde et le S M, et d'analyser ses interactions avec les différents traitements de la PR.

# I. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :

## A. Définition :

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

Le synovial est la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour fonction de sécréter le liquide articulaire : le liquide synovial qui lubrifie l'articulation.

Au cours de la PR, la membrane est le siège d'une inflammation avec hypertrophie synoviale. Elle sécrète une quantité trop importante de liquide qui s'accumule dans l'articulation. Celle-ci gonfle et devient douloureuse. Ce phénomène se produit dans chaque rhumatisme où il existe une inflammation d'une articulation. Mais il se caractérise au cours de la PR, par le fait que les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement. Il en résulte un épaissement de cette membrane que l'on appelle pannus synovial.

Si l'inflammation de la synoviale persiste, des conséquences sur tous les éléments de l'articulation (cartilage, os situé sous le cartilage) mais aussi sur ceux qui l'entourent (ligaments, tendons) vont survenir.

Ainsi, les lésions du cartilage et de l'os au-dessous surviennent lorsque le pannus synovial et les cytokines inflammatoires contenues dans le liquide se mettent à agresser ces structures. Les tendons qui entourent l'articulation sont également touchés et participent, en l'absence de traitement, au développement des dégâts, et des déformations articulaires. La douleur et la gêne fonctionnelle qui caractérisent la PR sont dues soit à l'inflammation, soit aux lésions du cartilage et de l'os situées au-dessous.

On la qualifie également de maladie systémique car elle ne touche pas seulement les articulations, mais divers organes peuvent être atteints. Elle fait partie des maladies auto-immunes, car dans son déclenchement et dans sa pérennisation intervient un dérèglement de l'immunité avec formation d'auto-anticorps. [1]

## B. Physiopathologie :

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

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

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

### 1. Phase de déclenchement de la maladie :

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

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

#### a) Facteur hormonaux :

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

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

Cette implication des facteurs hormonaux androgène est soulignée par certaines études qui ont montré une hypoandrogénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas [2].

b) Facteurs environnementaux :

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

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

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des toll like receptors (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les microorganismes : TLR4 est activée par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec l'oligonucléotide CpG présent dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien. [2,3].

c) Facteurs génétiques :

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

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

Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1\*0401, DRB1\*0404, DRB1\*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne  $\beta$  et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi épitope partagé, pourrait être au cœur de la réaction auto-immun médiée par les lymphocytes T [3].

## 2. Phase d'inflammation de la synoviale :

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

### a) Acteurs cellulaires :

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

#### ✓ Cellules présentant l'antigène :

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

Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR. [4]

### ▼ Lymphocytes T :

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

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

L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé l'adressage ou homing. Les synoviocytes en contact direct avec des lymphocytes T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1, l'IL6 [5,6].

L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) [7].

### ▼ Synoviocytes :

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

Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus. Les protéines p53, FAS ligand ainsi que les voies de signalisation NF $\kappa$ B et PI3 kinase sont

particulièrement impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose [6,9].

#### ▼ Lymphocytes B :

La théorie du complexe tri moléculaire minimise le rôle tenu par les lymphocytes B. Cependant, l'efficacité du rituximab, un anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B, responsable de la déplétion des lymphocytes B chez les patients atteints de PR, souligne leur importance dans la physiopathologie de la PR. Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux.

Les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritables CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+. En effet, ils sont capables de reconnaître des auto antigènes via leurs récepteurs de type Ig(BCR). La prolifération clonale de ces lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisée par la cytokine BAFF = BlyS qui fait partie de la grande famille des TNF. Cette cytokine, interagit avec des récepteurs présents sur les lymphocytes B. Ces dernières produisent également certains autoanticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti- peptides citrullinés et les antis carbamyl peptides récemment découverte [9].

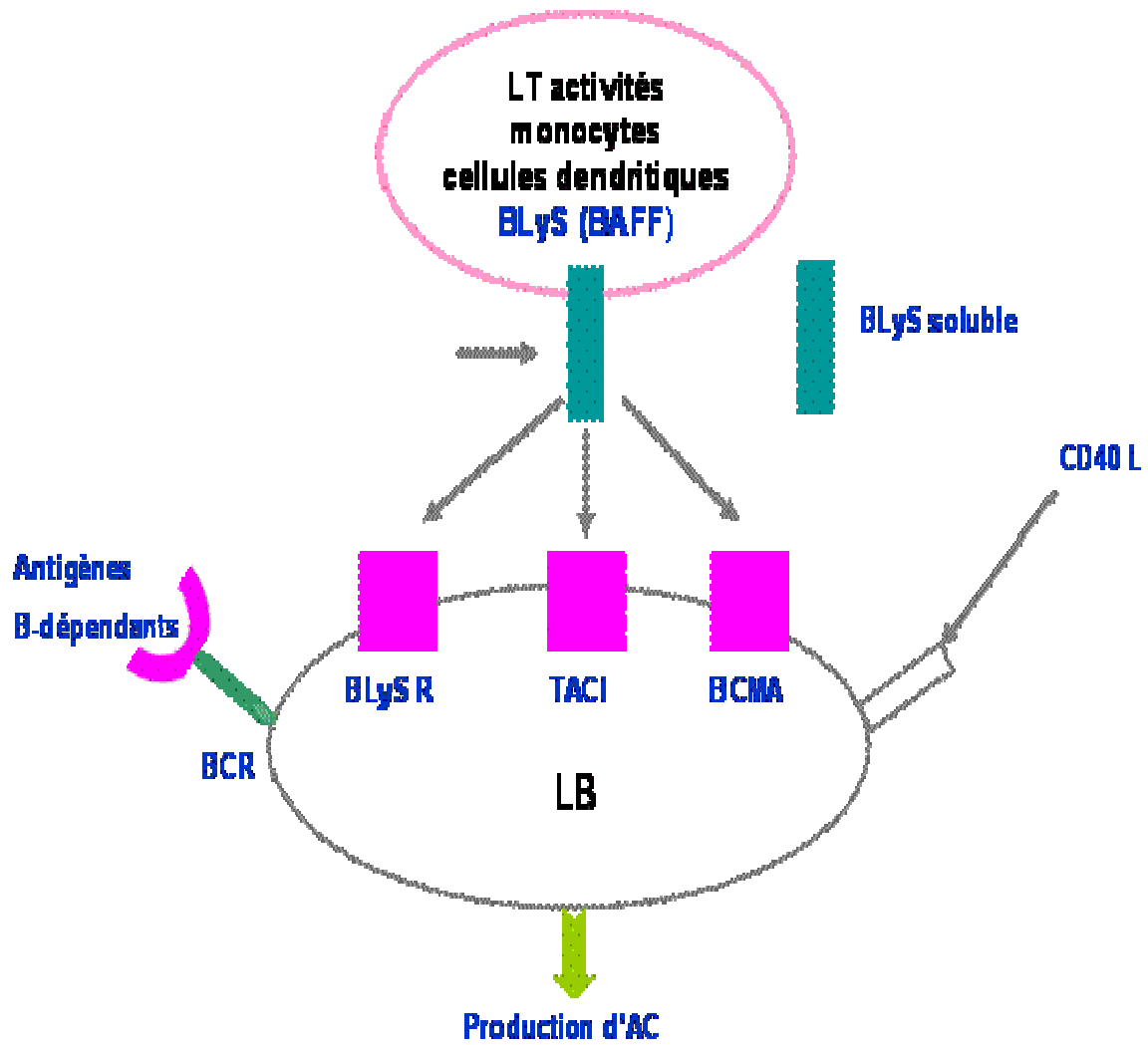


Figure 1 : activation du lymphocyte B par le système BLyS. [10]

b) Acteurs intercellulaires : les cytokines

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

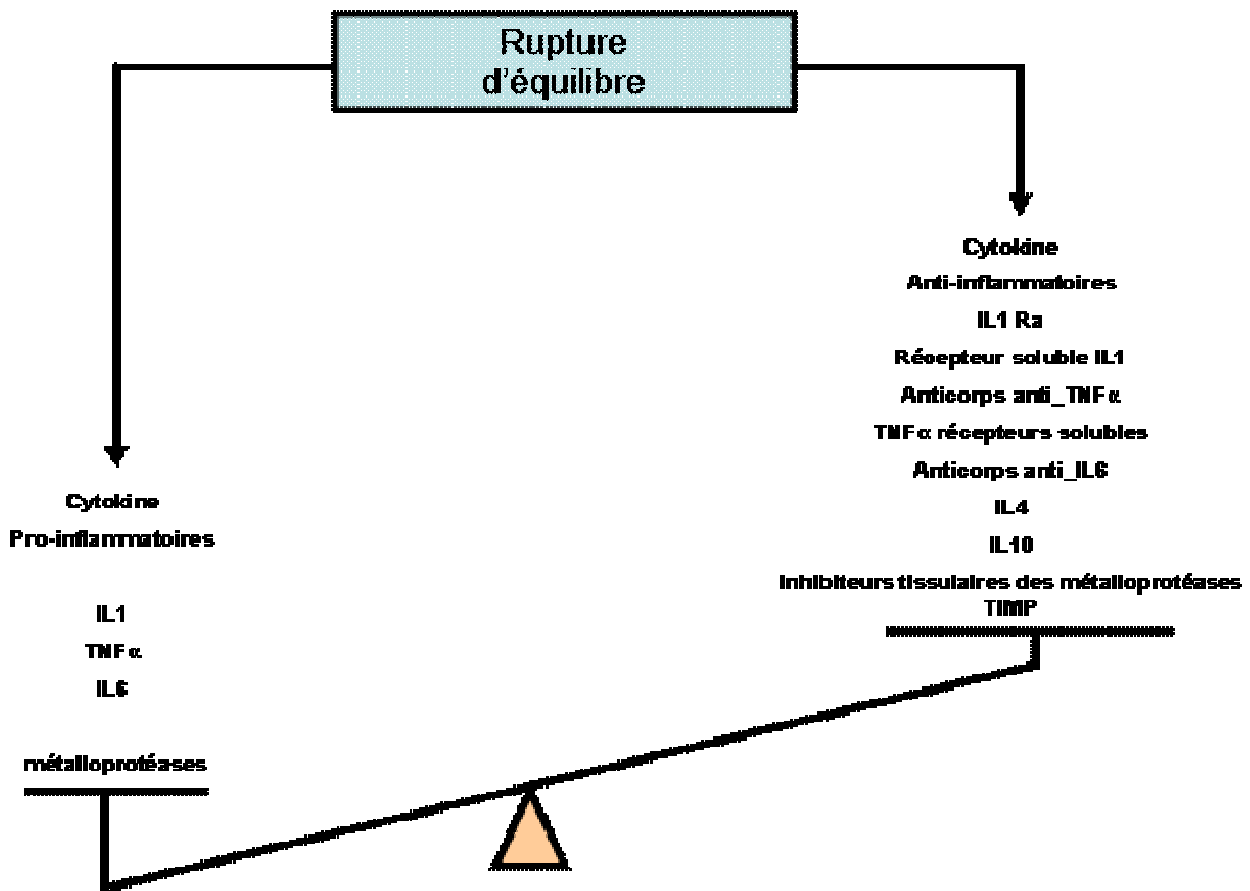


Figure 2 : rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires. [10]

### c) Acteurs intracellulaires : les voies de signalisation :

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

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

Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse [11].

### 3. Phases de destruction cartilagineuse :

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

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

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

La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les pré-ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR. [12]

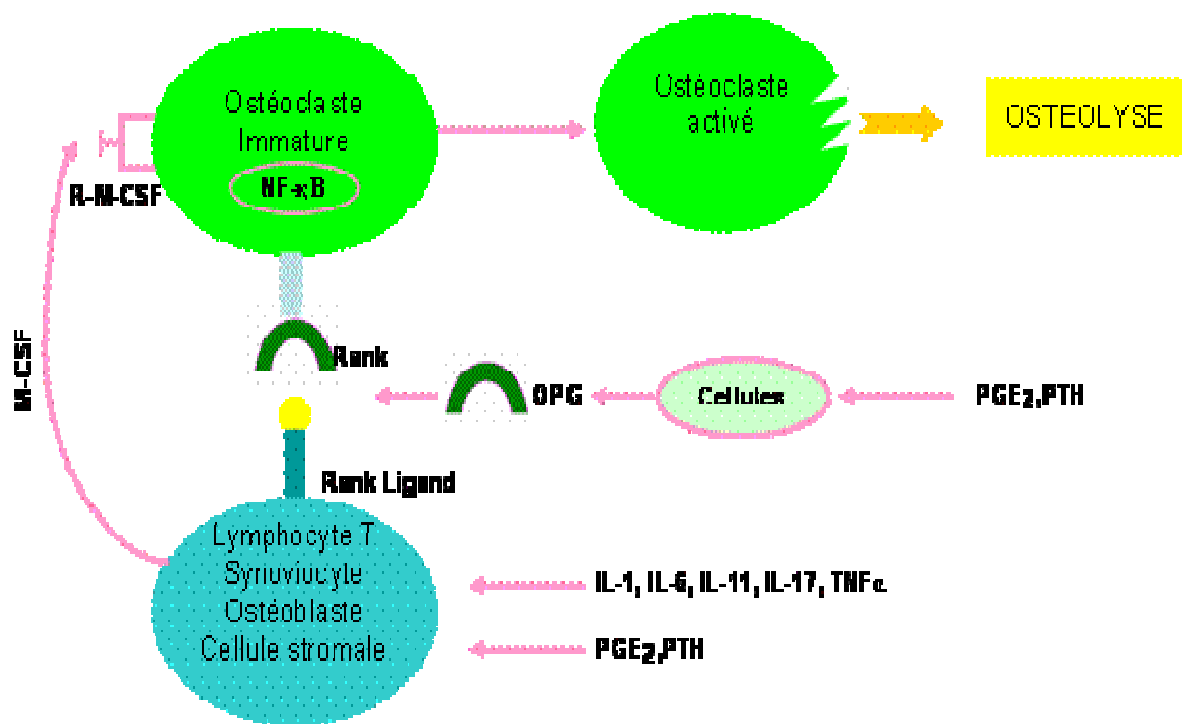


Figure 3 : rôle du système Rank Rank ligand Ostéoprotégérine dans l'ostéolyse. [10]

#### 4. Immunopathologie des manifestations extra articulaires :

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

De même, plusieurs travaux ont démontré le rôle de certaines cellules inflammatoires (macrophages, lymphocyte CD8) et leurs produits de sécrétion dans la genèse de toutes manifestations cardiaques, rénales, oculaires, pulmonaire et cutané observées au cours de la PR [13].

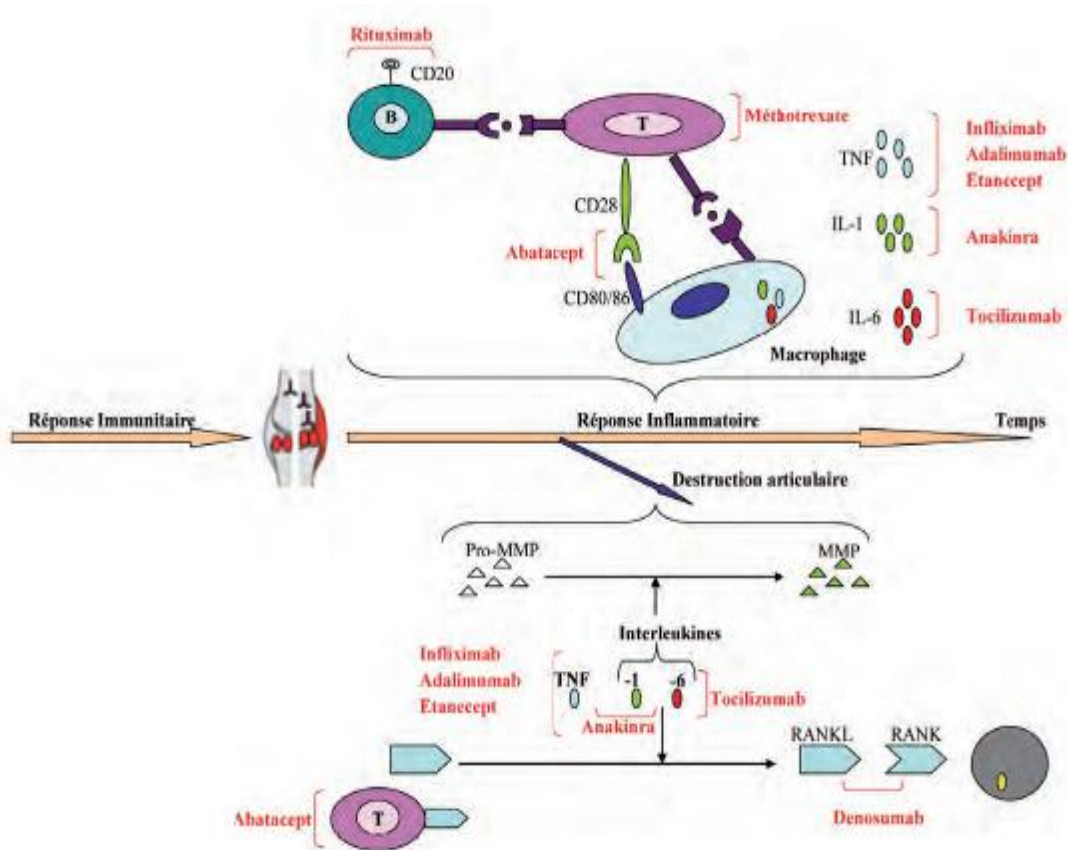


Figure 4 : PHYSIOPATHOLOGIE ET PRINCIPAUX CIBLES THERAPEUTIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE [14].

## C. Diagnostic positif :

Le diagnostic d'une PR récente au stade de début n'est pas une chose simple car aucun signe clinique ni biologique n'est caractéristique. C'est habituellement une maladie inflammatoire polysynoviale, intéressant au moins trois articulations et évoluant depuis plus de six semaines et moins de six mois. [15-16, 17,18]

### 1. Présentation clinique :

Les tableaux cliniques inaugurant une PR sont multiples ; ils sont loin d'être toujours évocateurs de la maladie.

Schématiquement, 4 tableaux cliniques peuvent s'observer au début d'un rhumatisme inflammatoire [18] :

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

L'examen clinique recherchera l'existence d'une synovite, d'arthrite ou une douleur des métacarpo-phalangiennes et/ou des métatarsophalangiennes objectivée par un Squeeze test positif (Voir Photos 1 et 2). [19]



Photo 1 et 2 : Squeeze test.

Le problème pratique est donc de reconnaître l'existence même d'une arthrite chez un patient consultant pour une symptomatologie fonctionnelle pouvant faire évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant. [20]

Actuellement, l'échographie articulaire et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent aisément de reconnaître une synovite MCP et/ou MTP et rendre ainsi un tableau initialement oligoarticulaire polyarticulaire.

Les dernières recommandations du «clinical guide» parues dans la revue *Annals of the Rheumatic Diseases* notent que toute raideur matinale supérieure à 30 minutes associée ou non à une douleur des MCP et/ou des MTP objectivée par un squeeze test positif et un gonflement de plus de trois articulations nécessitent une prise en charge spécialisée par rhumatologue qui doit évaluer les facteurs d'évolution vers la chronicité. [15-16,17-21].

## 2. Données biologiques :

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

D'autres tests ont été développés pour aider à diagnostiquer la PR. En effet, le test ELISA permettant d'identifier les iso-types du FR semble être une technique plus sensible et plus reproductible que les tests d'agglutination [22-24].

Les anticorps antifilaggrines comprennent les anticorps antiperinucleaires (APN) décrits en 1964, les anticorps anti kératines (AK) en 1979 et les anticorps anti-Sa en 1994. L'intérêt de ces anticorps réside avant tout dans leur utilité pour un diagnostic précoce de la PR lequel repose actuellement sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Bien que les APN et les AK puissent être présents avant le début clinique de la PR, les APN ne sont présents que chez 27 à 46 % des PR récentes et chez seulement 13 % des PR très récentes [23-25], les AK ne

sont présents que chez moins de 38 % des PR au début de leur évolution et les anti-Sa que chez 29 % à 24 % des PR pendant les premiers mois d'évolution.

Les tests ELISA qui utilisent des peptides cycliques citrullinés (anti CCP dits aussi ACPA) sont positifs chez 52 à 57 % des PR récentes [23,24]. Il existe deux types d'anticorps antiCCP : antiCCP1 et antiCCP2. Les antiCCP ont une sensibilité de 68 % et une spécificité de 98 % pour les PR tout-venant, mais chez les malades atteints d'arthrites récentes, la sensibilité varie de 40 à 66 % ; leur spécificité serait de 96 % dans les PR récentes avec une légère supériorité des antiCCP2 [26]. Les antis CCP sont positifs chez 30 % des PR négatives pour le FR.

La positivité conjointe des FR et des antiCCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (98 -100 %), rendant quasi certain le diagnostic de PR, avec toutefois une sensibilité excédant pas 40-50 %. [23]

L'anticorps anti-fibrinogène citrulliné (ACF), dirige contre les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la fibrine du tissu synovial humain, a une sensibilité (55,7 %) et une spécificité (92,6 %) presque identique aux antiCCP pour le diagnostic précoce de PR [26].

Les antiCCP 3 et les anti-vimentines citrullinés semblent avoir une sensibilité équivalente ou sensiblement plus élevée par rapport aux anti CCP2 [27].

D'autres autoAc ont été décrits comme les autoAc anti-Sa, les autoAc anti-alpha éolase, les autoAc anti-calpastatine, l'anti-glucose-6-phosphate isomérase, les anti-RA 33 et les anti-p68. Cependant, leur valeur diagnostique reste limitée comparée aux AntiCCP2 [28].

### 3. Données radiographiques :

#### - La radiographie standard :

La valeur diagnostique des radiographies des mains et des pieds pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante a été très peu étudiée. Or elles

font généralement partie du bilan initial réalisé devant un rhumatisme inflammatoire débutant.

Les érosions semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande, qui fait aussi partie des critères de classification de l'ACR, reste très controversée. Les radiographies des pieds augmentent la sensibilité du critère radiographique. Cependant, vu le délai d'apparition des anomalies radiologiques, celles-ci n'auront qu'une faible valeur ajoutée en ce qui concerne le diagnostic précoce de PR. L'IRM et l'échographie semblent prometteuses mais sont en cours de validation [29-30].

- L'échographie articulaire :

Elle peut amener deux informations distinctes et importantes en cas d'arthrite : d'une part objectiver les synovites et d'autre part rechercher le caractère érosif de l'arthrite.

A l'échelle d'une population, il a été démontré que l'échographie permet de détecter plus de synovites que l'examen clinique, et qu'elle permet de détecter plus d'érosions que la radiographie standard.

Dans l'étude de Wakefield comportant 100 PR, et comparant échographie et radiographie des métacarpo-phalangiennes de la main dominante, l'échographie détectait 3,5 fois plus d'érosions que la radiographie, et la corrélation avec les érosions vues par IRM était excellente. Le power doppler donne de plus des observations sur le caractère inflammatoire des synovites en permettant de détecter et de quantifier la vascularisation. Cependant, il existe des difficultés pratiques liées à la méthode non standardisée et au manque de personnel entraîné [31-32].

- L'imagerie par résonance magnétique :

Elle permet une évaluation des lésions osseuses précoces (œdèmes, géodes et érosions), une description de la synoviale inflammatoire des articulations et des

gaines tendineuses, et permet de distinguer entre lésions inflammatoires actives et lésions synoviales chroniques fibreuses. Il a été montré qu'un système de graduation et/ou des méthodes d'évaluation du volume de la membrane synoviale hypertrophiée pouvaient être utiles à l'évaluation de l'activité de la maladie et de sa réponse au traitement [31, 33]

#### 4. Critères de diagnostic :

##### a. Critères ACR 1987 :

1. Raideur articulaire matinale : raideur matinale articulaire ou péri articulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.

2. Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires : gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP (inter phalangiennes proximales), les MCP (métacarpo-phalangiennes), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP (métatarsophalangiennes).

3. Arthrite des articulations des mains : gonflement d'au moins un groupe articulaire (voir définition en 2) parmi poignets, IPP ou MCP.

4. Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires (voir définition en 2) des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).

5. Nodules rhumatoïdes : nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin

6. Facteur rhumatoïde sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux.

7. Modifications radiologiques : modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).

\* Au moins 4 des 7 critères sont exigés

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

b. Nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite Rhumatoïde débutante :

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

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

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

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

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

## D. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde :

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire et générale à un moment donné. Evaluer l'activité de la maladie chez un patient atteint de PR est particulièrement important car l'on sait que l'importance de cette activité est liée aux risques évolutifs à moyen et long termes et en particulier, au risque de dégradation

Osteocartilagineuse et au risque de handicap fonctionnel ultérieur. Enfin, l'évaluation de l'activité de la maladie est un critère fondamental pour juger de l'efficacité des traitements utilisés. [34]

Trois domaines doivent être évalués par le praticien au cours du suivi de la PR :

### 1. Critères d'activité :

Ces mesures permettent de prendre en compte la modification de l'activité de la maladie sous traitement et de classer les patients en deux ou trois catégories : non répondeurs, bon répondeurs, répondeurs modérés, Le DAS28 est actuellement le score le plus fréquemment utilise pour l'évaluation de l'activité de la PR, que ce soit dans les études cliniques ou en pratique courante. Il intéresse 28 articulations. [34]

Ce score 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 à la pression,
- Le nombre d'articulations gonflées,
- La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS).
- L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm

En considérant le DAS28, une polyarthrite rhumatoïde une :

- Activité élevée si DAS28 >5, 1;
- Activité modérée si DAS28 >3, 2 ET ≤5, 1;
- Activité faible si DAS28 ≤3, 2;
- Rémission si DAS28 EST <2, 6.

## 2. la 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 pour le moment aucun consensus sur ce point. Selon les études et les auteurs, la sévérité d'une PR est définie en fonction des critères cliniques biologiques et radiologiques (Tableau 1) :

Tableau 1 : critères de sévérité de la PR. [35]

a) Critères cliniques	b) Critères biologiques	c) Critères radiologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge jeune de début</li> <li>• le début aigu</li> <li>• Début poly articulaire</li> <li>• Nodule rhumatoïde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur rhumatoïde</li> <li>• Anticorps antiCCP</li> <li>• VS, CRP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erosions précoces</li> </ul>

## 3. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ). :

La mesure de l'impotence fonctionnelle était longtemps calculée par l'Indice fonctionnelle de Lee beaucoup plus fréquemment par le HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Le HAQ (Annexe 2) est rempli par le patient. Il explore 8 items. Le score obtenu est compris entre 0 et 3. Le HAQ est lent à réaliser. Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patient dans les essais cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, 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. [34]

## E. Traitements au cours de la PR :

### 1. Traitement symptomatique :

#### a) Les AINS :

Les AINS ont une bonne action sur l'inflammation et la douleur; ils sont généralement administrés par voie orale, à une posologie efficace en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment digestifs (ulcère, perforation, hémorragie) et rénale. La présence de facteurs de risque cardiaques ou vasculaires doit être prise en considération ; la majoration du risque cardio-vasculaire concerne les AINS classiques et les coxibs. Chez le sujet âgé, on évitera la prescription d'AINS à cause de leur toxicité rénale, digestive et cardio-vasculaire. [36]

#### b) Glucocorticoïdes :

Les corticoïdes ont une action rapide et très efficace sur le processus inflammatoire. Sur le plan structural, des données intéressantes sont fournies par l'étude COBRA ; celle-ci a comparé l'efficacité de l'association de prednisone à dose initiale élevée (60mg/j réduit à 7,5mg/j en 7 semaines) au méthotrexate et à la sulfasalazine versus sulfasalazine seule [37]. Après l'arrêt de la prednisone, le bénéfice sur les signes inflammatoires disparaît rapidement ; en revanche, sur le plan structural, le bénéfice initial se maintient 5 ans plus tard. On ignore si cet effet bénéfique de la prednisone sur le plan structural relève d'une action spécifique ou de sa participation au contrôle précoce de la maladie en synergie avec les molécules auxquelles elle est associée. Cela doit être tempéré par les effets indésirables

majeurs et souvent subreptices de la corticothérapie. Les mesures adjuvants ne doivent pas être négligées, notamment le régime hyposodé, hyperprotidique et faible en graisses.

Les bolus de corticothérapie intraveineuse sont utiles en cas de poussée articulaire majeure de polyarthrite, ou de complication viscérale (vascularite). La méthylprednisolone est alors utilisée à la dose de 250mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite. Un bilan préalable est nécessaire, notamment infectieux, l'ECG, la kaliémie et la glycémie. [38]

## 2. Traitements de fond :

### A- Classiques(DMARDS) :

#### a. Le méthotrexate :

Il constitue le traitement de référence «Gold Standard» de la PR. Analogue de l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Les mécanismes d'action sont multiples, le méthotrexate (MTX) diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T. Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7 OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales). Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os (Novatrex comprimé 2,5 mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate). 50 à 60% des patients répondent au MTX. L'efficacité apparaît en 4 à 6 semaines et l'arrêt du MTX s'accompagne d'un rebond précoce 4 semaines plus tard [39].

b. Le léflunomide (Arava® 10mg, 20mg et 100mg) :

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques de la PR. Son efficacité et sa tolérance sont comparables au MTX. Molécule immun modulatrice originale, il s'agit d'un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en son métabolite actif, l'A 77 1726. Il inhibe de manière compétitive la dihydrorotate-déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des lymphocytes T activés, mais les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxique et l'immunodépression induite par la molécule.

La mise en route du traitement commence par une dose d'attaque: 100 mg/j x3jours, puis une dose d'entretien de 20 mg/j. la surveillance du traitement 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 [40].

c. La sulfasalazine (Salazopyrine®) :

Le mécanisme d'action est mal connu. La sulfasalazine (SZP) pourrait agir localement sur le tube digestif (induit 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 qu'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires.

La sulfasalazine ne doit pas être employée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en G6 PD. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiants.

La surveillance est clinique et biologique (NFS et plaquettes) 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. Un maintien pendant la grossesse est possible s'il est utile. [41]

d. 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 2 comprimés (400 mg j/).
- Le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut également être proposé. La posologie est de 4 mg/kg/ j soit 2 à 3 comprimés.

Les effets des APS sont modestes mais réels. Ils sont réservés aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement [42].

B- biothérapie :

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

- Vu la plus grande expérience avec les inhibiteurs du TNF, ces derniers sont actuellement un premier choix lorsque le recours à un agent biologique s'avère nécessaire, p. ex. en cas d'efficacité insuffisante d'une association de DMARD classiques. En l'absence d'études comparatives directes entre les différents inhibiteurs du TNF, il n'est pas possible de privilégier l'un de ces médicaments par rapport aux autres. Les inhibiteurs du TNF sont en principe administrés en association avec le méthotrexate, étant donné la plus grande efficacité de cette association par rapport à chacun des médicaments utilisés séparément.

- Selon NICE et EULAR, en l'absence de réponse ou en cas de mauvaise tolérance aux inhibiteurs du TNF, d'autres agents biologiques tels que l'abatacept, le rituximab ou le Tocilizumab peuvent être envisagés, de préférence en association au méthotrexate.

Les données disponibles ne permettent pas de privilégier l'un de ces médicaments par rapport aux autres. Comme tous les immuns modulateurs, ces médicaments peuvent favoriser l'apparition d'infections. Vu l'absence de données, ces agents biologiques sont à éviter pendant la grossesse et chez les femmes qui envisagent une grossesse. [43]

## F. La polyarthrite rhumatoïde et les maladies cardiovasculaires :

### 1. Morbi-mortalité cardiovasculaire au cours de la PR :

Les patients atteints de PR ont une mortalité accrue. Leur taux standardisé de mortalité varie de 1,4 à 2,2 selon les études, cette surmortalité est avant tout d'origine CV.

Une méta-analyse publiée en 2008 reprenant 24 études (soit 111 758 patients avec 22 927 évènements CV) retrouvait une mortalité CV globale multipliée par 1,5 avec un risque de mourir d'un infarctus du myocarde (IDM) et d'un accident vasculaire cérébral (AVC) augmenté de respectivement 59 % et 52 % par rapport à la population générale. Il existait également une augmentation de la morbidité CV dans la PR. Le risque de survenue d'un IDM est augmenté de 63 % par rapport à la population générale, soit un risque comparable à celui des patients diabétiques de type 2. En revanche, le risque de survenue d'un AVC n'était pas majoré. [44]

Il n'est pas clairement établi que l'augmentation du risque CV soit corrélée à la durée d'évolution de la PR, Maradit-Kremers et al. Retrouvaient un risque de décès suite à un événement CV identique chez un patient de 50 ans ayant une PR évoluant depuis plus de huit ans et chez un patient du même âge ayant une PR diagnostiquée depuis moins d'un an. Dans les deux ans précédant le diagnostic de PR, le risque relatif d'IDM était déjà augmenté par 3,2 par rapport à la population générale. [45]

Néanmoins, dans l'étude de Solomon et al. Le risque d'IDM était globalement de 2,0 mais passait à 3,1 (1,64–5,87) pour les patientes ayant une PR qui évoluait depuis plus de dix ans. [46]

## 2. Les facteurs liés à la PR susceptibles d'influencer la survenue d'évènements cardiovasculaire (CV) :

Les caractéristiques de la PR interviennent également dans le risque CV. Ainsi, le risque de mourir d'une maladie CV est 1,6 fois plus important chez les PR qui au cours du suivi ont un facteur rhumatoïde positif (PR séropositives) [47]. Goodson et al. Ont montré qu'il n'existait d'augmentation de la mortalité globale et CV que chez les patients séropositifs au moment du diagnostic de la PR. [48]

La présence de nodules rhumatoïdes et de destructions radiologiques multiplie également le risque d'évènement CV fatal, respectivement par 1,6 et 1,5. Au moment du diagnostic de la PR, ce risque est fonction de la valeur de la VS à la première heure (risque multiplié par 1,1 par augmentation de 10 mm) et de la présence des synovites des grosses articulations (risque relatif de 1,5). De même, le caractère systémique de la PR est un facteur de risque indépendant de mortalité CV : celle-ci est multipliée par 2,4 chez les patients atteints de vascularite rhumatoïde et par 2,3 chez les patients ayant un poumon rhumatoïde, après ajustement pour les facteurs de risque CV traditionnels et les comorbidités. [47]

L'insulinorésistance se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline, associée à la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du diabète de type 2, l'insulinorésistance est un facteur de risque classique d'athérosclérose, augmentant de 70 % le risque de cardiopathie ischémique dans la population générale, sa fréquence est très augmentée dans la PR [49]. Hallgren et al. Ont montré dès 1983

la présence d'une insulino-résistance dans les maladies inflammatoires et sa réversibilité sous corticothérapie, suggérant le rôle clé de l'inflammation. [50]

L'ostéoprotégérine est un membre de la superfamille des récepteurs du TNF- $\alpha$  et un leurre du ligand du récepteur Activateur du NF $\kappa$ -b (RANKL) et du ligand TNF- $\alpha$  inducteur d'apoptose (TRAIL). L'activation des ostéoclastes se fait via les ostéoblastes par liaison entre les récepteurs activateurs du NF $\kappa$ -b (RANK) portés par les ostéoclastes et RANKL portés par les ostéoblastes. L'ostéoprotégérine est également exprimée à la surface des ostéoblastes et peut se lier à RANK mais cette liaison empêche alors celle de RANKL et l'activation des ostéoclastes. Elle semble impliquée dans l'atteinte osseuse et les destructions ostéo-articulaires rencontrées dans la PR. Il a été mis en évidence une élévation des taux sériques d'ostéoprotégérine et de RANKL dans cette pathologie qui se normalise après traitement par anti-TNF- $\alpha$ . Par ailleurs, l'élévation de l'ostéoprotégérine prédit la survenue d'événements CV dans la population générale et au cours des pathologies associées à des calcifications vasculaires comme le diabète ou l'insuffisance rénale. Bien que son mécanisme d'action au sein de la paroi artérielle soit encore imprécis, il semble que l'ostéoprotégérine soit un acteur essentiel des calcifications vasculaires. En effet, celles-ci se développent sur une authentique matrice osseuse vasculaire résultant de la transdifférentiation de cellules musculaires lisses en ostéoblastes. Parmi les protéines osseuses témoignant de ces changements phénotypiques, l'ostéoprotégérine se révèle être un marqueur essentiel. Elle pourrait agir également en régulant l'apoptose des cellules endothéliales et vasculaires musculaires lisses. [51]

L'homocystéine est un bio marqueur du risque CV. Récemment, il a été démontré que des taux élevés d'homocystéine sont associés à une augmentation de la rigidité artérielle dans la population générale. Dans la PR, on retrouve des taux

élevés d'homocystéine aussi bien au niveau sanguin que synovial, pouvant expliquer en partie la majoration du risque CV. [52]

### 3. Evaluation du risque cardiovasculaire par l'équation de Framingham et équation score/score:

#### a) L'étude de Framingham :

Framingham est une petite ville des Etats-Unis dont les 5573 habitants ont été suivis à partir de 1948, et ce pendant 12 ans. L'étude de cette cohorte est de loin la plus informative car elle comporte des individus d'une large tranche d'âge (30-74 ans), des deux sexes, et intègre des FRCV actuellement bien reconnus. L'estimation du RCVG se calcule à partir de données quantitatives (sur l'âge, la pression artérielle, le CT, le ratio CT/ HDL-cholestérol,) et binaires (sexe, tabagisme, diabète, HVG).

Les évènements prédits sont de divers ordres : mortalité et morbi-mortalité cardiovasculaire, ou encore probabilité de survenue d'un accident coronarien ou cérébral.

L'enquête de Framingham est une étude prospective de cohorte d'une qualité exemplaire. Une vingtaine de modèles de prédiction du risque en ont été tirés. Sa validité interne est très bonne (population de l'étude bien définie, bonne définition des variables prédictives, bonne définition des évènements prédits, méthode statistique appropriée, absence de biais). Les modèles dérivés de l'équation de Framingham permettent d'estimer soit le risque de survenue d'une maladie cardio-vasculaire (survenue d'un IDM, d'un AVC,...), soit un risque de mortalité ou de Morbi-mortalité (risque cumulé de développer une maladie cardio-vasculaire ou un évènement cardio-vasculaire fatal). L'horizon du risque est projeté à 5 ou 10 ans. (Annexe 3).

b) Le projet SCORE :

Est un modèle dérivé à partir de 12 cohortes issues de pays européens et incluant au total 205 178 personnes (hommes et femmes).

Deux modèles de prédiction sont proposés : un pour les régions européennes à bas risque cardio-vasculaire (dont fait partie la France) et un pour les régions à haut risque. Le modèle de prédiction à bas risque a été dérivé à partir de cohortes belges, italiennes et espagnoles et validé sur les cohortes allemande et française (à partir de l'Enquête Prospective Parisienne avec un index de calibration  $C = 0.71$  pour la France pour la notion d'index de calibration . Il intègre l'âge, le sexe, la cholestérolémie, la pression artérielle systolique, l'existence ou non d'un tabagisme. L'évènement prédit à 10 ans est la mortalité cardio-vasculaire estimée comme la somme du risque de mortalité coronarienne et du risque de mortalité non coronarienne

Le modèle de SCORE prédit un évènement cardio-vasculaire fatal à 10 ans.

Il utilise comme horizon l'âge supposé auquel pourrait survenir l'évènement cardiovasculaire prédit : ceci permet une prédiction du risque à tout horizon d'âge, au-delà de la durée de suivi de l'étude originale. Pour les patients les plus âgés, cela équivaut à estimer un risque « vie entière ». (Annexe 4).

4. Recommandations européennes sur la prise en charge du risque cardiovasculaire(CV) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La PR doit être considérée comme un facteur de risque CV à part entière Un meilleur contrôle de l'activité est nécessaire pour un plus faible risque CV.

Le contrôle du risque CV doit être fait de façon annuelle et l'évaluation du risque doit être reconduite à chaque changement de traitement.

À 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 de la maladie > 10 ans
- FR ou anti-CCP présent
- Présence de manifestations extra-articulaires
- Le traitement hypocholestérolémiant et antihypertenseur doit être prescrit selon les recommandations nationales.

Les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou les antagonistes de l'angiotensine II doivent être utilisés préférentiellement en raison de leurs effets pléiotropiques supposés.

Le rôle des coxibs et des AINS n'est pas établi et des études complémentaires sont nécessaires. En attendant, ils doivent être utilisés avec précaution.

Corticoïdes : utiliser la plus petite dose possible.

*Adapté des recommandations EULAR 2009.*

## II. Le syndrome métabolique :

### A. Définition :

Depuis l'apparition de la notion de syndrome métabolique, les définitions cliniques se sont succédées. Chacune d'entre elles insiste sur certains aspects du syndrome.

En 1999, dans son rapport sur les recommandations pour le diagnostic de diabète, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) proposait une définition dans laquelle la preuve biologique d'une perturbation du métabolisme glucidique doit être obligatoirement apportée. Il peut s'agir soit d'une anomalie de la glycémie (diabète, intolérance au glucose diagnostiquée lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale [HGPO], hyperglycémie à jeun), soit d'une insulino-résistance affirmée par la technique de clamp euglycémique hyperinsulinique. En plus de l'anomalie glucidique, la définition OMS nécessite la présence d'au moins deux critères supplémentaires (Tableau 2).

Des critères diagnostiques voisins ont été proposés par le Groupe européen pour l'étude de l'insulino-résistance: l'anomalie du métabolisme glucidique est évaluée par la mesure de l'insulinémie à jeun et non plus par la technique complexe de clamp euglycémique. Cette définition est d'utilisation difficile en routine d'autant plus que le dosage de l'insulinémie n'est pas standardisé.

Les définitions ultérieures n'ont pas insisté sur l'insulino-résistance ni sur les anomalies de la glycémie, ces dernières étant désormais un critère non obligatoire du syndrome. Ainsi, la définition du National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) et cette dernière reprise par l'American Heart Association (AHA) sont toutes les deux basées sur la présence d'au moins trois critères cliniques et biologiques parmi cinq anomalies cliniques ou biologiques

(Tableau 2). Cette méthode diagnostique a l'avantage d'être simple et utilisable en routine.

Les experts de l'International Diabetes Federation (IDF) ont choisi d'insister particulièrement sur l'excès de tissu adipeux abdominal: l'augmentation, même modérée, du tour de taille est un critère obligatoire auquel doivent s'associer au moins deux autres anomalies. [53]

Tableau 2. Critères diagnostiques du syndrome métabolique selon différents groupes d'experts :

OMS	EGIR	NCEP-ATPIII (modifiée 2004 par AHA)	IDF
<p>Insulinémie: clamp &lt; Q1 ou GAJ <math>\geq</math> 110mg/dl ou HGPO (2h) <math>\geq</math>140mg/dl</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>2 autres critères (parmi les 4 suivants)</p> <p>TG <math>\geq</math> 150mg/dl et/ou</p> <p>HDL-C : <math>\leq</math>35mg/dl(H) <math>\leq</math>40 mg/dl(F)</p> <p>PA <math>\geq</math>140/90mmHg</p> <p>Taille/hanche : &gt;0,90(H) &gt;0,85(F) Et/ou IMC <math>\geq</math> 30kg/m<sup>2</sup></p> <p>micro albuminurie &gt;20mg /min. <u>ou</u> albumine/créatinine urinaire <math>\geq</math>30mg/g.</p>	<p>Insulinémie jeun <math>\geq</math> Q4</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>2 autres critères (parmi les 4 suivants)</p> <p>GAJ <math>\geq</math> 100mg/dl (l'exclusion du diabète)</p> <p>TG <math>\geq</math> 180mg/dl et/ou</p> <p>HDL-C &lt;40mg/dl</p> <p>PA <math>\geq</math> 140/90mmHg et/ou traitement anti-HTA</p> <p>Tour de taille: <math>\geq</math>94cm(H) <math>\geq</math>80cm(F)</p>	<p><math>\geq</math>3 critères Parmi les 5 suivants</p> <p>GAJ <math>\geq</math> 100mg/dl</p> <p>TG <math>\geq</math> 1.5 g/l ou sous traitement</p> <p>HDL-C &lt;40mg/dl(H) &lt;50mg/dl(F) et/ou Traitement d'hypoHDLémie</p> <p>PA <math>\geq</math> 130/85mmHg et/ou traitement anti-HTA</p> <p>Tour de taille: <math>\geq</math> 102cm(H) <math>\geq</math> 88cm(F)</p>	<p>Tour de taille élevé : <math>\geq</math>94cm(H) <math>\geq</math> 80cm(F)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>2 autres critères (parmi les 4 suivants)</p> <p>GAJ <math>\geq</math> 100mg/dl</p> <p>TG <math>\geq</math> 150mg/dl</p> <p>HDL-C <math>\leq</math>40mg/dl(F) <math>\leq</math>50mg/dl(F) et/ou Traitement l'hypoHDLémie</p> <p>PA <math>\geq</math> 130/85mmHg et/ou traitement anti-HTA</p>

## B. Epidémiologie :

La prévalence du syndrome métabolique dépend de sa définition, de l'âge et du sexe, ce qui complique les comparaisons entre les pays. Aux Etats-Unis, il concerne globalement 30 % de la population, avec une prévalence de 7 % dans la tranche d'âge 20-29 ans et qui culmine à 44 % pour les 60-69 ans. En France, quelques données sont disponibles notamment au travers des études DESIR et Monitoring of Trends and Déterminants in Cardiovascular Diseases(MONICA) Selon les critères NCEP/ATPIII, la prévalence du syndrome métabolique est estimée à 16 % chez les hommes et 11 % chez les femmes selon l'étude DESIR, et à 22,5 % et 18,5 % respectivement selon l'étude MONICA.

Le risque de développer un syndrome métabolique est plus élevé en cas de surpoids et d'obésité : dans une étude américaine portant sur 3 305 sujets noirs, 3477 Mexicains et 5 581 sujets blancs de plus de 20 ans, la prévalence du syndrome métabolique est de 22,8 % chez les hommes et de 22,6 % chez les femmes. Chez les sujets de poids normal, elle est de 4,6 % (hommes) et de 6,2 % (femmes) contre 22,4%(risque relatif [RR] = 5,2) et 28,1% (RR = 5,4) chez les sujets en surpoids. En cas d'obésité, la fréquence est encore plus élevée puisque 59,6 % des hommes et 50 % des femmes de cette population sont touchés. De manière concordante, une étude française a montré que l'évolution du poids est un puissant déterminant de l'apparition ou au contraire de l'atténuation des critères définissant le syndrome métabolique : une prise de 1 kilo sur 6 ans s'accompagne d'une augmentation de 22 % du risque de développer un syndrome métabolique.

Enfin, il faut signaler une forte expansion du syndrome métabolique dans les régions du monde concernées par des problèmes de malnutrition et d'accès à l'information médicale. Ainsi, les pays en voie de développement sont touchés par

une augmentation rapide de l'incidence du diabète et des maladies cardiovasculaires. [54 - 55]

### C.Syndrome métabolique et risque cardiovasculaire :

Le syndrome métabolique regroupe plusieurs anomalies métaboliques qui représentent des facteurs majeurs de risque cardiovasculaire .Les facteurs de risque cardiovasculaire sont l'hypertension artérielle, le tabagisme les dyslipidémies (LDL et Triglycérides), l'obésité et le diabète C'est une situation validée de risque qui permet d'identifier les sujets à risque vasculaire mais ne quantifie pas le risque cardiovasculaire global auquel sont exposés ces patients.

L'utilité de cette définition est de considérer le syndrome métabolique comme outil prédictif du risque cardiovasculaire et comme outil clinique plus facile d'emploi pour dépister les sujets à risque en pratique courante.

Il est clair que la valeur des définitions du syndrome métabolique pour prédire le risque cardiovasculaire est médiocre, et n'ajoutent en rien à la valeur prédictive individuelle des facteurs de risque qui constituent le syndrome. Elles sont inférieures aux équations classiques de risque comme le score ou équation de Framingham qui est la référence pour l'estimation du risque cardio-vasculaire global d'un individu.

L'équation de Framingham [56] est établie à partir de plusieurs indices qui sont : l'âge ; le sexe ;la valeur de la pression artérielle systolique ;le taux de cholestérol total et de HDL cholestérol ;l'intoxication tabagique ;la présence d'un diabète ;l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique. Le risque de mortalité à 10 ans toutes causes et de mortalité coronarienne chez les sujets présentant ou non un syndrome métabolique a été estimé par Lakka.HM et coll. [57].

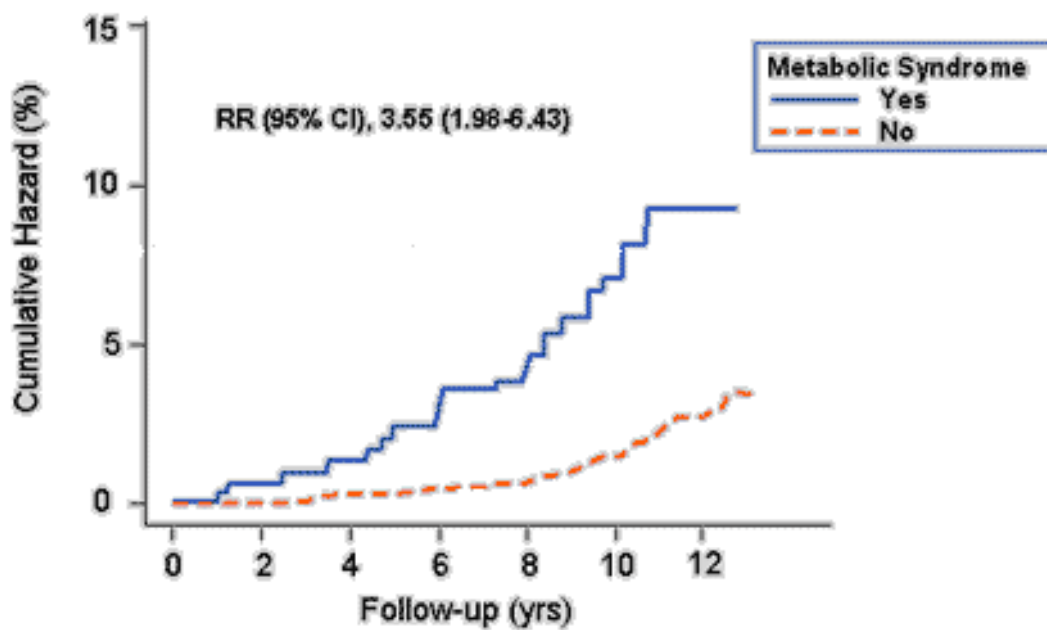


Figure 5 : Risque cumulatif de mortalité cardiovasculaire estimé chez les patients atteints ou non d'un syndrome métabolique [57]

### III. Syndrome métabolique et polyarthrite rhumatoïde :

Au cours des dernières 20 années, il a été démontré que la polyarthrite rhumatoïde peut raccourcir la durée de vie de 3 à 10 ans par rapport à la population générale. Ce risque de mortalité est directement lié à la gravité de la maladie et inversement proportionnel à l'âge de survenu. Actuellement, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de décès chez les patients atteints de PR et le risque d'IDM est 4 fois plus élevé chez ces patients.

La première étude de l'association entre SM et PR était faite par Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI en 2002, une comparaison entre le risque cardiovasculaire chez des patients atteints de PR et d'autres atteints d'arthrose. Cette étude a montré que les patients présentant une PR ont un risque cardiovasculaire plus élevé et qui est corrélé à une diminution d'HDLc et une augmentation de l'insulinorésistance. [58]

Le même groupe deux ans plus tard ont constaté que les caractéristiques du syndrome métabolique : HTA insulinorésistance l'hyper TG sont des facteurs de risque d'athérosclérose infra cliniques indépendamment des définitions classiques [59]

En 2008 Chung et al. Démontrent pour la première fois une prévalence élevée du SM au cours de la PR comparée au groupe contrôle avec un ajustement de l'âge, sexe, race. Plusieurs études se sont succédées par la suite prouvant cette forte prévalence ce qui fait actuellement que la surveillance des caractéristiques du syndrome métabolique sont fortement recommandées. [60-61-62-63]

**ETUDE STATISTIQUE**  
**ET ANALYSE DES RESULTATS**

# MATERIELS ET METHODES

## A. But de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique étalée sur l'année 2011 et 2012 réalisée au service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

L'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence du SM dans la PR, d'identifier les facteurs associés à sa présence, et d'évaluer l'influence des thérapeutiques antirhumatismales sur sa survenue.

## B. Population :

Notre étude a inclus 179 patients vu en consultation ou hospitalisé en service de la rhumatologie CHU Hassan II Fez.

## C. Méthodes :

### 1. Données recueillies à l'inclusion :

Ils ont été inclus les patients avec PR remplissant les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1987 ou les critères ACR/EULAR 2010 (European League Against Rheumatism), en utilisant 3 définitions du SM : National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III 2005 (NCEP/ATP III 2005), International Diabetes Federation 2005, and American Association of Clinical Endocrinologists 2003.

## 2. Recueil des données :

Pour le recueil des données, nous avons rempli une fiche d'exploitation (Annexe1) qui vise à préciser les aspects sociodémographiques, cliniques, et para Cliniques, traitement utilisé pour la polyarthrite rhumatoïde ainsi que les critères du diagnostic du syndrome métabolique ;

- Ø Données sociodémographiques des patients : identité, âge, sexe, lieu de résidence (milieu urbain ou rural), niveau d'instruction (analphabète, primaire, secondaire, supérieur), activité professionnelle, Ethnie, ATCD (HTA, diabète, cardiopathie, tabac, dyslipidémie, alcool ou autre)
- Ø Caractéristique de la PR : durée d'évolution (1 an), critères diagnostic (ACR 1987 ou ACR /EULAR 2010), activité de la PR (IA, IS, VS, CRP, DAS28VS), Sévérité de la maladie ( Âge jeune de début , début aigu , début poly articulaire,manifestation extra-articulaire, nodule rhumatoïde , FR, anti-CCP, Erosion précoces Niveau-socioéconomique, syndrome inflammatoire important , retentissement socioprofessionnel ) .
- Ø Traitement utilisés : DMARDS (MTX, salazopyrin, léflunomide, Nivaquine). Agents biologique (Rituximab, Infliximab, Tocilizumab, Adalimumab). Corticothérapie, AINS.
- Ø Syndrome métabolique : TA, Tour de taille, Glycémie, CT /HDLc/HDLc, TG, Acide urique.

### 3. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du Logiciel SPSS v18 en trois étapes :

- la première étape consistant en une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- la deuxième étape : une analyse unie variée.
- La troisième étape consiste à une analyse Multi variée a fin de d'identifier les facteurs associés à la présence du SM, et d'évaluer l'influence des thérapeutiques antirhumatismales sur sa survenue.
- On a utilisé le test Chi 2 pour analyser la relation entre deux groupes.
- Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.
- Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.
- Un  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif.

# RESULTATS

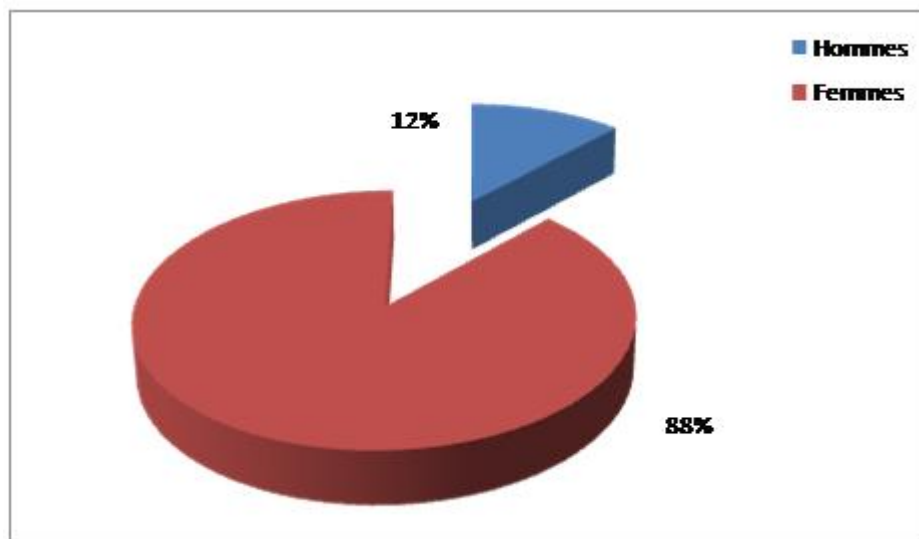
## A. Etude descriptive de la population étudiée :

### 1. Données sociodémographiques :

Dans notre étude on a inclus 179 personnes présentant une PR diagnostiquée selon les critères ACR1987 ou (ACR, EULAR 2010).

#### a) Répartition selon le sexe :

La population étudiée se composait en majorité de femmes, elles étaient au nombre de 157 soit 88 % de l'effectif total avec un sexe ratio de 0.13 (Graphique 1)



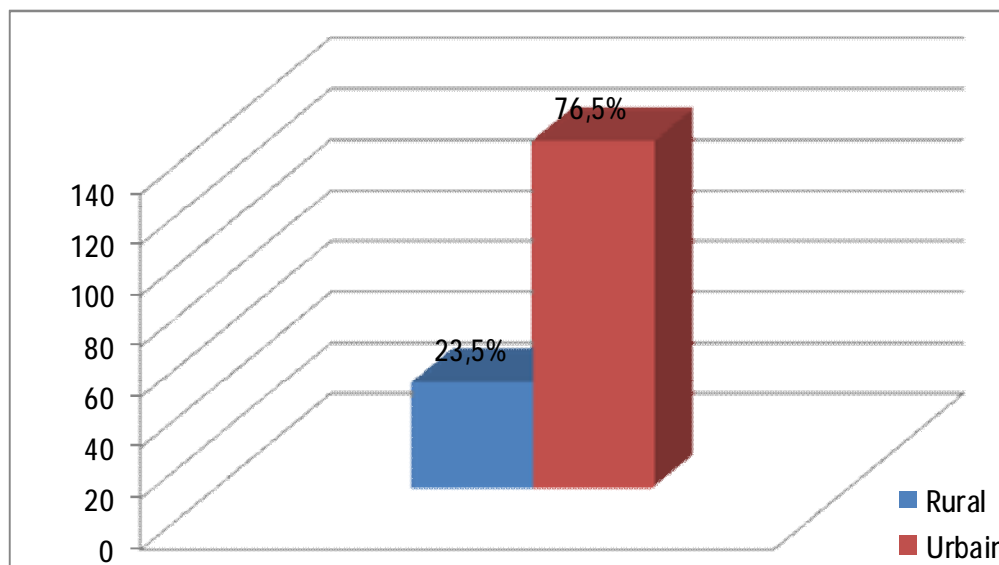
Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe.

#### b) répartition selon l'Âge :

L'âge moyen de la population est 49,36 avec un écart type de 11,36 et un intervalle allant de 18 à 81.

c) Le lieu de résidence :

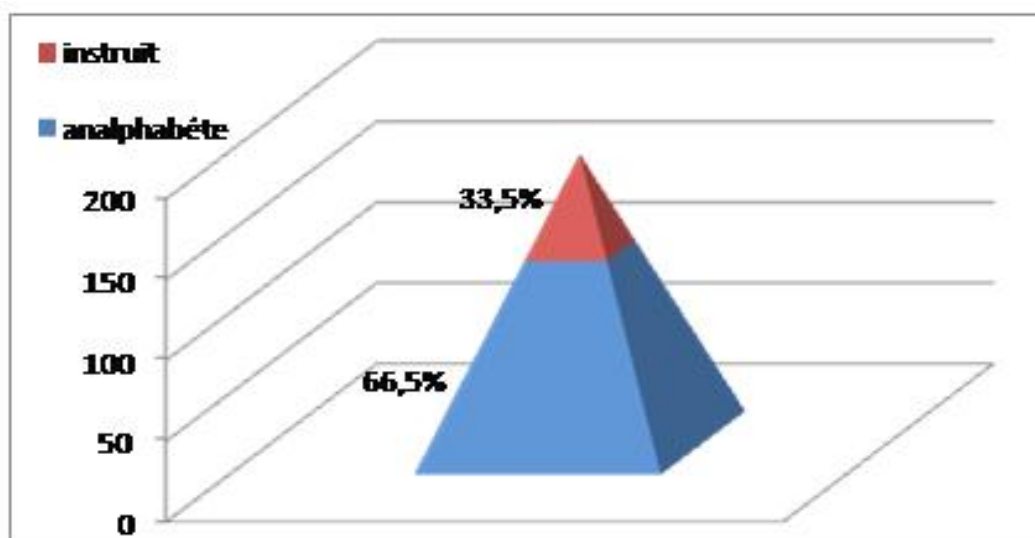
La majorité des patients résident en milieu urbain ; 137 patients (soit 76,5 %) et seulement 23,5 % sont issus du milieu rural (Graphique 2).



Graphique 2 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

d) Répartition selon le niveau d'éducation :

La majorité des patientes étaient des analphabètes 66,5% et 33,5 % étaient des instruits (graphique 3).

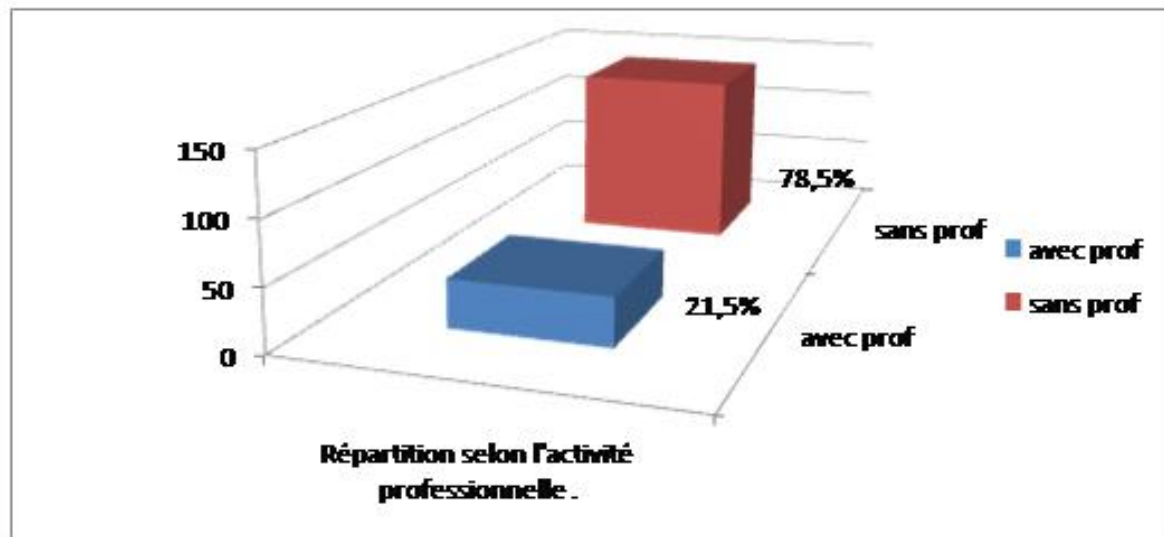


Graphique 3 : Répartition des patients selon le niveau d'éducation.

e) L'activité professionnelle :

En ce qui concerne l'activité professionnelle :

- 140(soit78, 5 %) étaient sans profession.
- 39(soit21, 5 %) avaient une profession. (Graphique 4)



Graphique 4 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle.

## 2. Les Antécédents des patients :

Grace aux données anamnestiques, nous avons pu déterminer les antécédents des patients, L'HTA et le diabète sont les ATCDs les plus présents dans notre population d'étude ; en revanche la dyslipidémie, tabagisme et les cardiopathies sont beaucoup moins fréquentes (Graphique 5) :

a) HTA :

Les patients hypertendus représentaient 15,6 % de la population étudiée.

b) Diabète :

25 cas sont des diabétiques dans notre série soit un pourcentage de 14%.

c) Dyslipidémie :

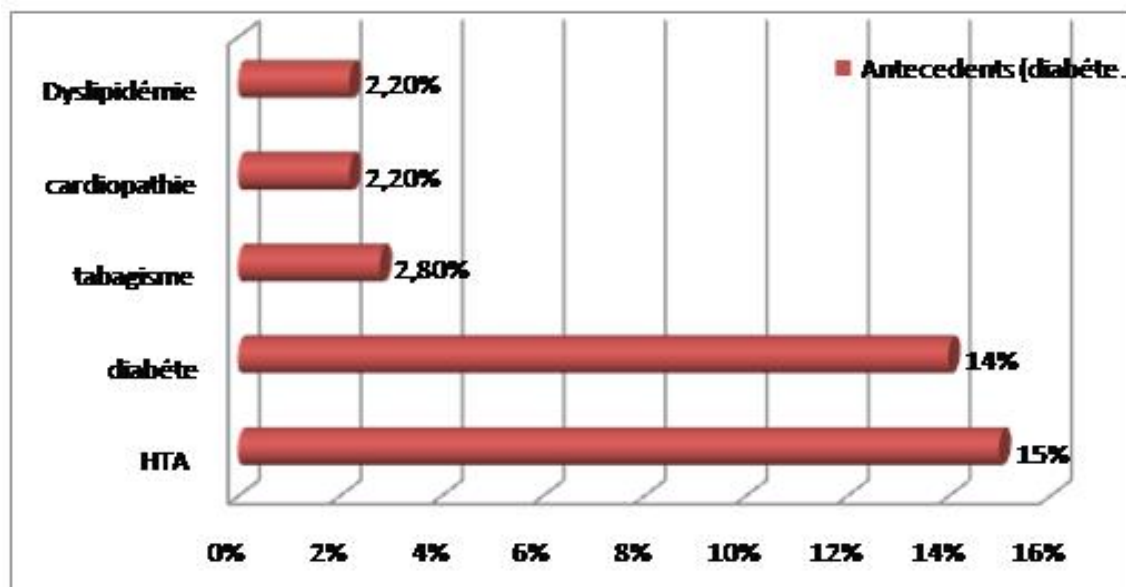
5 patients seulement avec des antécédents de dyslipidémie soit 2,2 %.

d) Tabagisme :

Les patients tabagique aussi ne sont qu'au nombre de 4 soit 2,8%.

e) Cardiopathies :

Les patients avec ATCD de cardiopathie sont au nombre de 5 dans notre série soit un pourcentage de 2,2 %.



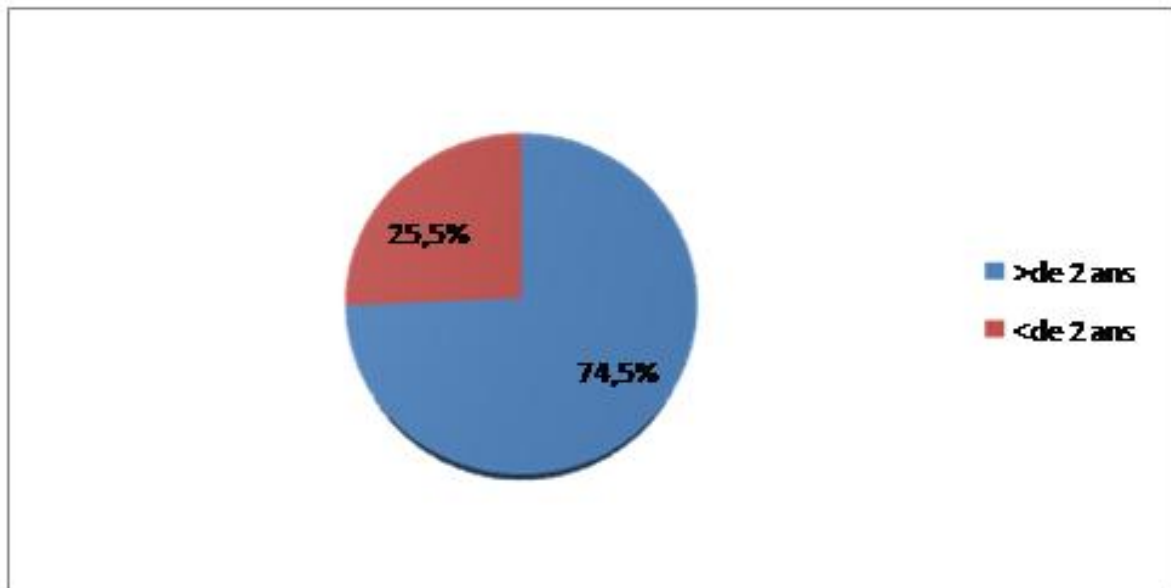
Graphique 5 : Répartition des patients selon les différents ATCDs dans notre population.

### 3. Caractéristiques de la PR :

#### a) Répartition selon la durée d'évolution :

La majorité des patients 133 soit 74,5% ont une PR de plus de 2 ans d'évolution et seulement 46 patients ont une durée de moins de 2 ans.

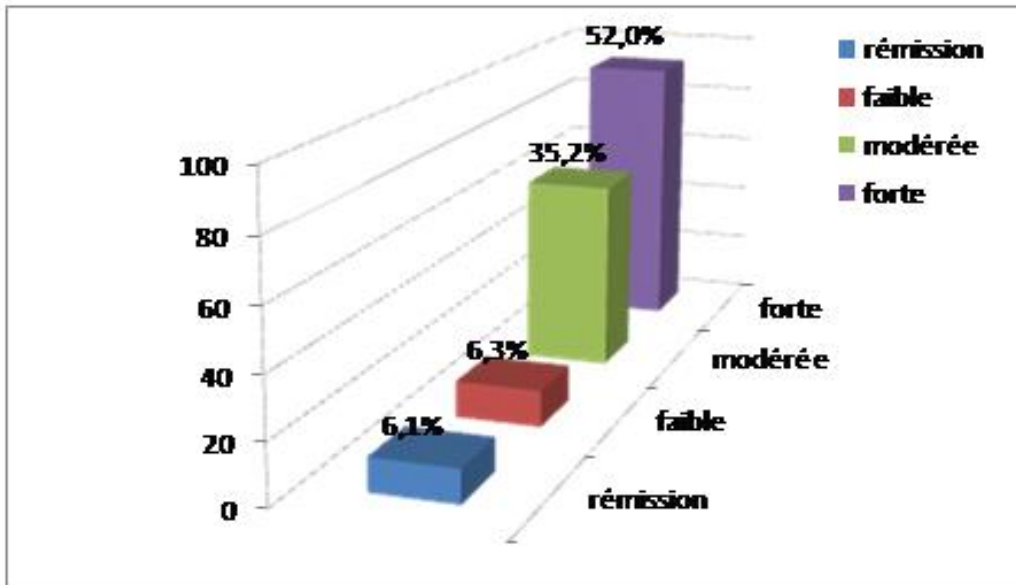
La durée moyenne d'évolution est de 8,18 plus au moins 7,32 ans.



Graphique 5 : Répartition des patients selon la durée d'évolution.

#### b) Répartition selon l'activité de la PR :

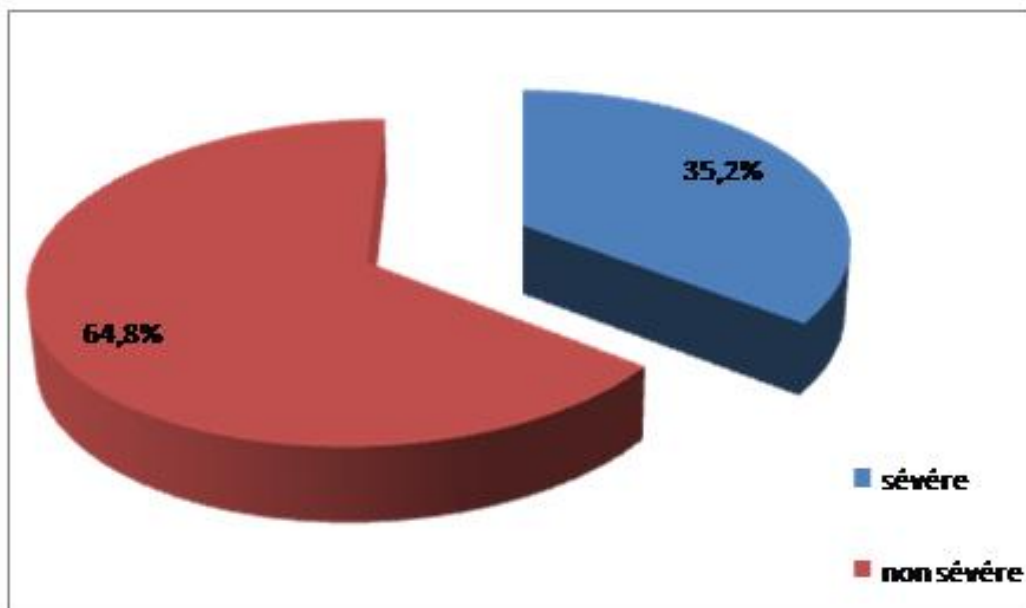
L'activité de la PR : dans cette études nous avons noté une activité forte chez une grande majorité des patient 93 soit 52,0% ; mais seulement 11 patients avec PR en rémission soit 6,1%, une activité faible de la PR était constaté chez 12 patients soit 6,3%, et modérée chez 63. (Graphique 6)



Graphique 6 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie.

c) La sévérité de la maladie :

Dans notre étude nous avons noté une PR sévère chez 63 patients soit un pourcentage de 35,2%, pourtant la majorité des patients 116 présentaient une PR non sévère 64,8%. (Graphique 7)

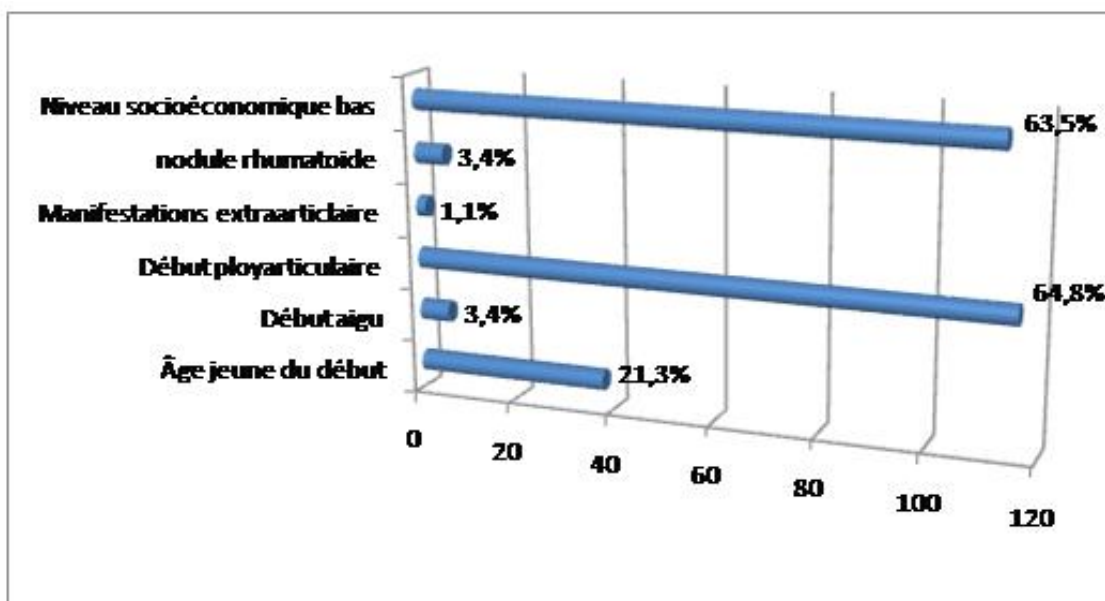


Graphique 7 : Répartition des patients selon la sévérité de la PR.

c.1) Critères cliniques de sévérité :

Les patients avec âge jeune de début étaient au nombre de 38 soit 21,1%, un début aigu était noté chez 6 patient soit 2,4%, un début poly articulaire chez 116 des patient soit un pourcentage de 64,8%, les manifestations extra articulaires étaient présentes seulement chez 2 patients, ainsi que les nodules rhumatoïdes seulement chez 6 patients. Les patients de bas niveau socioéconomique représentaient 113 soit 63,5% de l'effectif total.

En conclusion l'âge jeune de début, le début poly articulaire et le bas niveau socioéconomique sont les critères cliniques de sévérité les plus répondu dans notre population. (Graphique 8)

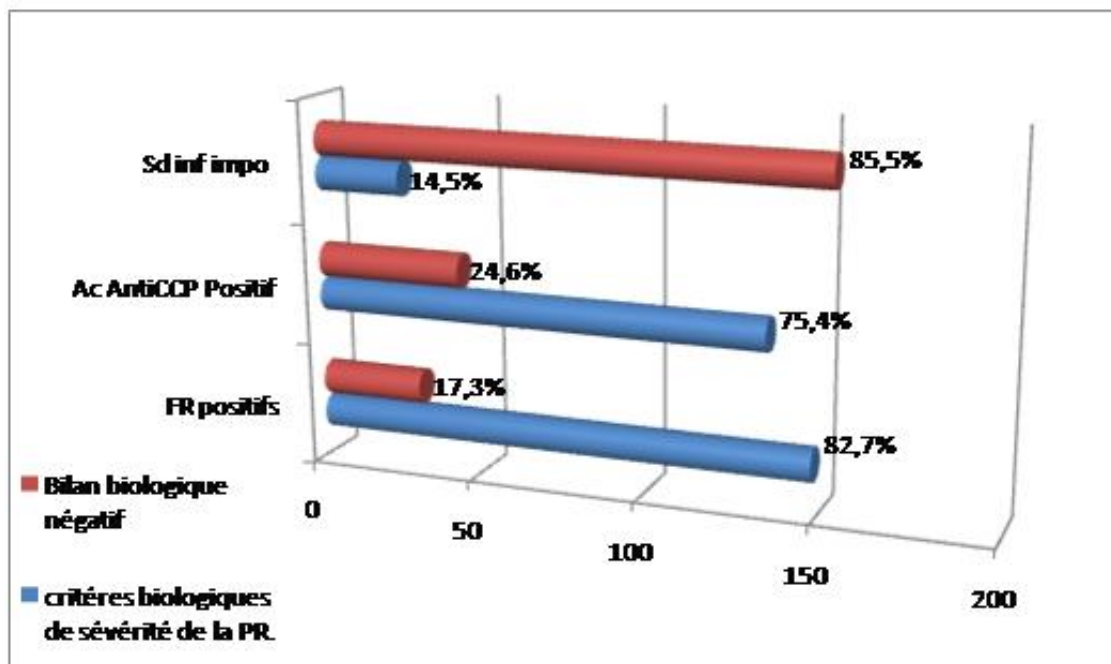


Graphique 8 : Répartition des patients selon les Critères cliniques de sévérité de la

PR

### c.2) Critères Biologiques de sévérité :

Les patients avec des facteurs rhumatoïdes positifs dans notre étude représentaient 148 soit 82,7%. Des Anticorps anti CCP positifs chez 135 patients soit 75,4%, un syndrome inflammatoire important chez 26 patients soit 14,5 % (graphique 9)



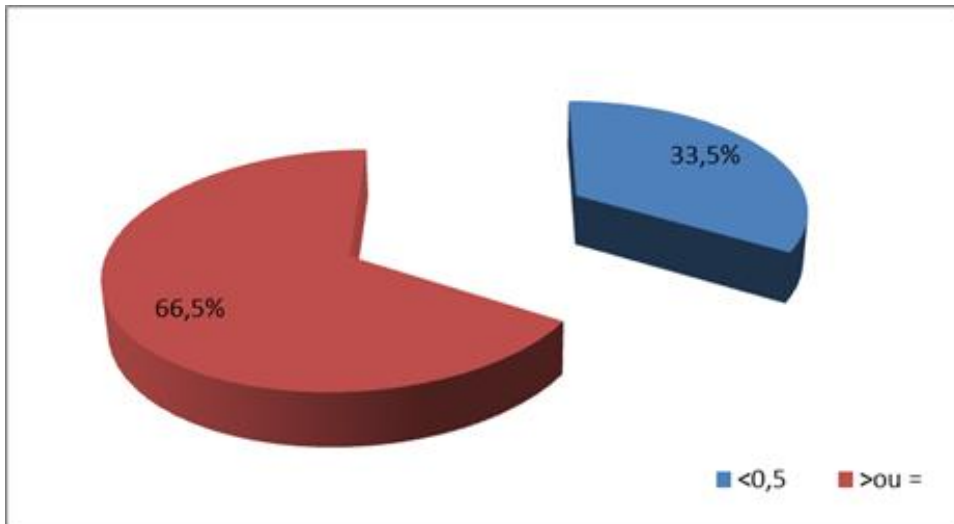
Graphique 9 : Répartition des patients selon les Critères biologique de sévérité de la PR.

### c.3) Critères radiologiques de sévérité de la PR :

Des érosions précoces étaient présentes chez 6 patients soit 3,4 %.

### c.4) Critères de sévérité : Répartition des patients selon Le retentissement sur la vie quotidienne HAQ :

Le retentissement sur les activités de la vie quotidienne est été évalué selon l'indice HAQ ce qui a objectivé un retentissement important sur une majorité des patients avec un pourcentage de 66,5 %, un HAQ <0,5 chez 60 patients soit un pourcentage de 33,5 %.



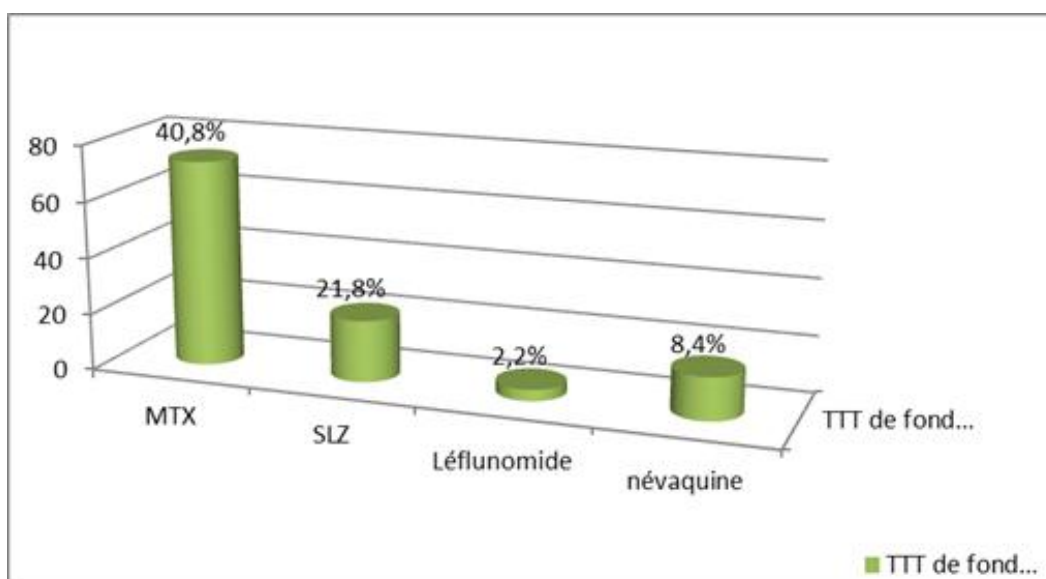
Graphique 10 : Répartition des patients selon le retentissement socio-professionnel (HAQ)

#### 4. Traitements :

a) Traitement de fond :

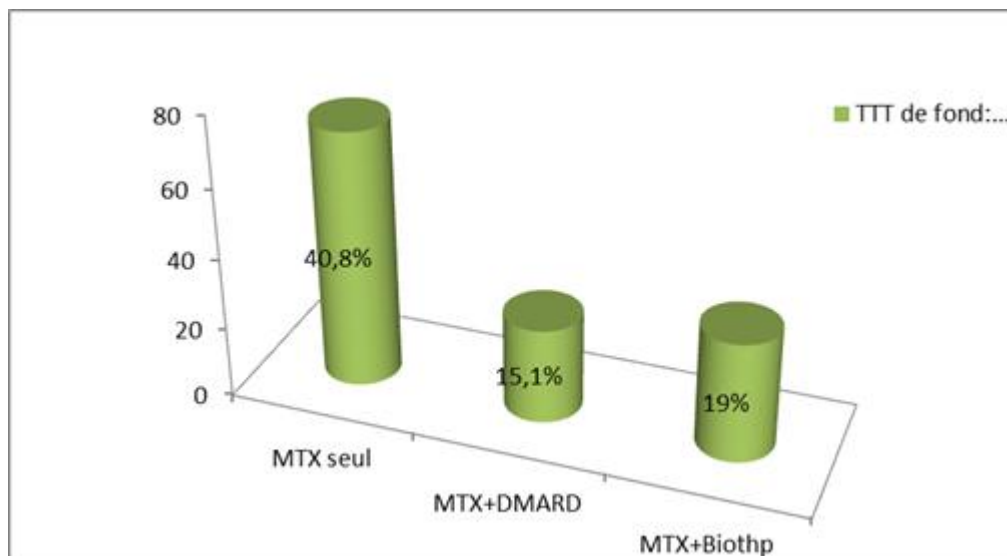
a.1) DMARDS :

Durant notre étude les patients sous SLZ représentaient 39 patients soit 21,8 %, les patients sous Léflunomide étaient au nombre de 4 soit 2,2 %, sous nivaquine au nombre de 15 soit 8,4%. (Graphique 11)



Graphique 11 : Répartition des patients selon le traitement de fond utilisé.

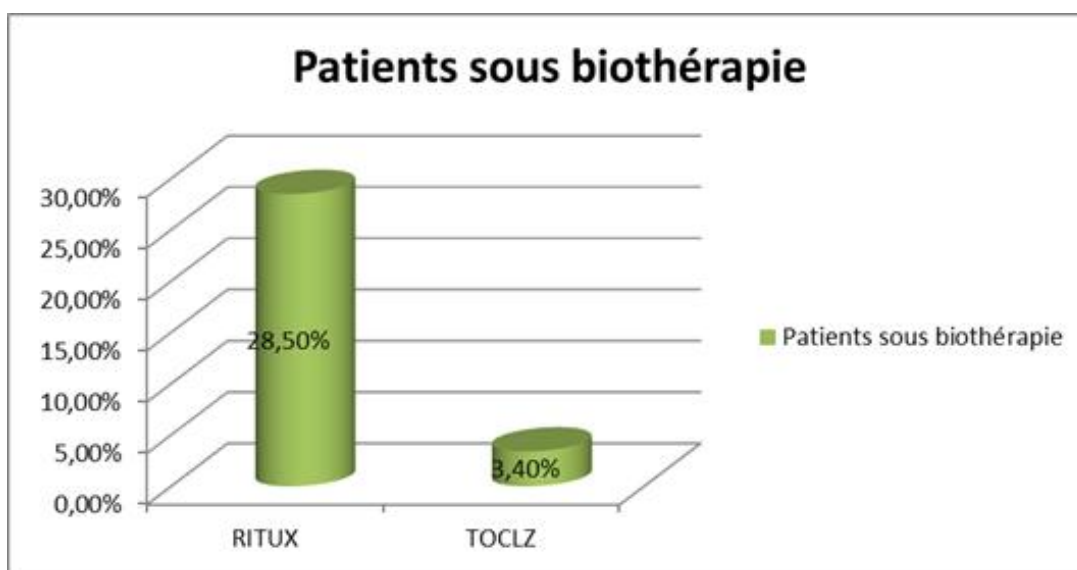
En ce qui concerne le MTX, dans notre série d'études nous avons 73 patients sous MTX seul soit 40,8 %, 27 patients soit 15,1 % sous MTX avec autre DMRD et 34 patients soit 19 % sous MTX plus Biothérapie. (Graphique 12) :



Graphique 12 : Répartition des patients selon la prise MTX seul ou associé à d'autres TTT.

a.2) Traitement de fond : biothérapie :

Les patients qui ont reçu de l'Infliximab représentait 51 patient soit 28,5 % et seulement 6 patient ont été mis sous TOCILZ soit 3,4 % des patients.

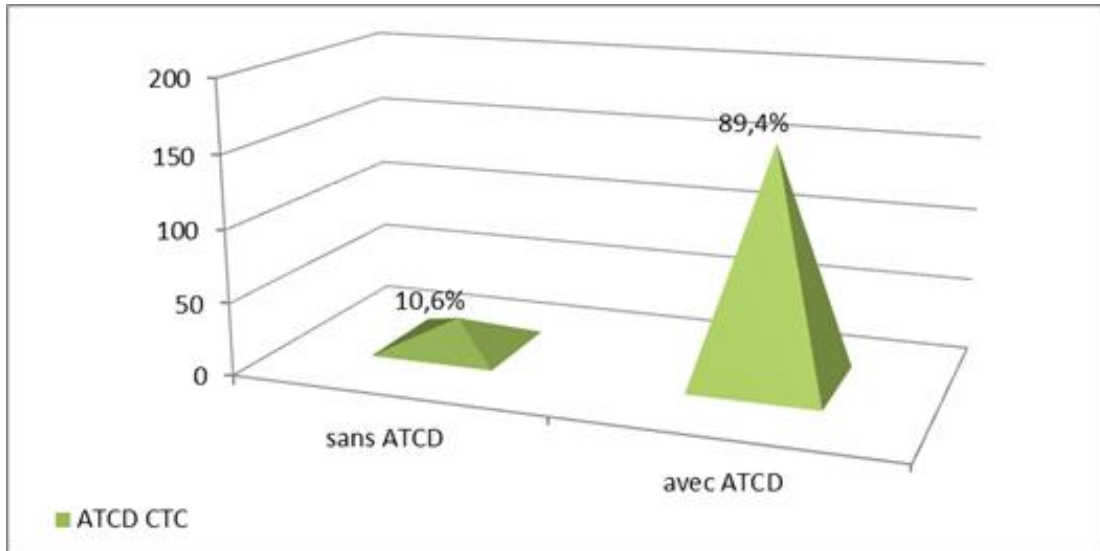


Graphique 13 : Répartition des patients selon les biothérapies utilisées.

b) Traitements symptomatique :

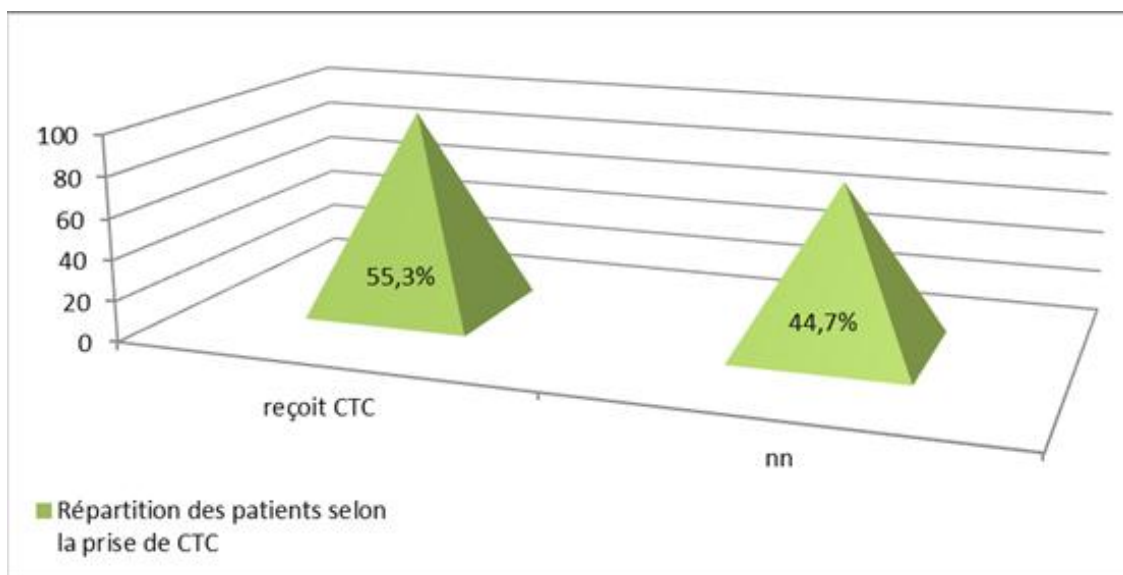
b.1) La corticothérapie :

Les patients avec ATCD de corticothérapie sont compté au nombre de 116 soit 89,4 % dont 140 patients avec une durée supérieure à 3 mois. (Graphique 14)



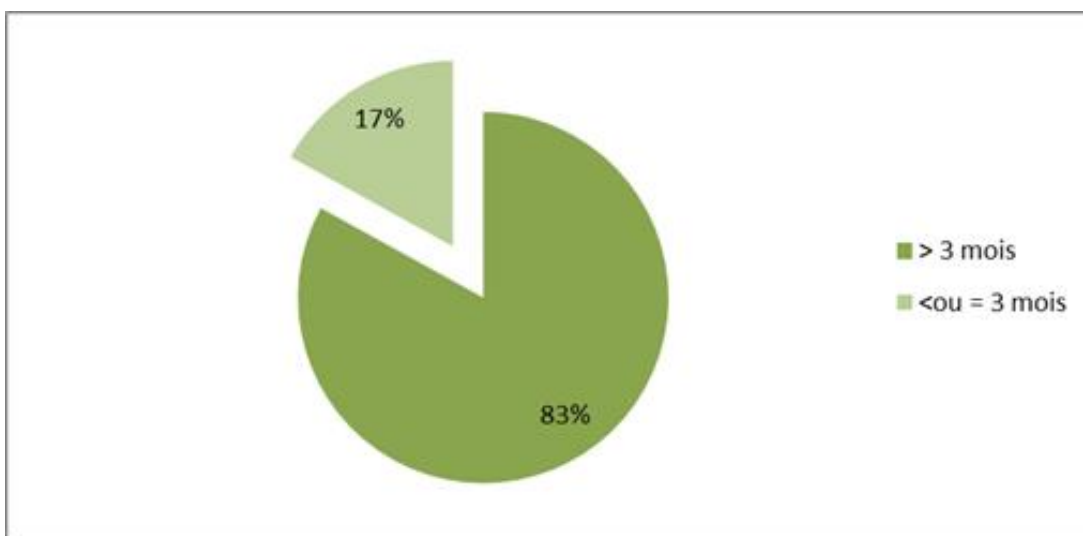
Graphique 14 : Répartition des patients selon ATCD de prise ou non de CTC.

Durant notre étude 99 patients recevaient la CTC soit 55,3% dont 83 patients avaient déjà dépassé 3 mois (graphique 15) et La dose moyenne sup à 7,5 mg/j chez 98 patients soit 61,3%.(graphique 16) :



Graphique 15 : Répartition des patients selon la Prise actuelle ou non de CTC .

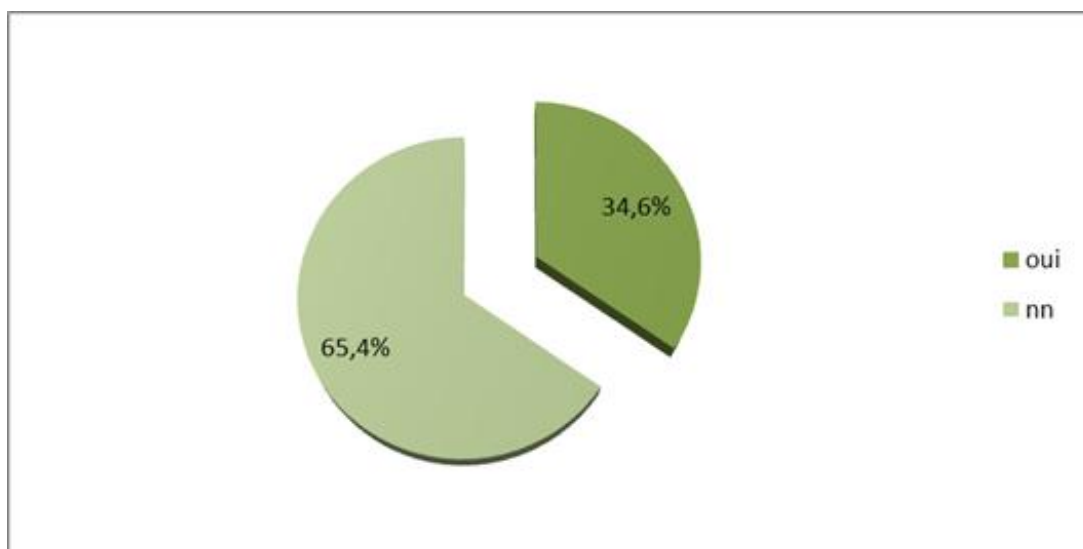
Comme note le Graphique 16 les patients, qui ont reçu la CTC et dont la durée a dépassé 3 mois représentaient 83 % de l'effectif général :



Graphique 16 : Répartition des patients selon la durée de prise de CTC .

#### b.2) Les AINS :

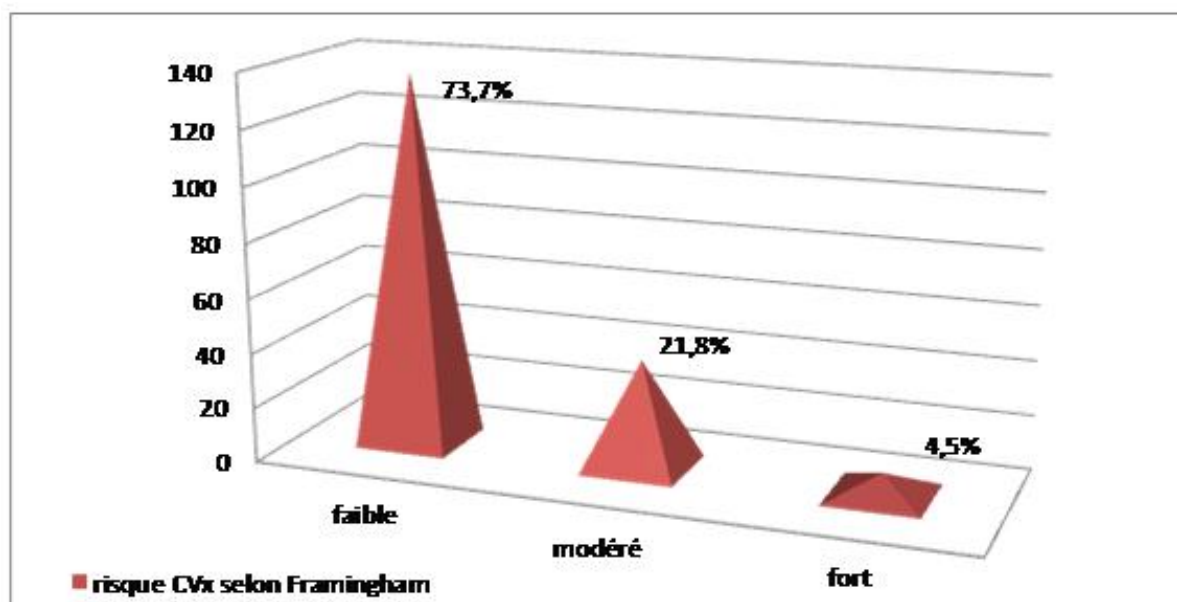
Durant notre étude on a précisé la prise des AINS chez 62 patients soit un pourcentage 34,6%.(graphique 17)



Graphique 17 : Répartition des patients selon la prise ou non des AINS.

## 5. Evaluation du risque cardiovasculaire :

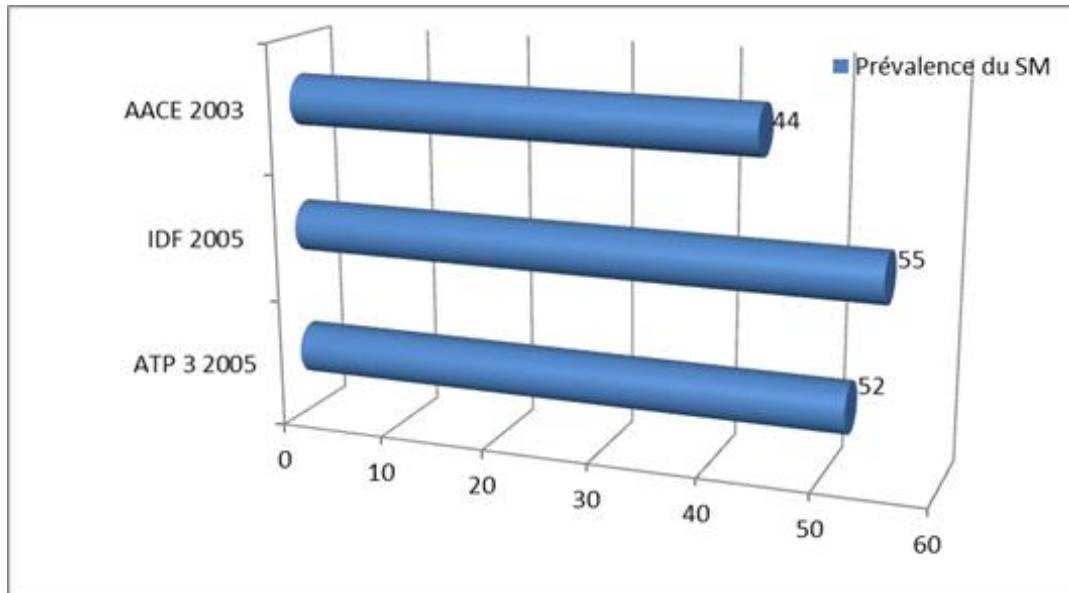
L'évaluation du risque cardiovasculaire selon l'équation de Framingham a montré un risque faible chez 132 patients, un risque modéré chez 39 patients et un risque élevé chez seulement 8 malades.



Graphique 18 : Répartition des patients selon l'importance du risque CVx.

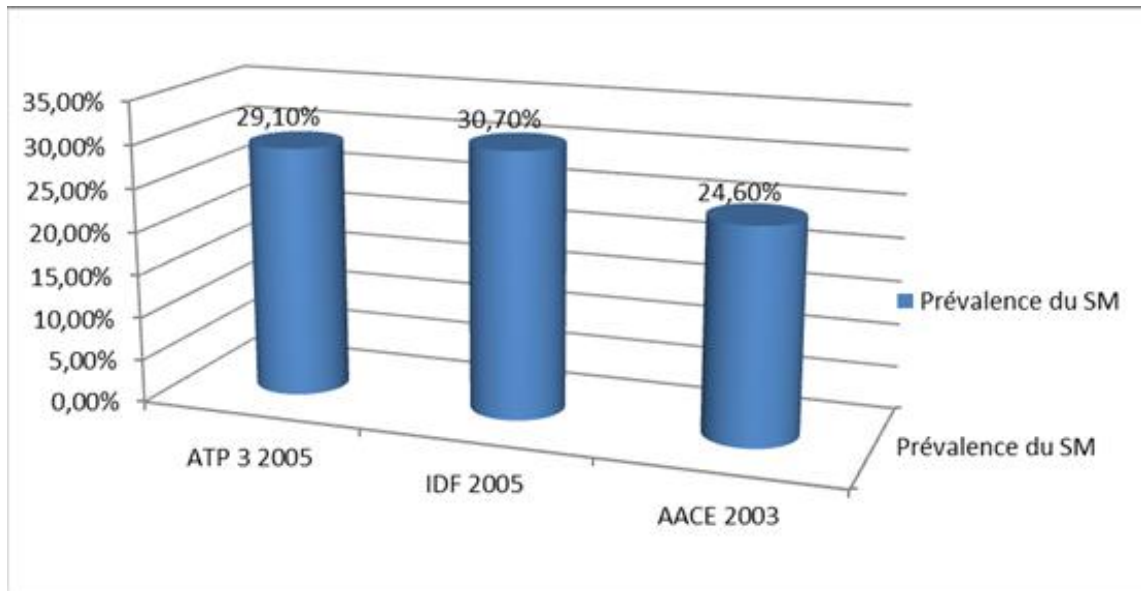
## 6. Prévalence du syndrome métabolique :

La prévalence du syndrome métabolique variait avec la définition utilisée, on a noté 44 patients selon la définition AACE 2003, 55 selon IDF 2005, et 55 selon ATP 2005 :



Graphique 19 : Prévalence du SM au cours de la PR.

En pourcentage la prévalence du syndrome métabolique variait entre 29,1 % et 24,6%, le pourcentage le plus élevé est celui de la définition selon IDF 2005 avec 30,7 %



Graphique 20 : Prévalence du SM au cours de la PR en Pourcentage .

## 7- Uricémie :

La moyenne du taux sérique d'acide urique chez notre population était de  $46,32 \pm 16$  mg/l, avec des extrêmes de 21-142. Vingt patients (soit 11 %) avaient une uricémie anormale

## B- Etude analytique :

### 1. Analyse uni variée :

Les résultats présentés concernent le SM selon la définition NCEP/ATP III 2005. Cette analyse bi variée consiste à déterminer parmi les paramètres recueillis, ceux qui sont associés à la présence du SM.

#### a) -Analyse des paramètres sociodémographiques :

Dans notre série, la prévalence du SM augmente avec l'âge des patients atteints de PR. Ainsi, l'âge moyen de la population ayant un SM était de 55 ans (52 patients), alors qu'il était de 47 ans chez la population n'ayant pas de SM (127 patients). Cette association était statistiquement significative ( $p < 0.001$ ).

Le sexe féminin était associé à la présence du SM dans notre population atteinte de PR. Quarante-six femmes (soit 29%) ont développé un SM, alors que 6 hommes (28,5 %) l'ont développé. Cette association n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,94$ ).

De même que pour le niveau d'instruction, les patients analphabètes (36 patients, 30 %) avaient plus de SM que les patients instruits (16 patients, 27 %), mais sans que ça soit statistiquement significatif ( $p = 0,61$ ).

L'activité professionnelle a constitué un facteur associé à la présence du SM. Ainsi 45 patients (soit 32 %) sans profession avaient un SM, alors que seulement 7 patients (soit 18 %) en activité professionnelle l'ont eu. Mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ( $p = 0,08$ ).

Les patients qui habitent en milieu urbain (40 patients, 29 %) avaient plus de malchance d'avoir un SM que les patients qui habitent en milieu rural (12 patients, 28,5 %). L'association milieu de résidence et présence du SM n'est pas statistiquement significative ( $p=0,93$ ).

Le tableau 3 résume les caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée atteinte de PR selon la présence ou non du SM (Définition NCEP/ATP III 2005) :

Paramètres sociodémographiques	SM présent (n=52)	SM absent (n=127)	p
Age moyen	55 ans	47 ans	< 0,001
Sexe féminin n (%)	46 (29 %)	111 (71 %)	0,94
Niveau d'instruction n (%)	16 (27 %)	44 (73 %)	0,61
Activité professionnelle n (%)	7 (18 %)	32 (82 %)	0,08
Milieu urbain n (%)	40 (29 %)	97 (71 %)	0,93

SM= Syndrome métabolique n= Nombre de patient

b) Analyse des caractéristiques cliniques et biologiques de la PR :

La durée moyenne d'évolution de la PR chez nos patients ayant un SM était plus élevée (9.13 ans) par rapport aux patients sans SM (7.78 ans). Mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs ( $p=0.26$ ). Les patients qui ont une durée d'évolution de leur maladie > 2 ans (42 patients, 31,5 %) avaient plus de SM par rapport aux patients qui ont une durée d'évolution  $\leq$  2 ans (10 patients, 22 %), sans que cela soit statistiquement significatif ( $p=0,2$ ).

Pour le syndrome inflammatoire biologique, la VS et la CRP élevées étaient associées à la présence du SM. Cette association est statistiquement significative

avec des p de 0.001 et 0.03 respectivement. Ainsi la VS moyenne chez les patients atteints de PR avec présence du SM était de 54 mm la 1<sup>ère</sup> heure, alors qu'elle était de 38.5 mm chez les patients atteints de PR sans SM. De même pour la CRP, sa valeur moyenne chez les PR avec SM était de 43 mg/l, contre 28 mg/l chez les PR sans SM (Tableau 4).

En ce qui concerne le bilan immunologique, le SM était présent chez 42 patients (soit 28.5 %) ayant un FR positif et 43 patients (soit 32 %) ayant des ACPA positifs, contre 10 patients (soit 32 %) ayant un FR négatif et 9 patients (20.5 %) ayant des ACPA négatifs. Cette différence n'est pas statistiquement significative avec un p=0.66 pour le FR, et p=0.14 pour les ACPA. Autrement dit la positivité des FR et/ou des ACPA n'était pas un facteur prédictif de la survenue du SM.

Le tableau 4 regroupe les caractéristiques cliniques et biologiques de nos PR selon la présence ou non du SM (Définition NCEP/ATP III 2005) :

Caractéristiques cliniques et biologiques	SM présent (n=52)	SMabsent (n=127)	p
Durée d'évolution de la PR (moyenne)	9,13 ans	7,78 ans	0,263
VS (1 <sup>ère</sup> heure) (moyenne)	54 mm	38.5 mm	0.001
CRP (moyenne)	43 mg/l	28 mg/l	0.03
FR positif n (%)	42 (28.5 %)	106 (71.5 %)	0,66
ACPA n (%)	43 (32 %)	92 (68 %)	0,14

c) Analyse de l'activité de la PR (DAS 28) :

Les patients ayant un SM avaient une PR plus active avec un DAS 28 (VS) moyen de 5.66, par rapport à ceux qui n'avaient pas de SM dont le DAS 28 moyen

était de 4.94. L'association SM et activité de la PR est statistiquement significative avec un  $p=0.01$ .

d) Analyse de la sévérité de la PR :

Dans notre série, la présence du SM était associée à la sévérité de la PR de façon significative ( $p<0.001$ ).

e) Analyse du retentissement fonctionnel (HAQ):

La moyenne des HAQ chez les patients atteints de PR avec présence du SM était de 1.53, alors qu'elle était de 1.02 chez les patients atteints de PR sans SM. Donc la présence du SM était associée à un retentissement fonctionnel important de la PR, et ceci de façon significative :  $p=0.001$ (Tableau 5). Dans notre série, 40 patients (soit 33.5 %) dont l'HAQ était  $\geq 0.5$  avaient un SM, alors 12 patients (soit 20 %) dont l'HAQ était  $< 0.5$  avaient SM ( $p=0.05$ ).

Tableau 5: Retentissement fonctionnel de la PR chez nos patients selon la présence ou non du SM :

Variables	SM présent (n=52)	SM absent (n=127)	p
HAQ (moyenne)	1.53	1.02	0,001
HAQ $\geq 0.5$	40 (33.5 %)	79 (66.5 %)	0.05

f) Analyse de paramètres thérapeutiques :

Dans notre série, 35 patients (soit 35.5 %) sous corticothérapie ont développé un SM, alors que 17 patients (21 %) ne recevant pas de corticothérapie ont eu ce syndrome ( $p=0,03$ ). Parmi les patients sous corticothérapie et ayant un SM, trente et un (soit (37 %) avaient une durée de prise  $\geq 3$  mois, alors que 4 d'entre eux avaient une durée  $< 3$  mois ( $p=0.27$ ). Ces patients ont eu une dose moyenne de

corticothérapie (12mg/j) supérieure à celle des patients n'ayant pas de SM (9mg/j) avec une différence statistiquement significative ( $p=0.001$ ). La présence du SM dans le groupe de PR recevant une dose de corticothérapie  $> 7.5$  mg/l était plus importante que dans le groupe recevant une dose  $\leq 7.5$  mg/l, et ceci de façon significative ( $p=0.03$ ). Donc en conclusion, la prise de corticoïdes, à doses élevées, était associée à la présence du SM chez nos patients atteints de PR (Tableau 5).

En ce qui concerne les AINS, 30 patients (soit 48.5 %) ayant un SM prenaient ce type de traitement, alors que 22 patients (soit 19 %) avec un SM ne les prenaient pas. L'association entre SM et prise d'AINS est statistiquement significative ( $p < 0.001$ ).

Pour les traitements de fond de la PR chez nos patients, seule la prise du Méthotrexate était associée à une moindre présence du SM avec un  $p$  significatif ( $p < 0.01$ ). Ainsi 20 patients (soit 18 %) sous Méthotrexate ont eu un SM, alors que 32 patients (soit 46.5 %) ne prenant pas ce traitement ont eu un SM. Pour la Salazopyrine, la présence du SM était plus importante chez le groupe ne recevant pas ce traitement (38 patients, 27 %), par rapport au groupe qui le prenait (14 patients, 36 %), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0.29$ ). Ceci s'appliquait aussi pour le Léflunomide ( $p=0.7$ ) et la nivaquine ( $p=0.4$ ).

Dans la population étudiée, aucun patient n'a reçu les anti-TNF alpha. Pour le Rituximab, 38 patients (soit 30 %) ayant un SM ne recevaient pas ce traitement, alors que 14 patients (soit 27.5 %) qui recevaient ce traitement ont eu un SM. Ceci est non significatif ( $p=0.7$ ). Quarante-neuf patients (soit 28 %) qui ne recevaient pas le Tocilizumab avaient un SM, alors que 3 patients (soit 50 %) ayant un SM prenaient ce type de traitement, mais avec un  $p$  non significatif ( $p=0.2$ ).

Tableau 6 : Analyse des différents traitements utilisés au cours de la PR chez nos patients selon la présence ou non du SM :

Traitements	SM présent (n=52)	SM absent (n=127)	p
Prise des corticoïdes n (%)	35 (35.5 %)	64 (64.5 %)	0.03
Durée de la corticothérapie ≥ 3 mois n (%)	31 (37 %)	52 (63 %)	0.27
Dose moyenne de la corticothérapie	11.9 mg/l	9.03 mg/l	0.001
Dose de la corticothérapie > 7.5 mg/j n (%)	34 (35 %)	64 (65 %)	0.03
Prise d'AINS	30 (48.5 %)	32 (51.5 %)	< 0.001
Méthotrexate n (%)	20 (18 %)	90 (82 %)	< 0.001
Salazopyrine n (%)	14 (36 %)	25 (64 %)	0.29
Léflunomide n (%)	1 (25 %)	3 (75 %)	0,7
Nivaquine n (%)	3 (20 %)	12 (80 %)	0.4
Rituximab n (%)	14 (27.5 %)	37 (72.5 %)	0.7
Tocilizumab n (%)	3 (50 %)	3 (50 %)	0.2

g) Analyse du risque cardiovasculaire au cours de la PR :

Le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire à 10 ans a été estimé chez tous nos patients atteints de PR grâce à l'équation Framingham. Ce risque est associé de façon significative à la présence du SM avec un  $p < 0.001$ . Ainsi la moyenne de l'équation Framingham chez les PR avec SM (12 %) était plus élevée que celle des PR sans SM (5 %). Autrement dit les PR avec SM ont un risque plus élevé de

survenue d'évènement cardiovasculaire à 10 ans en comparaison avec ceux qui n'ont pas de SM.

h) Analyse de l'uricémie :

Dans la population de PR étudiée, la moyenne du taux d'acide urique dans le sang était de 52 mg/dl chez les patients ayant un SM, alors qu'elle était de 44 mg/l chez les patients n'ayant pas de SM. Dans notre série, 40 patients (soit 25 %) dont l'uricémie était anormale (> 70 mg/l chez l'homme et > 60 mg/l chez la femme) avaient un SM, alors que 12 patients (soit 60 %) dont le taux d'acide urique était normal avaient un SM. L'association entre uricémie élevée et présence du SM est statistiquement significative avec un  $p=0.002$ .

2. Analyse multi variée :

En analyse multi variée par méthode de régression logistique, cinq facteurs prédictifs de survenue du SM au cours de la PR ont été identifiés notamment l'absence d'activité professionnelle, la sévérité de la PR, la prise des AINS, la non prise du Méthotrexate, et un score Framingham élevé (Tableau 7).

Tableau 7 : Facteurs prédictifs du syndrome métabolique au cours de la polyarthrite rhumatoïde :

Variables	OR	IC 95%	p
Activité professionnelle	0,29	0,08 - 0,98	0,04
Sévérité de la PR	5	1,96 - 13,16	0,001
Prise du Méthotrexate	0,32	0,12 - 0,86	0,02
Prise AINS	2,88	1,1 - 7,48	0,03
Equation "Framingham" (%)	1,2	1,1 - 1,3	0.001

OR = Odds ratio

IC= intervalle de confiance

Les patients atteints de PR sévère avaient 5 fois plus de risque de développer un SM par rapport à la population de base. La présence d'une activité professionnelle, ainsi que la prise du Méthotrexate sembleraient être des facteurs protecteurs de survenue du SM. La prise des AINS multiplie le risque par 2.88 de développer le SM au cours de la PR. L'augmentation de l'équation de « Framingham » par une unité chez les patients atteints de PR augmenterait le risque de 1.2 de développer le SM (Tableau 7).

# DISCUSSION

La prévalence du SM dans notre population atteinte de PR était de 29 % selon la définition NCEP/ATP III 2005. Elle varie entre 18.7 % et 55.5 % selon les différentes études rapportées dans la littérature (Tableau 8).

Tableau 8 : Prévalence du syndrome métabolique au cours de la polyarthrite rhumatoïde selon les différentes séries:

Série	Nombre de patients atteints de PR	Prévalence du SM (NCEP/ATP III)
Dessein et al. 2006 (61)	74 PR	19 %
Karvounaris et al., 2007 (62)	200 PR	44 %
Montagna et al. 2007 (63)	45 PR	55.5 %
Chung et al. 2008 (60)	154 PR	42 % (PR anciennes) 30 % (PR récente)
Zonana-Nacach et al. 2008 (64)	107 PR	18.7 %
Toms et al. 2009 (65)	400 PR	40.1 %
Giles et al. 2010 (66)	131 PR	36 %
Dao et al. (67)	105 PR	32.4 %
Crowson et al. 2011 (68)	232 PR	33 %
Sahebari et al. 2011 (69)	120 PR	45.2 %
Da Cunha et al. 2012 (70)	283 PR	32.9 %
Sharma et al. 2012 (71)	144 PR	31.6 %
Notre série	179 PR	29 %

La série de Zonana-Nacach et al. 2008 (64) a rapporté la moindre fréquence du SM (18.7 %) au cours de leurs PR par rapport aux autres séries, alors que la série de Montagna et al. 2007 (63) a eu la plus grande fréquence (55.5 %). Ceci pourrait être expliqué par la différence des paramètres sociodémographiques et du mode de vie de la population étudiée. Par exemple, dans certaines populations l'obésité prédomine, et donc on aura plus de SM chez elles. D'autres se caractérisent par la prédominance du jeune âge, et donc il y aurait moins de SM au sein de cette population.

Dans la population étudiée, les patients atteints de PR et qui ont un SM avaient un risque plus élevé de survenue d'évènements cardiovasculaires à 10 ans (évalué par l'équation « Framingham ») en comparaison avec ceux qui n'ont pas de SM. Ceci a été confirmé par d'autres études (67, 56, 57). Ce qui suggère que le SM est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant de survenue d'évènements cardiovasculaires.

Dans notre série, le SM était associé de façon significative à un âge élevé, un syndrome inflammatoire important (VS et CRP), une activité élevée de la PR (DAS 28), et à la sévérité de la maladie avec retentissement fonctionnel (HAQ) important. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par les autres auteurs. Ainsi, Toms et al. ont trouvé une association significative entre la présence du SM et l'âge avancé des patients (65). Cette association pourrait être expliquée par la relation entre l'âge avancé des patients atteints de PR et les différents composants du SM. Karvounaris et al. ont trouvé une association significative avec l'activité de la PR (62). D'autres auteurs ont démontré dans leurs études, qu'il existe une association entre l'activité de la PR et la présence du SM chez ces patients (67, 70, 60, 64). L'ensemble de ces résultats suggère que le processus inflammatoire observé au cours de PR jouerait un rôle important dans le développement du SM (62). L'inflammation chronique

contribuerait à la présence du SM par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes notamment les cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF alpha et l'interleukine 6), qui atténueraient l'action de l'insuline, et faciliteraient l'insulino-résistance, ce qui exposerait à une hyperglycémie (60). L'inflammation serait associée à l'obésité (=état pro-inflammatoire), à un taux élevé de triglycérides, et à un taux bas d'HDL cholestérol, ce qui exposerait aux modifications du profil lipidique et par conséquent au développement du SM chez les patients atteints de PR active (60, 72,73).

Le score HAQ serait associé à la présence du SM chez les patients atteints de PR (comme dans notre étude et celle de Crowsen et al. (68)), car les patients qui ont un score élevé (c'est-à-dire une PR invalidante), sont susceptibles de mener un mode de vie moins actif, ce qui augmenterait le taux d'obésité et les modifications du profil lipidique chez ces patients, et par conséquent développeront plus de SM (68, 65, 67).

Dans notre étude, il n'y avait pas d'association significative entre la présence du SM et la durée d'évolution de la PR. De même, dans les études de Crowsen et al., et celle de Karvounaris et al., cette association n'a pas retrouvé chez leurs patients (68, 62). Par contre Chung et al. ont rapporté dans leur étude, une forte association entre le SM et la durée d'évolution de la PR (60). Autrement dit, les patients qui avaient une PR ancienne développaient plus de SM par rapport à ceux qui avaient une PR récente. Ces résultats étaient statistiquement significatifs. Une autre étude récente a montré que la durée d'évolution de la PR était associée à la présence du SM chez leurs patients (67). La longue durée d'évolution de la PR serait en rapport avec une inflammation chronique qui est étroitement liée au développement du SM.

Aucune association significative n'a été retrouvée avec les autres paramètres sociodémographiques de nos patients atteints de PR notamment le sexe féminin, le niveau d'éducation, le milieu de résidence, et l'activité professionnelle.

Pour les caractéristiques biologiques de nos PR, la positivité du FR et/ou des ACPA n'était pas associée de façon significative à la présence du SM. Autrement dit, les PR avec bilan immunologique positif n'avaient pas plus de risque de développer un SM par rapport aux PR avec bilan immunologique négatif. Cette constatation a été retrouvée également dans les autres séries (68,70). Cependant, une seule étude a montré que les patients atteints de PR avec présence d'un SM, avaient un FR plus élevé (67). La forte positivité du FR et/ou des ACPA serait liée à la sévérité de la PR et par conséquent à la présence du SM.

Un autre paramètre biologique a été étudié chez nos patients, ainsi que sa corrélation avec la présence du SM. C'est le taux d'acide urique dans le sang. Dans notre étude l'hyperuricémie a été associée de façon significative à la présence de ce syndrome. Peu d'études jusqu'à présent se sont intéressées à cette association. Elles se sont intéressées à l'association de l'hyperuricémie au SM chez les patients atteints de lupus systémique, et chez la population générale (74, 75). Cette association a été statistiquement significative chez ce type de population. Panoulas et al. ont montré dans leur étude, qu'un taux élevé d'acide urique a été associé à l'HTA chez les patients atteints de PR (76). Quand à Crowsen et al., ils ont noté une association significative entre la présence du SM et une hyperuricémie chez leurs PR comme dans notre étude (68). D'autres études dans ce sens seront nécessaires pour établir cette association.

Sur le plan thérapeutique, une association significative a été retrouvée entre la présence du SM chez nos patients atteints de PR et la prise du traitement symptomatique incluant les glucocorticoïdes et les AINS. Plusieurs méta-analyses

ont montré que les AINS sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires à l'exception du Naproxène (77), mais aucun résultat significatif n'a été retrouvé concernant le risque de développer le SM au cours de la PR. Pour les glucocorticoïdes, nos résultats sont semblables à ceux de Chung et al. qui ont rapporté dans leur étude une augmentation de la prévalence du SM chez leurs patients atteints de PR et qui prennent les glucocorticoïdes (60). Par contre dans d'autres études, cette association n'a pas été retrouvée (68, 65, 67). Le rôle de ces glucocorticoïdes est complexe. D'une part, leur utilisation à long terme et à fortes doses est responsable d'effets secondaires à savoir une perturbation du bilan lipidique, une hyperglycémie, une HTA, et une obésité centrale qui contribueront de façon collective au développement du SM. D'autre part, ils permettent de diminuer le risque cardiovasculaire en supprimant ou en contrôlant l'inflammation, ce qui, paradoxalement, peut améliorer l'intolérance au glucose et la dyslipidémie (60,78, 79, 80).

Concernant le traitement de fond de la PR, il a été démontré dans notre étude que l'utilisation moindre du Méthotrexate (MTX) par nos patients était associée de façon significative à la présence du SM. Pour les autres DMARDS synthétiques et les biothérapies, il n'y avait pas d'association significative avec le SM. En effet, Toms et al. ont démontré dans leur étude également que la non prise du MTX ou l'utilisation moindre de ce médicament constitue un facteur associé indépendant du SM au cours de la PR (65). Cette association a été retrouvée également par Zonana-Nacach et al. (64)., et par d'autres auteurs dans une autre série récente (67). Ceci suggère que le MTX protégerait contre le développement du SM au cours de la PR. Le mécanisme d'action du MTX n'est pas clairement déterminé. Il pourrait être attribué à un effet anti-inflammatoire conduisant à une modification des composants qui constituent le SM (amélioration du profil lipidique, diminution de la glycémie), ou à un effet

spécifique au médicament (et non le résultat de l'action anti-inflammatoire), parce cet effet n'était pas observée avec les autres traitements de fond. (65, 64, 81). Cependant, certains auteurs n'ont pas établi de relation entre la présence du SM et l'utilisation moindre du MTX dans leurs études (68, 62, 82). Autrement dit l'utilisation du MTX ne diminue pas la prévalence du SM au cours de la PR. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'effet de ce médicament sur le développement du SM. Quant aux biothérapies, aucune association significative n'a été retrouvée avec le SM, ni dans notre étude, ni dans les autres séries (68, 67, 62). Dans notre étude seulement 30 % de nos patients ont reçu les biothérapies, et par conséquent la prévalence du SM chez ces patients serait sous-estimée. Cependant, certaines auteurs ont démontré dans leurs études l'effet des biothérapies en particulier les anti-TNF alpha, sur les marqueurs de l'inflammation, le profil lipidique, et sur l'insulinorésistance qui est le principal mécanisme dans le développement du SM chez les patients atteints de PR (78, 73, 83-84,). D'autres travaux sont nécessaires pour établir l'effet de ces anti-TNF alpha sur le SM.

# CONCLUSION

Notre étude suggère que le SM est fréquent chez les patients âgés ayant une PR active, handicapante et sévère, impliquant le rôle de l'inflammation chronique dans le développement de ce syndrome. Ce dernier est associé à un risque accru de survenue de la maladie cardiovasculaire qui augmenterait la morbidité et la mortalité au cours de l'évolution de ce rhumatisme inflammatoire chronique. La corticothérapie à doses élevées, les AINS et l'hyper uricémie semblent être associés à un risque accru de SM. La prise du Méthotrexate semble diminuer la prévalence de ce syndrome. Nos résultats concordent avec ceux des principales séries de la littérature concernant la prévalence du SM au cours de la PR, et son association avec l'activité de la maladie, sa sévérité, et la moindre prise du méthotrexate, ces éléments étant identifiés comme des facteurs prédictifs indépendants de la survenue du SM au cours de la PR. D'où la nécessité d'une épargne cortisonique, ou d'une utilisation judicieuse des corticoïdes (doses minimales efficaces, et pendant une courte durée), et d'un contrôle serré de l'activité de la maladie par un traitement de fond adapté et efficace pour maintenir un 'low disease activity' ou obtenir une rémission.

D'autres études sur une plus large échelle et portant sur une plus grande population atteinte de PR sont nécessaires pour évaluer l'association entre l'inflammation chronique dans les PR actives et le SM, et afin d'établir l'effet du Méthotrexate et des biothérapies sur le développement du SM

# RESUMES

# RESUME

## Introduction :

La prévalence du syndrome métabolique au cours de la polyarthrite rhumatoïde semble être élevée, suggérant que l'inflammation systémique et les thérapeutiques utilisées joueraient un rôle dans le développement de ce syndrome.

L'objectif de notre travail est de déterminer la prévalence du syndrome métabolique dans la polyarthrite rhumatoïde, d'identifier les facteurs associés à sa présence, et d'évaluer l'influence des thérapeutiques antirhumatismales sur sa survenue.

## Matériels et méthodes :

La prévalence du syndrome métabolique a été évaluée transversalement chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde remplissant les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1987 ou les critères ACR/EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) sur une période de 17 mois (Juillet 2011-Décembre 2012) en utilisant trois définitions de syndrome métabolique : National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III 2005 (NCEP/ATP III 2005), International Diabetes Federation 2005, and American Association of Clinical Endocrinologists 2003. La saisie des données et leur traitement ont été faits à l'aide du logiciel SPSS v18. Une analyse bi-variée ainsi qu'une régression logistique ont été utilisées pour identifier les facteurs associés au syndrome métabolique.

## Résultats :

La prévalence du syndrome métabolique au cours de la polyarthrite rhumatoïde varie de 24,6% à 30,7% en fonction de la définition utilisée. Sa présence

était associée à un âge plus élevé ( $p < 0,001$ ), une activité plus importante de la maladie (VS :  $p = 0,001$ , CRP :  $p = 0,03$ , DAS 28 :  $p = 0,01$ ), un retentissement fonctionnel plus important ( $p = 0,001$ ), la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde ( $p < 0,001$ ), et une hyper uricémie ( $p = 0,002$ ). Les autres facteurs (sexe niveau éducationnel, durée d'évolution de la polyarthrite rhumatoïde, bilan immunologique) ne semblaient pas être associés à la présence du syndrome métabolique. Une association a été retrouvée avec la prise de corticothérapie ( $p = 0,03$ ) à des doses élevées ( $p = 0,03$ ) et aussi avec la prise d'AINS ( $p < 0,001$ ). L'utilisation du méthotrexate était liée à une moindre fréquence du syndrome métabolique ( $p = 0,01$ ). Par ailleurs aucune relation n'a été retrouvée avec la prise des autres traitements de fonds conventionnels, et les biothérapies. Après régression logistique, il persistait une association avec la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde (OR=5 ; IC95% [1,96-13,16] ;  $p = 0,001$ ) et la prise d'AINS (OR=2,88 ; IC95% [1,1-7,48] ;  $p = 0,03$ ). La prise du méthotrexate était associée à la moindre risque de développer le syndrome métabolique chez nos polyarthrite rhumatoïde (OR =0,32 ; IC95% [0,12-0,86] ;  $p = 0,02$ ).

## Conclusion :

Notre étude suggère que le syndrome métabolique fréquent chez les patients âgés ayant une polyarthrite rhumatoïde active, handicapante et sévère. La corticothérapie à dose élevées, les AINS et l'hyper uricémie semblent être associées à un risque accru de syndrome métabolique. La prise du Méthotrexate semble diminuer la prévalence de ce syndrome. D'où la nécessité d'une épargne cortisonique et d'un contrôle serré de l'activité de la maladie par un traitement de fond efficace.

# ABSTRACT

## Introduction:

The prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis appears to be high, suggesting that systemic inflammation and therapeutic use play a role in the development of this syndrome.

The aim of our study was to determine the prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis, to identify factors associated with its presence, and to evaluate the influence of antirheumatic therapy on its occurrence.

## Materials and methods:

The prevalence of metabolic syndrome was evaluated transversely in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) 1987 or the ACR / EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) over a period of 17 months ( July 2011-December 2012) using three definitions of metabolic syndrome: National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III 2005 (NCEP / ATP III 2005), International Diabetes Federation, 2005, and American Association of Clinical Endocrinologists 2003. Data entry and processing was done using the SPSS v18 software. A bivariate analysis and a logistic regression were used to identify factors associated with metabolic syndrome.

## Results:

The prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis varies from 24.6% to 30.7% depending on the definition used. His presence was associated with higher age ( $p < 0.001$ ), greater disease activity (VS  $p = 0.001$ , CRP:  $p = 0.03$ , DAS28

$p = 0.01$ ), a functional impact higher ( $p = 0.001$ ), the severity of rheumatoid arthritis ( $p < 0.001$ ), and hyperuricemia ( $p = 0.002$ ). Other factors (sex educational level, disease duration of rheumatoid arthritis, immunological tests) does not appear to be associated with the presence of metabolic syndrome. An association was found with taking steroids ( $p = 0.03$ ) at high doses ( $p = 0.03$ ) and also with the use of NSAIDs ( $p < 0.001$ ). The use of methotrexate was associated with a lower incidence of metabolic syndrome ( $p = 0.01$ ). Furthermore, no relationship was found with taking other treatments for conventional funds, and biotherapy. After logistic regression, the association persisted with the severity of rheumatoid arthritis (OR = 5, 95% CI = [1.96 to 13.16],  $p = 0.001$ ) and NSAIDs (OR = 2.88; 95% CI [1.1 to 7.48],  $p = 0.03$ ). Taking methotrexate was associated with lower risk of developing metabolic syndrome in our rheumatoid arthritis (OR = 0.32, 95% CI = [0.12 to 0.86],  $p = 0.02$ ).

## Conclusion:

Our study suggests that frequent metabolic syndrome in elderly patients with active rheumatoid arthritis, severe and disabling. The high dose corticosteroids, NSAIDs and hyper uric acid appear to be associated with an increased risk of metabolic syndrome. Taking the Methotrexate appears to decrease the prevalence of this syndrome. Hence the need for steroid sparing and tight control of disease activity by effective background treatment.

# ملخص

## مقدمة:

يبدو أن انتشار متلازمة الإستقلاب في التهاب المفاصل الروماتويدي مرتفعة، مما يشير إلى أن الالتهاب النظامية واستخدام العلاجي تلعب دورا في تطوير هذه المتلازمة. وكان الهدف من دراستنا تحديد مدى انتشار متلازمة الإستقلاب في التهاب المفاصل الروماتيزمي، لتحديد العوامل المرتبطة مع وجودها، وتقييم تأثير العلاج المضاد للروماتيزم على حدوثه.

## المواد والطرق:

تم تقييم مدى انتشار الإستقلاب الغذائي بشكل مستعرض عند مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي مع تحقيق معايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم ACR 1987 أو ACR / EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) على مدى فترة 17 شهرا (يوليو 2011 إلى ديسمبر 2012) باستخدام ثلاثة تعاريف متلازمة الإستقلاب :

National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III 2005 (NCEP/ATP III 2005), International Diabetes Federation 2005, and American Association of Clinical Endocrinologists 2003.

وقد تم إدخال البيانات ومعالجة باستخدام برنامج SPSS V18. تم استخدام التحليل ثنائي المتغير والانحدار اللوجستي لتحديد العوامل المرتبطة بمشاكل الإستقلاب.

## النتائج:

انتشار متلازمة الإستقلاب في التهاب المفاصل الروماتويدي يختلف من 24.6% إلى 30.7% حسب التعريف المستخدم. وارتبط وجوده مع ارتفاع السن ( $P < 0.001$ )، نشاط المرض ( $P = 0.001$  VS  $P = 0.03$ ، CRP:  $P = 0.01$  28 DAS ، ولها تأثير وظيفي أعلى ( $P = 0.001$ )، وشدة التهاب المفاصل الروماتويدي ( $P < 0.001$ )، وارتفاع حمض اليوريك ( $P = 0.001$ )

0.002). لا يبدو أن العوامل الأخرى (المستوى التعليمي الجنس، ومدة مرض التهاب المفاصل الروماتويدي، والاختبارات المناعية) تترافق مع وجود متلازمة الإستقلاب. تم العثور على وجود علاقة مع تعاطي مادة الستيرويد ( $P = 0.03$ ) في جرعات عالية ( $P = 0.03$ ) وأيضا مع استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية ( $P < 0.001$ ). وارتبط استخدام الميثوتريكسيت مع انخفاض الإصابة بمتلازمة الأيض ( $P = 0.01$ ). وعلاوة على ذلك، لم يعثر على أي علاقة مع أخذ العلاجات الأخرى التقليدية، وbiotherapy. بعد الانحدار اللوجستي، استمرت العلاقة مع شدة التهاب المفاصل الروماتويدي ( $OR = 5$  ،  $IC95\% 1.96-13.16$  ،  $p = 0.001$ ) ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية ( $OR = 2.88$  ؛  $IC 1.1 \%$  حتى  $48.7$  ،  $p = 0.03$ ). تعاطي الميثوتريكسات كان مرتبطا مع انخفاض خطر الإصابة بمتلازمة الإستقلاب في التهاب المفاصل الروماتيزمي لدينا ( $OR = 0.32$  ،  $IC95\% = 0.12-0.86$  ،  $P = 0.02$ ).

### الخلاصة:

دراستنا تشير إلى أن متلازمة الإستقلاب أكثر شيوعا في المرضى المسنين المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي النشط، الشديد والمعيق. تظهر جرعة عالية من الكورتيزون، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية وفرط حمض اليوريك لتترافق مع زيادة خطر متلازمة الإستقلاب. تعاطي الميثوتريكسات تقلل من انتشار هذه المتلازمة. ومن هنا كانت الحاجة لتجنب الستيرويد ورقابة مشددة لنشاط المرض عن طريق علاج خلفي فعال.

# ANNEXE

# ANNEXE 1 (Fiche d'exploitation):

## Prévalence du syndrome métabolique au cours des RIC (PR)

### Fiche d'exploitation

Numéro du dossier :

DE :

DS :

Données générales du patient : Téléphone :

- Identité : - IP :

- Nom et prénom :

- Age :

- Sexe :  Homme  Femme

- Niveau éducationnel : analphabète, primaire, secondaire, études supérieures.

- Profession :

- Ethnie :

- ATCD :

- HTA :

- Diabète

- Cardiopathie :

- Dyslipidémie :

- Tabac :

- Alcool :

- Autres tares associées :

**Caractéristiques du RIC (PR) du patient:**

\* durée d'évolution:  ≤ 1an  > 1an Nombre d'année :

\* critères diagnostiques : ACR 1987 : ou ACR/EULAR 2010

\* activité : IA : IS : VS : CRP : DAS 28 (VS) :

\* sévérité : Age jeune de début : début aigue : début poly articulaire :

Manifestations extra-articulaires :

Nodules rhumatoïdes

FR : anti-CCP :

Erosions précoces :

Niveau socio-économique :

Syndrome inflammatoire important

\* retentissement fonctionnel : HAQ :

\* DMARDS synthétiques reçus :

	Dose	Date de début	Date d'interruption	Motif d'arrêt (inefficacité, intolérance digestive, mauvaise observance du patient, cytolyse hépatique, rupture de stock, autres ...)
MTX				
Salazopyrin				
Léflunomide				
Nivvaquine				

\* agents biologiques :

	Date de 1 <sup>ère</sup> perfusion	Dose	Arrêt	Cause
Rituximab (Mabthéra)				
Infliximab (Rémicade)				
Tocilizumab (Actémra)				
Adalimumab (Humira)				
Autres				

\* corticothérapie orale : Molécule : , dose moyenne :

Date de début :

, arrêt:

Durée :

\* Autres : AINS : molécule :

, dose :

durée :

**Syndrome métabolique (SM) au cours de la PR:**

- Paramètres étudiés:

\* TA: sans ou sous traitement

\* Tour de taille :

\* Glycémie :

\* Cholestérol total / HDLc / LDLc :

\* TG :

\* Acide urique

# ANNEXE 2

## INDICE FONCTIONNEL : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

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

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

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

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....
<b>Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :</b>	
S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher
<b>Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :</b>	
Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	
<b>Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :</b>	
Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

**Méthode de calcul :**

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelque difficulté
- 2 = avec beaucoup de difficulté
- 3 = incapable de le faire

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

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

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

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

**Références bibliographiques :**

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum 1991, 58, 459-465.

# ANNEXE 3

**TABLE D'ÉVALUATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL BASE SUR L'ÉQUATION DE FRAMINGHAM (d'après Anderson et al)**

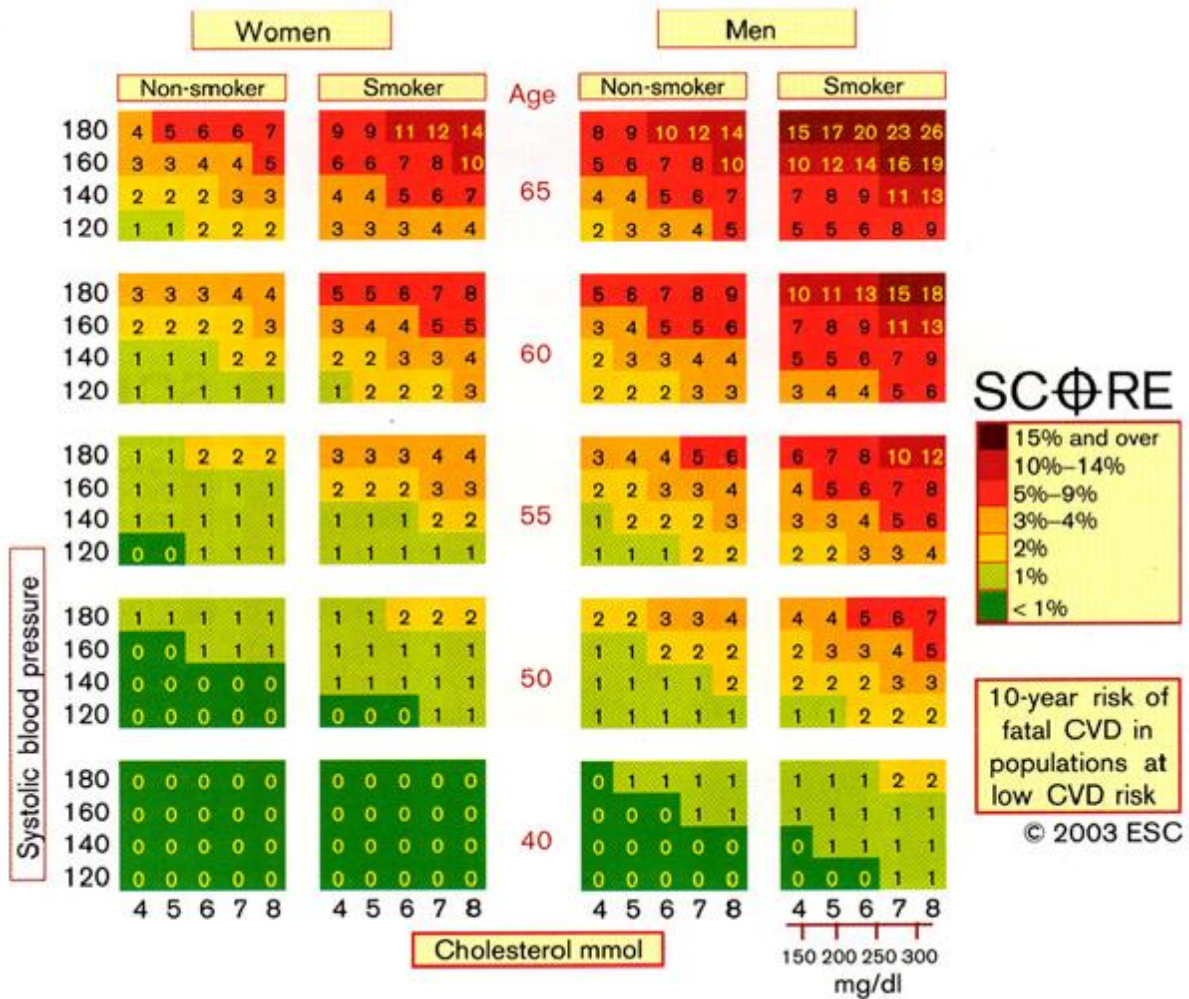
**TABLE 5. Framingham Heart Study Coronary Heart Disease Risk Prediction Chart**

<i>1. Find points for each risk factor</i>														
Age (if female) (yr)				Age (if male) (yr)				HDL cholesterol						
Age	Points	Age	Points	Age	Points	Age	Points	HDL	Points	HDL	Points			
30	-12	41	1	30	-2	48-49	9	25-26	7	67-73	-4			
31	-11	42-43	2	31	-1	50-51	10	27-29	6	74-80	-5			
32	-9	44	3	32-33	0	52-54	11	30-32	5	81-87	-6			
33	-8	45-46	4	34	1	55-56	12	33-35	4	88-96	-7			
34	-6	47-48	5	35-36	2	57-59	13	36-38	3					
35	-5	49-50	6	37-38	3	60-61	14	39-42	2					
36	-4	51-52	7	39	4	62-64	15	43-46	1					
37	-3	53-55	8	40-41	5	65-67	16	47-50	0					
38	-2	56-60	9	42-43	6	68-70	17	51-55	-1					
39	-1	61-67	10	44-45	7	71-73	18	56-60	-2					
40	0	68-74	11	46-47	8	74	19	61-66	-3					
Total cholesterol (mg/dl)				Systolic blood pressure (mm Hg)										
Chol	Points	Chol	Points	SBP	Points	SBP	Points	Other factors		Points				
139-151	-3	220-239	2	98-104	-2	150-160	4	Cigarette smoking		4	0			
152-166	-2	240-262	3	105-112	-1	161-172	5	Diabetes						
167-182	-1	263-288	4	113-120	0	173-185	6	Male		3	0			
183-199	0	289-315	5	121-129	1			Female		6	0			
200-219	1	316-330	6	130-139	2			ECG-LVH		9	0			
				140-149	3									
<i>2. Add points for all risk factors</i>														
(Age)	+	(Total chol)	+	(HDL)	+	(SBP)	+	(Smoking)	+	(Diabetes)	+	(ECG-LVH)	=	(Total)
Note: Minus points subtract from total.														
<i>3. Look up risk corresponding to point total</i>														
Points	Probability (%)		Points	Probability (%)		Points	Probability (%)		Points	Probability (%)				
	5 yr	10 yr		5 yr	10 yr		5 yr	10 yr		5 yr	10 yr			
≤1	<1	<2	9	2	5	17	6	13	25	14	27			
2	1	2	10	2	6	18	7	14	26	16	29			
3	1	2	11	3	6	19	8	16	27	17	31			
4	1	2	12	3	7	20	8	18	28	19	33			
5	1	3	13	3	8	21	9	19	29	20	36			
6	1	3	14	4	9	22	11	21	30	22	38			
7	1	4	15	5	10	23	12	23	31	24	40			
8	2	4	16	5	12	24	13	25	32	25	42			
<i>4. Compare with average 10-year risk</i>														
Age (yr)	Probability (%)		Age (yr)	Probability (%)		Age (yr)	Probability (%)							
	Women	Men		Women	Men		Women	Men						
30-34	<1	3	45-49	5	10	60-64	13	21						
35-39	<1	5	50-54	8	14	65-69	9	30						
40-44	2	6	55-59	12	16	70-74	12	24						

HDL, high density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; ECG-LVH, left ventricular hypertrophy by electrocardiography.

# ANNEXE 4

TABLE D'ÉVALUATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE GLOBAL BASEE  
SUR LE CONSORTIUM DE SCORE



# BIBLIOGRAPHIE

[1] société française de rhumatologie dossier Polyarthrite rhumatoïde 2006  
Dr.Perocheau, Dr X Puéchal.

[2] Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapaa Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010;39:454-60.

[3] Olsson LM, Nerstedt A, Lindqvist AK et al. Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:71-8.

[4] Lebba F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F. Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. *Recenti Prog Med* 2011;102:175-82.

[5] Snir O, Rieck M, Gebe JA et al. Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1\*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:2873-83.

[6] Beavis PA, Gregory B, Green P et al. Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16717-22.

[7] Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J Biol Chem* 2011;2:167-72.

[8] Cheng CP, Sytwu HK, Chang DM. Decoy receptor 3 attenuates collagen-induced arthritis by modulating T cell activation and B cell expansion. *J Rheumatol* 2011;38:2522-35.

[9] Di W, Chang Y, Wu YJ, Wei W. Research progress on B cell surface molecules targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2011;42:175-80.

[10] [www.Rhumato.info](http://www.Rhumato.info) Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde: acquisitions récentes L. Achemlal A. Nouijai M. Ghazi A. Mounach A. Bezza A. El maghraoui 17 décembre 2005 .

[11] 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.

[12] Yeo L, Toellner KM, Salmon M et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2022-8.

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

[14] Revue marocaine de rhumatologie dossier : physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde Imad Ghozlani, Lahsen Achemlal, Asmaa Rezqi, Aziza Mounach, Ahmed Bezza, Abdellah El Maghraoui *Rev Mar Rhum* 2012;19:6-9.

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

[16] Combe B. Faut-il traiter de facon agressive une polyarthrite debutante ? Rev Rhum 2004;71:854-9.

[17] Janet M, Weisman KH, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? Arthritis Rheum 2000;43:473-84.

[18] Aletaha D, Eberl G, Nell VPK, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. Ann Rheum Dis 2002;61:630-4.

[19] revue marocaine de rhumatologie Diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoide Imad Ghozlani, Lahsen Achemlal, Asmaa Rezqi, Aziza Mounach, Ahmed Bezza, Abdellah El Maghraoui Rev Mar Rhum 2012;19:6-9.

[20] Dougados M. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoide au debut. Rev Prat 1997;47:1998-2004.

[21] Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;61:290-7.

[22] Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K et al. Rheumatoid factors, anti-filaggrin antibodies and low in vitro interleukin-2 and interferon-gamma production are useful immunological markers for early diagnosis of community cases of rheumatoid arthritis. A preliminary study. *Rev Rhum* 2001;68:239-49.

[23] Vittecoq O, Goeb V, Le Loet X, Tron F. La phase preclinique de la polyarthrite rhumatoide et du lupus. *Joint Bone Spine* 2005;72:443-6.

[24] Le Goff P, Saraux A, Baron D, Youinou P. Interet des anticorps anti-citrulline dans la polyarthrite rhumatoide. *Rhumatologie* 2004;56:4-8.

[25] Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I et al. Interet clinique et role physiopathologique de la reponse auto-immune contre les proteines citrullinee dans la polyarthrite rhumatoide. *Rev Rhum* 2004;71:872-81.

[25] Van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides autoantibody (CCP1 and CCP2) tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheu Dis* 2005;64:1510-2.

[26] Nielen MMJ, Van der Horst AR, Van Schaardenburg D et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199-204.

[27] Correia ML, Carvalho S, Fortuna J, Pereira MH. Comparison of Three Anti- CCP Antibody Tests and Rheumatoid Factor in RA and Control Patients. *Cli Rev Allergy Immunol* 2008;34:21-5.

[28] Fabien N, Goetz J, Sordet C, Humbel RL, Sibilia J. Nouveaux auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : les auto-anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées et les autres. *La Presse Medicale* 2008;37:1756-66.

[29] Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Alapetite S, Colin D, Le Goff P. Les radiographies des mains et des pieds sont-elles un bon critère de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante ? *Rev Rhum* 2002;69:859-67.

[30] Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:91-116.

[31] Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:269-85.

[32] Magnani M, Salizzoni E, Mule R, Fusconi M, Meliconi R, Galletti S. Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:743-8.

[33] Ostergaard M, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:287-99. [27] Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. 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.

[34] 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.

[35] 73/ van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-96.

[36] Bannwarth B. thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. *Rev Prat*, 2003, 53 : 1819-1826.

[37] Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Reum* 2002, 46: 347-356.

[38] Bijlsma JW, Boers M, SAAG KG. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1033- 1037.

[39] Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Rev Rhum*, 2002, 69 : 72-83.

[40] Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, 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.

[41] Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC 2006 ; 14-220-A-20.

[42] MacKenzie AH, Scherbel AC. Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In: Huskisson ED, editor. *Antirheumatic drugs*. New York: Praeger 1983;623-45.

[43] P. Carli \*, C. Landais , M. Aletti , J.-M. Cournac , E. Poisnel , J.-F. Paris Service de médecine interne, HIA Sainte-Anne, boulevard Sainte-Anne, BP 20545, 83041 Toulon cedex 9, France Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde.

[44] Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:673-9.

[45] Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.

[46] Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.

[47] del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3413–23.

[48] Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DPM. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010–9.

[49] La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:130–5

[50] Hällgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983;213:351–5.

[51] Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2175–80.

[52] Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1619–22.

[53] B. Hansel, J.-P. Bastard, E. Bruckert Syndrome métabolique 2011 ELSEVIER MASSON SAS France.

[54] Balkau B, Vernay Mn, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, VoIS, et al . the incidence and persistence of NCEP METABOLIC SYNDROME . the french D.S.I.R study diabetes metabolic 2003;29;526-32.

[55]Dallongeville, EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE en france Med Nutr 2003;39;89-94.

[56] GIRERD X, DIGEOS-HASNIER S, Le HEUZEY JY. Guide pratique de l'hypertension artérielle, 2e édition, collection MEDIGUIDES Pages 33-41.

[57] LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEN LK, KUMPUSALO E, TUOMILEHTO J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle -age men. J Am Med Assoc 2002; 288: 2796- 2716.

[58] Patrick H Dessein, Anne E Stanwix and Barry I Joffe Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis Arthritis Res. 2002; 4(5): R5. Published online 2002 June 19. doi: [10.1186/ar428](https://doi.org/10.1186/ar428)

[59] Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. J Rheumatol. 2006 Dec;33(12):2425-32. Epub 2006 Oct 15.

[60] Cecilia P. Chung, Annette Oeser, Joseph F. Solus, Ingrid Avalos, Tebeb Gebretsadik, Ayumi Shintani, Paolo Raggi, Tuulikki Sokka, Theodore Pincus, C. Michael Stein. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756–763.

[61] Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33:2425–32.

[62] Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertias GK, Kritikos HD et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:28–33.

[63] La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:130–5.

[64] Abraham Zonana-Nacach, Ernesto Santana-Sahagun, Francisco Javier Jimenez-Balderas, Adolfo Camargo-Coronel. Prevalence and Factors Associated With Metabolic Syndrome in Patients With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14: 74–77.

[65] Tracey E Toms, Vasileios F Panoulas, Holly John, Karen MJ Douglas, George D Kitas. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Research & Therapy* 2009,11:R110

[66] Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010;62:3173-82.

[67] Hanh-Hung Dao, Quan-Trung Do, Junichi Sakamoto. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R218.

[68] Cynthia S. Crowson, Myasoedova E, Davis JM, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, Fitz-Gibbon P, Richard J. rodeheffer, Sherine E. Gabriel. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis in Patients without Clinical Cardiovascular Disease. *J Rheumatol* 2011;38;29-35.

[69] Maryam Sahebari, Ladan Goshayeshi, Zahra Mirfeizi, Zahra Rezaieyazdi, Mohammad R. Hatef<sup>1</sup>, Majid Ghayour-Mobarhan<sup>2</sup>, Saeed Akhlaghi, Amirhossein Sahebkar<sup>2</sup>, and Gordon A. Ferns. Investigation of the Association between Metabolic Syndrome and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *The Scientific World JOURNAL* 2011;11,1195

[70] Da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IM, Machado CA, de Castro Chaves H Jr, Xavier RM. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:186-91.

[71] Sharma A, Bhilave N, Sharma K, Varma V. Metabolic syndrome in Indian patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Arthritis Research & Therapy* 2012,14:P66.

[72] Prodromos I Sidiropoulos, Stylianos A Karvounaris and Dimitrios T Boumpas. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Research & Therapy* 2008,10:207.

[73] Emanuela E, Grazia M, Marco DR, Paola LM, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2011;2012, Article ID 476380, 7pages.

[74] Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2204-11.

[75] Xuemei Sui, Timothy S. Church, Rebecca A. Meriwether, Felipe Lobelo, Steven N. Blair. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008;57:845-852.

[76] Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, Nightingale P, Kita MD, Klocke R, et al. Serum uric acid is independently associated with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *J Hum ypertens* 2008;22:177-82.

[77] Farkouh, M.E. and Greenberg, B.P. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227-1237.

[78] Cojocarua M, Cojocarua IM; Silosi I, Vrabie CD. Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Medicine* 2012;7:148-152.

[79] Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Griffiths HR, Kitis GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R145.

[80] Bijlsma JWJ, van der Goes MC, Hoes JN, Jacobs JWG, Buttgereit F, Kirwan J: Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1193:123-126.

[81] Jonathan L. Marks and Christopher J. Edwards. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2012;4(3):149-157.

[82] Raterman HG, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT: Use of methotrexate therapy is not associated with decreased prevalence of metabolic syndrome. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:413.

[83] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, Llorca J: Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1193:153-159.

[84] Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, Voskuyl AE, de Koning M, van de SR, et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:252-5.