



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

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



ANNEE : 2020

THESE N°: 245

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DE
L'IMMUNOPHYSIOPATHOLOGIE
À LA THÉRAPIE CIBLÉE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr EI JAOUI NOUR EL YAKINE

Né 17/07/1995 à CASABLANCA

De l'Ecole Royale du service de santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

MOTS CLES : Polyarthrite rhumatoïde, clinique, physiopathologie, traitement ciblé.

Mr HADEF RACHID

Professeur d'Immunologie

Mr ABDELHAMID ZRARA

Professeur d'Immunologie

Mr RACHID RAZINE

Professeur de Médecine préventive

Mr MONSEF RABHI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION:

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général :
Mr. Mohamed KARRA



1. ENSEIGNANTS · CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Rovale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de l a FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie · Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdolkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOUIAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPQ
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie · Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELIAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de l a FMPA



Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - Directeur du C HIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed¹
Pr. BENTAIIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie



¹ Enseignants Militaires

Pr. IAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de l a FMP Abu/cassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoub_ida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH. CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed²
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

² Enseignants Militaires

Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

Anesthésie- Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé AH Acad Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL AIAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALIADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab³
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie



³ Enseignants Militaires

Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUI.AADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelila^{4h}*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKA.T Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim *
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELIAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham

Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardia-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie Directeur Hôp. Al Avachi Salé
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie · Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina M
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne

Pr. IDRIS LAHLOU Amine⁵
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*

Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leïla
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi ⁶
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardia vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie

⁶ Enseignants Militaires

Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁷
 Pr. TABERKANET Mustafa "*" *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen •
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufû.< *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawa
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp. des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Anesthésie réanimation

⁷ Enseignants Militaires

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser⁸
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine Interne Directeur ERSSM
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie, Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUEWAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATIABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BEIAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSCHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie

⁸ Enseignants Militaires

Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali ⁹
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed
 Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLOUFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUAL! Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryern
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQ!Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMAN! Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI 'X'afa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan ¹⁰

Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

 Radiologie
 Neure-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie



⁹ Enseignants Militaires

Pr.ZERHOUNI Hicham

Chirurgie Pédiatrique

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr.ACHIR Abdellah

Pr.BENCHAKROUN Mohammed T

Pr.BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "

Pr.HARDIZI Houyam

Pr. HASSAN! Amale *

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah •

Pr. JEA.IDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OUIAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie· Embryologie·Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génycologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Généologie-Obstétrique



DECEMBRE 2014

Pr.ABILKACEM Rachid*

Pr.AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELIAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUB! EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. IAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

PROFESSEURSAGREGES 1

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid¹¹
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique



NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid*
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham¹²
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. AIAMI OUHABI Naima
 Pr. AIAOUI KATIM
 Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine
 Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med
 Pr. REDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Biochimie-chimie
 Physiologie
 Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Biologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie



Mise à jour le 11/06/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Dédicace



À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROIMOHAMED VI
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL
DES FORCES ARMÉES ROYALES
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ
TERRITORIALE



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur en Urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin colonel major

El Mehdi ZBIR

Professeur en Cardiologie

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed ELBAAJ

Professeur de Médecine Interne

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération



A

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
BOULAHYA Abdellatif
Professeur de Chirurgie Cardio – Vasculaire
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech
En témoignant de notre grand respect et notre profonde
considération*



A

*Monsieur le Médecin Colonel Major Taoufiq AMEZIANE
Professeur de Médecine Interne
Directeur de l'E.R.S.S.M
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*



A

*Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane EL MATAR
Commandant du groupement formation et instruction
ERSSM*

*En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin.

Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout. Je vous aime.



À mes tantes et oncles, cousins et cousines

Je vous remercie pour votre affection, votre soutien et vos encouragements. Je sais que je peux toujours compter sur vous dans cette vie.

Veillez accepter ce modeste travail comme témoignage de mon amour et mon respect.

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur, santé et beaucoup de succès.



Remerciements



À notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Rachid HADEF
Professeur d'Immunologie

C'est un immense honneur que vous nous faites, en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Votre courtoisie, votre modestie et votre sens de responsabilités font de vous un maître respecté et estimé par toute une génération d'étudiants.

Veillez trouver cher maître dans ce modeste travail, l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde reconnaissance.



À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Abdelhamid ZRARA
Professeur d'Immunologie

Cher professeur, vous m'avez fait le grand honneur et le plaisir d'être le rapporteur de notre travail, et d'accepter de me diriger avec bienveillance et rigueur.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et mise au point de ce travail.

Veillez accepter, chère maître, mes vifs remerciements et ma profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez accordée pour réaliser ce travail.



*A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Monsef RABHI
Professeur de Médecine Interne*

*Je vous remercie, cher maître, de bien vouloir porter votre
jugement sur ce travail.*

Vous m'avez accueillie avec bonté et un grand sourire.

*Votre gentillesse et vos qualités humaines ont toujours suscité
mon admiration.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de mes sentiments respectueux
et de ma grande admiration pour vos précieuses qualités humaines et
professionnelles.*



À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Rachid RAZINE
Professeur de Médecine Préventive et Santé Public

Je vous remercie vivement, cher maître, de l'honneur que vous me faites en siégeant parmi notre jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici, le témoignage de mes sentiments respectueux et de ma grande admiration pour vos précieuses qualités humaines et professionnelles.





LISTE DES ABRÉVIATIONS

- PR : Polyarthrite rhumatoïde
- CRP : protéine C-réactive ;
- CDAI : Clinical Disease Activity Index ;
- DAS28 : Disease Activity Score ;
- HAQ :Health Assessment Questionnaire ;
- NAG : nombre d'articulations gonflées ;
- NAD : nombre d'articulations douloureuses ;
- PR : polyarthrite rhumatoïde ;
- SDAI : Simplified Disease Activity Index.
- ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés ;
- bDMARD : traitement de fond biologique
- CI : contre-indication ;
- csDMARD : traitement de fond conventionnel synthétique ;
- FR : facteur rhumatoïde ;
- IL-6R récepteur de l'interleukine 6 ;
- LEF : leflunomide ;
- MTX : méthotrexate
- reco :recommandations ;
- SSZ : sulfasalazine ;
- TNF : tumor necrosis factor ;
- tsDMARD : traitement de fond synthétique ciblé

- HAQ :Health Assessment Questionnaire .
- CTX : C-terminal cross-linking télopeptide .
- ACR : American college of Rhumatology.
- IRM : Imagerie par résonance magnétique.
- ACPA : Anticorps anti peptides citrullinés .
- HLA : human leukocyte antigen
- TGF : Transforming growth factor beta
- Myd(88) : La réponse primaire de différenciation myéloïde 88
- ODN :Oligidésoxynucléotide
- FMLP : Tripeptide de synthèse, formyl-Met-Leu- Phe
- AEC :arthrite expérimentale au collagène
- GM-CSF : Le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages
- INF :Interféron
- LT :lymphocyte T
- LB :lymphocyte B
- RANKL :Ligand Recombinant Human Protein
- JAK : Janus kinase
- PLD: phospholipase D
- PIK: phosphoinositide
- HSP : Protéine de choc thermique
- AKA : anti-keratin antibodies
- ANA : antinuclear antibodies.

- Anti-CCP: Anticorps anti-citrulline : voir Anticorps anti-protéines citrullinées.
- aPE : Anticorps anti-phosphatidyléthanolamine
- aPL : Anticorps anti-phospholipides
- APN : « Anticorps anti-polynucléaires neutrophiles
- C-ANCA: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.



ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'une articulation normale	3
Figure 2 : Arthrite ou Inflammation d'une articulation	3
Figure 3 : Prise en charge globale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde	56
Figure 4 : Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge.....	57
Figure 5 : Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR.....	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Diagnostic différentiel de la polyarthrite rhumatoïde.....	34
Tableau 2 : Principaux facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire au cours de la PR.....	35



SOMMAIRE

1	INTRODUCTION.....	1
1.1	DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	2
1.2	RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	2
2	Facteurs de risque.....	4
3	IMMUNOPHYSIOPATHOLOGIE	5
3.1	phasesd'évolution de la synovite rhumatoïde :	5
3.1.1	Phase d'initiation.....	5
3.1.2	Phase de recrutement et inflammation	6
3.1.3	Angiogenèse, pannus.....	6
3.1.4	Phase de réparation.....	6
3.2	les composant de l'immunité innée	6
3.2.1	<i>Les récepteurs (Toll-like réceptors (TLR))</i>	6
3.2.2	Les cellules dendritiques	7
3.2.3	Les macrophages	8
3.2.4	Les cellules NK	8
3.2.5	Lymphocytes T.....	9
3.2.6	Les polynucléaires neutrophiles	9
3.2.7	Les cytokines.....	9
3.3	Implication de l'immunité innée dans la polyarthriterhumatoïde	10
3.3.1	Rôle des acteurs de l'immunité innée.....	12
3.3.1.1	Le role des cytokines.....	12
3.3.1.2	Le role du complément.....	13
3.3.1.3	Le role des polynucléaires neutrophiles	14
3.3.1.4	Le role des NK	14
3.3.1.5	Le role des lymphocytes T	15

3.3.2	L'activation de l'immunité innée.....	15
3.3.3	L'activation de l'immunité acquise.....	17
3.3.3.1	Role des Les lymphocytes B :.....	17
3.3.3.2	role des Les lymphocytes T :.....	18
3.4	Rôle des cellules de l'articulation.....	18
3.4.1	Le role des synoviocytes :	18
3.4.2	Role des chondrocytes :.....	19
3.5	Rôle des voies intra-cellulaires de signalisation.....	19
3.5.1.1	Action centrale du TNF α	21
3.5.1.2	Action émergente de l'IL17.....	22
3.5.2	Physiopathologie articulaire et osseuse	22
3.5.3	Atteinte de la synoviale	22
3.5.4	Atteinte de la matrice cartilagineuse	23
3.5.4.1	atteinte de l'os	23
3.5.5	Le conflit immunologique qui précède la PR clinique	25
3.5.6	Le conflit dysimmunitaire prend-il naissance dans la synoviale ?	26
3.5.7	Quels sont les sites possibles d'initiation du conflit immunitaire ?.....	26
3.5.7.1	la cavité buccale	26
3.5.7.2	Le poumon.....	27
3.5.7.3	L'intestin	28
3.5.8	Qu'est-ce qui caractérise la bascule vers la phase clinique de la PR ?.....	29
3.5.9	Quel est le facteur déclenchant de la bascule articulaire ?	30
4	PR A LA PHASE D'ETAT.....	30
4.1	Manifestations articulaires	30
4.2	Manifestation extra-articulaires	32
5	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE PR DEBUTANTE	32

5.1	Première étape	32
5.2	Deuxième étape	33
5.3	Troisième étape	35
6	ETUDE CLINIQUE	36
6.1	PR à l'état initial	36
6.1.1	Modes de début	36
6.1.2	Evolution	36
7	MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.	38
7.1	MARQUEURS SPECIFIQUES	38
7.1.1	Dosage Du facteur rhumatoïde (FR)	38
7.1.2	Recherche Des anticorps antiprotéines/peptides citrullinés	39
7.1.3	Les Anti-peptides cycliques citrullinés (anti-ccp)	40
7.1.4	Intérêt diagnostique des anti-CCP	41
7.1.5	Intérêt prédictif	42
7.1.6	Autres acpa	42
7.1.7	MARQUEURS NON SPECIFIQUES	43
7.1.8	Anticorps antinucléaires (ana- antinuclear antibodies)	43
7.1.9	Anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques(anca)	43
7.1.10	(crp), vitesse de sédimentation (Vs) et l'électrophorèse des protéines sériques (ep) ...	44
8	ETUDE PARACLINIQUE	44
8.1	Biologie	44
8.1.1	Détection DU Facteur Rhumatoïde	45
8.1.2	Détection D'Anticorps anti protéines citrullinés(ACPA).....	46
8.2	Imagerie.....	46
8.2.1	Radiographie standard	46
8.2.2	Echographie.....	47

8.2.3	Tomodensitométrie(TDM)	47
8.2.4	Imagerie par résonance magnétique(IRM)	47
8.3	Examen du liquide synovial	48
8.4	Histologie synoviale	48
9	TRAITEMENT CIBLE	49
9.1	Fenêtre d'opportunité et traitement précoce	49
9.2	Traitement ciblé ou « treat-to-target (T2T)	50
9.2.1	La cible	50
9.2.2	L'évaluation de la cible	50
9.2.3	Comparaison à la prise en charge conventionnelle	50
9.2.4	Les facteurs prédictifs d'obtention de la cible	51
9.2.5	E-Les stratégies thérapeutiques	51
9.2.6	Facteurs prédictifs de sévérité	51
9.2.7	Le méthotrexate en 1re ligne	52
9.2.8	Place des bDMARDs dans le traitement précoce	52
9.2.9	Associations traitements conventionnels vs. biothérapies	53
9.2.10	Place des corticoïdes	53
9.2.11	Biomarqueurs et réponse thérapeutique	54
10	Conclusion	59
11	BIBLIOGRAPHIE	62

1 INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie à évolution chronique et complexe mettant en jeu le système immunitaire. Elle est à la fois maladie inflammatoire et auto-immune, et implique l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ses mécanismes connus jusqu'à présent rendent compte de l'inflammation et de la destruction tissulaire touchant toutes les articulations ou structures comportant du tissu synovial. Sont également bien comprises les atteintes extra-articulaires, surtout vasculaires, qui expliquent l'important taux de mortalité de cette maladie. Il y a de grands progrès qui ont été accomplis dans la thérapeutique de la PR, et qui permettent par une meilleure définition de la PR et de ses différents stades, de son pronostic, une bonne utilisation de thérapeutique de fonds conventionnels, et notamment grâce à la découverte de cibles issues de la recherche translationnelle qui sont les vrais verrous de la maladie. Plusieurs données ont été accumulées grâce à l'utilisation de ces traitements. La recherche se heurte à une résistance sur un point : la question c'est quelle est la cause de la PR ? plusieurs hypothèses faites à partir d'une recherche translationnelle suggèrent que plusieurs événements sont nécessaires à l'apparition puis au développement d'une PR. Il est difficile de les hiérarchiser, y compris dans le temps. On peut dire que la causalité de la PR dépend de l'apparition d'un ou plusieurs auto-antigènes dans un certain contexte génétique et environnemental, que les cytokines tiennent une place centrale, que plusieurs catégories de cellules de l'immunité jouent un rôle majeur avec une réactivité anormale aux stimuli, que le métabolisme énergétique est altéré dès les premiers signes d'inflammation. (1)

1.1 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La PR touche 0,5 à .1,1% de la population du monde avec une incidence annuelle variant entre 20 et 50 nouveaux cas par 100.000 habitants par an ainsi que les femmes sont 4 fois plus touchées dans la tranche d'âge de 35 et 55 ans. 10 % des patients vont évoluer vers une invalidité grave en moins de 2 ans(2)

Avec de grandes variations géographiques, la PR est plus fréquente dans les pays du Nord ,mais il faut noter que l'évaluation précise n'est pas bien établie dans les pays en voie de développement à cause de l'insuffisance de ressources en santé . La qualité de vie des malades se dégrade dès l'apparition des premiers signes de la maladie. Leur vécu est altéré profondément.

Par l'inflammation, la douleur puis les destructions osseuses et articulaires. Le pronostic vital est aussi impliqué. Un taux élevé de mortalité est associée à la PR avec une réduction de l'espérance de vie de 5 à 10 ans. Les facteurs de risque de mortalité peuvent se résumer en la sévérité de la maladie, le retentissement fonctionnel et l'existence de co-morbidités.

Tout cela souligne l'importance de la coordination entre les différents acteurs de santé .

1.2 RAPPEL HISTOLOGIQUE

Les éléments formant une articulation saine sont les suivants:

on retrouve notamment le cartilage qui recouvre les extrémités des os et des ligaments les reliant entre eux. L'ensemble est enveloppé dans une capsule tapissée par la membrane synoviale. Celle-ci est l'origine de la sécrétion de liquide synovial qui facilite les mouvements.(figure 1)

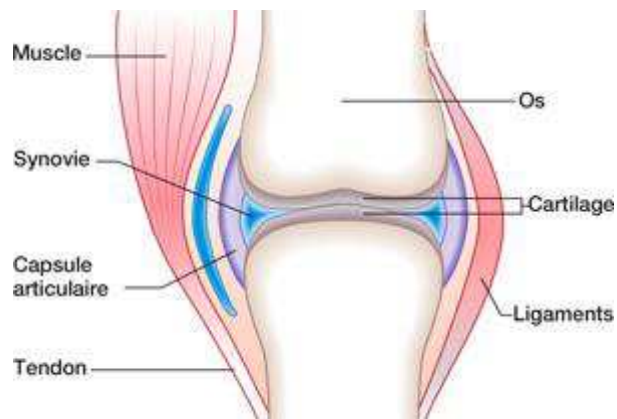


Figure 1 : Schéma d'une articulation normale

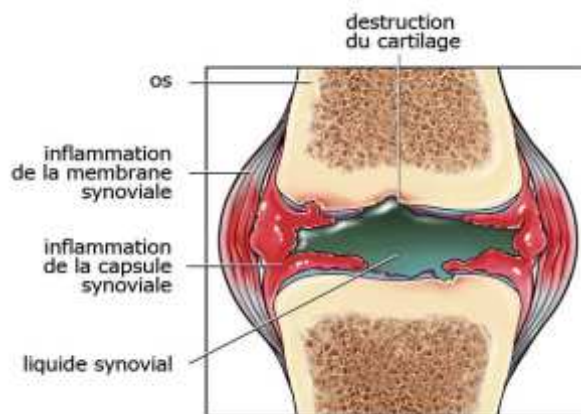


Figure 2 : Arthrite ou Inflammation d'une articulation

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale (synovite) qui va sécréter excessivement de la synovie qui va s'accumuler dans l'articulation et produire un épanchement de synovie. La synovite va engendrer un gonflement de l'articulation et la rendre douloureuse (Figure 2). Ce phénomène se définit par la multiplication anormale des cellules de la membrane synoviale provoquant ainsi son épaissement que l'on appelle pannus synovial.

2 Facteurs de risque

La physiopathologie est complexe de ce fait les facteurs de risques ne sont pas claires. or, quelque facteurs ont pu être mis en évidence on cite :

- le facteur saisonnier puisque le déclenchement d'une PR en hiver engendrerait de plus fortes destructions articulaires, tout comme un déficit en vitamine D ; les virus hivernaux auraient également une influence sur la citrullination des protéines.
- le temps froid et humide.
- les antigènes infectieux des bactéries comme les protéines de choc thermique de mycobactéries ou viraux comme parvovirus, rétrovirus exogènes, voire endogènes.
- les hormones endogènes car il y'a une prédominance féminine et un contrôle lors de la grossesse, les crises semblant, a contrario, favorisées en période post-partum.
- l'allaitement multiplie de cinq fois le risque de développer une PR.
- le tabagisme est un primordial facteur qui déclenche la PR.
- la génétique est primordiale car dans 30 et 60 % des cas de PR on note la présence des gènes HLADR1 et DR4
- l'immuno-sénescence touchant en grande partie les lymphocytes T .

Des données montrent que ce phénomène observé dans la PR est liée à HLA-DRB1*04.(3)

3 IMMUNOPHYSIOPATHOLOGIE

Le siège d'inflammation est la membrane synoviale. Une production excessive de liquide synovial au niveau de l'articulation est observée, générant son gonflement et une douleur, ayant pour origine une multiplication anormale des cellules entraînant un épaissement de la membrane synoviale (le pannus synovial). (4) La chronicité de l'inflammation se répercute sur tous les constituants de l'articulation .

Des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T sont liées à la PR.

L'évolution de la synovite rhumatoïde est caractérisée par plusieurs phases :

L'initiation, puis le recrutement des cellules et l'inflammation et la prolifération des cellules de la synoviale, ensuite la destruction de l'articulation et enfin la réparation.

En réalité ces différentes phases sont intriquées.

3.1 phases d'évolution de la synovite rhumatoïde :

Phase d'initiation

L'événement initial de la PR est une inflammation non spécifique en réponse à un stimulus non identifié jusqu'à présent , avec accumulation cellulaire locale monocytes/macrophages producteurs des cytokines pro-inflammatoires c'est le cas de l'interleukine 1 (IL-1), et le Tumor Necrosis Factor (TNF) α et l'Interleukine-6.

Des auto-antigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) peuvent être également incriminés, comme des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus.(5)

Phase de recrutement et inflammation

Ce processus est déclenché par les macrophages. Ces derniers recrutent des lymphocytes T et des polynucléaires sanguins, à cause de l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation du $TNF\alpha$, de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Les lymphocytes T interagissent in situ avec les macrophages par présentation des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).(5)

Angiogenèse, pannus

L'atteinte microvasculaire et de l'infiltrat périvasculaire par les cellules myéloïdes, puis des lymphocytes entraîne des lésions observées initialement. L'atteinte des vaisseaux, inclut des microthromboses et une néo-vascularisation. Une hyperplasie des cellules synoviales est également observée. Le "pannus", recouvre le cartilage articulaire et produit des enzymes, à l'origine de destruction du cartilage et de l'os.(5)

Phase de réparation

La phase de réparation est responsable de la fibrose articulaire, contemporaine de celle de destruction, mais ne la compense pas. Elle incrimine des facteurs de croissance et le $TGF\beta$ (5)

3.2 les composants de l'immunité innée

Les récepteurs (Toll-like récepteurs (TLR))

Les TLR sont des récepteurs transmembranaires qui ont tous dans leur domaine extra-membranaire une région riche en Leucine. Leur domaine intracytoplasmique est commun avec celui du récepteur à l'interleukine-1 et constitue la famille des TIR pour Toll/IL-1 Receptor homology. Tous ces récepteurs, Toll-like récepteurs, IL-1 et IL-18 peuvent activer la réponse

primaire de différenciation myéloïde 88(MYD88), kinase et induire ainsi le signal de transduction. ;;;;

Le CD14 en association avec TLR4 reconnaît le (lipopolysaccharide) des bacilles Gram négatifs, alors que le TLR2 reconnaît les lipoprotéines et les peptidoglycanes, des Gram positifs. Le TLR9 reconnaît des motifs répétitifs contenant des guanines et des cytosines non ou peu méthylées, ce qui est spécifique aux bactéries. Tous recrutent MYD88 et activent NF- κ B, mais les molécules de transduction du signal peuvent varier.

Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle principal dans l'immunité innée. Or ces cellules ont une plasticité qui dépend de l'environnement. En effet selon le stimulus reçu elles développeront un phénotype plus ou moins mature :

- à l'état immatures, et sont guidés par les chémokines ces cellules circulent dans l'organisme et capturent l'antigène d'une manière efficace par phagocytose et macro-pinocytose ou l'endocytose. Ainsi la capacité de présentation .

- les lymphocytes T matures sont stimulés par les (lipopolysaccharide) ou bien ou encore les cytokines, elles expriment les molécules de co-stimulation, qui sont les antigènes B7-1 et 2, ou CD80 et 86 , le CD40 et les antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elles sont efficaces pour stimuler les LTCD4+ par les antigènes de classe II, les LT CD8+ par les antigènes de classe I et aussi les lymphocytes NKT ayant les propriétés T et NK pour ces dernières cellules, la présentation se fait par le CD1 .(6)

La plasticité à l'origine des dialogues cellulaires à l'origine des liens entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Cette plasticité dépend étroitement des antigènes et des cytokines.

Les macrophages

Après s'être liés aux microorganismes, ils les phagocytent et produisent des cytokines, parmi lesquelles l'IL-1, le TNF alpha, le GM-CSF, l'IL-12, l'IL-15 et l'IL-18 et de nombreuses chémokines. Ce sont de moins bonnes cellules présentatrices que les cellules dendritiques, mais peuvent activer les lymphocytes T.(6)

Les cellules NK

Les NK, natural killer, sont les cellules de l'immunité innée qui luttent contre les virus et qui représentent 5 à 15 % des lymphocytes circulants. C'est une population qui n'est pas dépendante des lymphocytes T. Les NK expriment le CD16, et le CD56, l'adhésion est assurée par les intégrines. Ils sont activés par de nombreuses cytokines comme l'IL-12, IL-15 et l'IL-18 et lysent les cellules grâce à la perforine, les granzymes A et B ainsi que l'induction d'apoptose. Des récepteurs aux antigènes de classe II leur transmettent un signal négatif d'inhibition de lyse. Ce sont les KIR, killing inhibitory receptor, dont l'activation ou non est à l'origine de la lyse cellulaire et le relargage des cytokines produites par les NK.

Récemment il a été démontré que les NK ont la capacité de communiquer avec les cellules dendritiques. Ces deux mécanismes participent à l'induction et/ou la régulation de l'auto-immunité.(6).

Lymphocytes T

les lymphocytes T cd appartiennent à l'immunité innée. Ils ont une place importante dans la régulation de la réponse inflammatoire et immunitaire En effet, les cytokines qu'ils produisent participent à la régulation des lymphocytes Tab.

Les polynucléaires neutrophiles

Les neutrophiles sont majeurs dans l'arthrite rhumatoïde. Ils possèdent des récepteurs communs avec les récepteurs macrophagiques, le récepteur au Fc par exemple et d'autres récepteurs sensibles aux produits microbiens comme le récepteur FMLP (le N-formyl-méthionyl-leucyl-phenylalanine). Ils ont un rôle dans la phagocytose des microorganismes grâce aux granules qu'ils libèrent, aux dérivés de l'oxyde nitrique et par les cytokines et chimiokines qu'ils produisent.(7)

Les cytokines

Les cytokines stimulent les cellules de l'immunité innée et inhibent ou amplifient les réactions inflammatoires et l'immunité adaptative. On doit différencier entre les cytokines de l'inflammation qui sont l'IL -1, le TNF α , l'IL-6 et les interférons (IFN) a et b, et d'autre part les cytokines régulant les fonctions effectrices comme l'IFN γ , le TGF β , transforming growth factor b, l'IL -4, l'IL -5, l'IL -10, l'IL -12, l'IL -15 et l'IL -18). Les interactions entre le système inné et le système adaptatif passent par certaines de ces cytokines. Les IFN α et b produits en grande quantité par certaines sous-populations dendritiques et libérés dans le sang activent certains TCD4 naïfs qui vont alors produire de l'IFN γ et de l'IL -10 .. L'IL-12 qui est produite par les macrophages ou les cellules dendritiques lors des contacts bactériens, induit la production d'IFN γ par les lymphocytes T et NK, leur croissance et la cytotoxicité des

TCD8+ et des NK, participant ainsi à la régulation de l'immunité adaptative . L'IL-12 peut aggraver certaines maladies auto-immunes dépendantes des TH1, mais en favorisant la production d'IL-10 elle participe aussi aux mécanismes anti-inflammatoires. L'IL-4 et l'IL-10 qui ont des activités anti-inflammatoires bien connues en favorisant les lymphocytes TH2 (T helper de type 2), diminuent la libération des cytokines pro-inflammatoires par les cellules dendritiques et les macrophages. L'IL-15 produite par les macrophages infectés induit la production d'IFN γ , l'activité des NK, et stimule la production de TNF α par les lymphocytes T.

L'IL-18 secrétée par les cellules dendritiques et les macrophages stimule la production d'IFN γ par les NK, ce qui en synergie avec l'IL-12 et l'IL-15 favorise les lymphocytes TH1 (T helper de type 1), producteur d'IL-2, d'IFN γ notamment. L'IL-18 induit la libération d'IL-1, cytokine à laquelle elle est apparentée, et de TNF α mais peut stimuler l'action des lymphocytes TH2, donc anti-inflammatoires, en coopération avec l'IL-2.(8)

3.3 Implication de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde

Trois aspects de la recherche en immunologie permettent de positionner le rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite : les infections bactériennes dans la synoviale, l'histologie des arthrites débutantes et enfin le rôle direct des cellules de l'immunité innée dans la polyarthrite.

Dans les arthrites chroniques non infectieuses les germes sont incriminés dans le mécanisme général mais sans preuve irréfutable.

Nombreuses études ont mis en évidence la présence de bactéries dans la synoviale de patients ayant la polyarthrite rhumatoïde .

Il s'agit souvent d'ADN, ARN ou de peptidoglycane. Cependant ce type de composant a également été mis en évidence chez des sujets a priori sains.

certain auteurs évoquent que ces peptidoglycane pourraient avoir été transportés dans la synoviale .

D'autant qu'il existe de macrophages ayant un tropisme pour la synoviale .L'hypothèse d'un antigène bactérien ayant un mimétisme moléculaire avec des composants synoviaux a toujours sa place, et peut dire que certains patients avec un certain terrain génétique pourraient développer un rhumatisme chronique.

Plus récemment, l'ADN bactérien a directement été incriminé à travers les séquences immunostimulantes qu'il contient. C'est un hexanucléotide avec une répétition de cytosine et guanine non méthylés, contenu en proportion importante dans l'ADN des procaryotes, encore appelés CPG. Or parmi les TLR, le TLR 9 reconnaît les îlots CPG bactériens, et provoque une stimulation des macrophages, des cellules dendritiques et lymphocytes B . Il existe deux types différents d'oligodésoxynucléotides (ODN) qui ont des effets opposés selon les cellules qu'ils activent ,ils induisent une maturation des cellules dendritiques, et produisent des cytokines inflammatoires, et peuvent orienter la réponse T vers une réponse cellulaire et inflammatoire de type TH1.(9)

L'injection d'ODN dans l'articulation de souris induit une arthrite aiguë fugace, avec afflux de macrophages, avec production d'IL-1 et de TNF α . L'injection sous-cutanée de CPG entraîne l'aggravation de l'arthrite au collagène car orientent la réponse T vers une réponse TH1 .Néanmoins les effets des ODN peuvent parfois être opposés ils sont utilisés à visée thérapeutique comme adjuvant de la vaccination anti-tumorale, et la prévention de diabète et l'encéphalomyélite.

Il n'est pas évident de conclure qu'ils soient la cause des arthrites chroniques, mais fortement possible d'obtenir des cellules dendritiques en état

de maturation intermédiaire, donc potentiellement tolérogènes, avec ces séquences (résultats personnels) et que tout récemment il a pu être démontré chez la souris que les CPG induisaient des cellules dendritiques permettant d'obtenir des lymphocytes T régulateurs. Leur action in vivo n'est probablement pas seulement celle d'adjuvant mais peut-être participent-ils directement à la tolérance périphérique en stimulant de manière intermédiaire les cellules dendritiques.(9)

Rôle des acteurs de l'immunité innée

3.3.1.1 Le rôle des cytokines

plusieurs cytokines sont incriminées dans la destruction articulaire parmi lesquelles et en tout premier plan le TNF α et l'IL-1 .

Mais on peut citer :

- l'IL-12 est produite par les macrophages et les cellules dendritiques et active la production d'interféron gamma par les lymphocytes T et les natural killer
- l'IL-18 est produite par les macrophages synoviaux, participe avec l'IL-12 et l'IL-15 à l'activation des T et des NK et leur production d'interféron, et stimule les macrophages produisant alors du TNF α et de l'IL-1.
- l'IL-15 produite par les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes synoviaux, qui active les lymphocytes T . Il existe des inhibiteurs physiologiques de cytokines soulignant l'importance des mécanismes de régulation endogènes. La production importante d'IL-1RA dans le liquide articulaire de polyarthrite rhumatoïde est un de ces mécanismes de régulation il faut noter que les animaux déficients pour le gène de l'IL-1Ra développent des arthrites évoquant celle de la PR . Par ailleurs, les taux sériques d'IL-12 est corrélés à l'activité de la polyarthrite évaluée sur les articulations

douloureuses, l'index de synovite et la CRP . ceci suggère le rôle clé de cette cytokine produite dans la synoviale de PR par les cellules dendritiques et les macrophages .

L'IL-15 produites par ces deux types cellulaires mais aussi par les fibroblastes synoviaux de PR et les cellules endothéliales. Mais cette cytokine, proche de l'IL-2, est dite chémoattractive pour les lymphocytes T, active la production de TNF α par les lymphocytes T et les macrophages, et recrute les T naïfs et mémoires . Les agents infectieux sont des facteurs de production classique d'IL-15, cette cytokine est un lien de l'immunité innée vers l'immunité adaptative.

L'IL-18, cytokine proche de l'IL-1, favorise la production d'IFN γ par les lymphocytes T, et celle de TNF α par les macrophages .

Le rôle de l'IL-18 endogène est montré par le fait que les souris rendues déficientes en IL-18 développent une arthrite expérimentale au collagène (AEC) moins sévère et retardée que les animaux sauvages. ainsi, neutraliser l'il-18 par un anticorps ou une protéine de fusion, peut traiter l'AEC et le modèle d'arthrite induit par la paroi du streptocoque. récemment, une équipe britannique a démontré que l'il-18 active polynucléaires neutrophiles en secretant le leucotriène (LTB₄) (10).

3.3.1.2 Le rôle du complément

l'activation du complément est impliquée directement dans la physiopathologie de la PR, sur la base des expériences dans le modèle de l'AEC par exemple .

Les animaux déficients en C5 développent une AEC beaucoup moins sévère . Des traitements anti-C5 ou par CR1 ont eu un succès dans ce modèle. la

voie alternative d'activation du complément est activé prioritairement dans la polyarthrite rhumatoïde cela est démontré par les résultats chez l'homme.

On a démontré une baisse des protéines régulant le niveau de complément dans la synoviale rhumatoïde comme la vitronectine, la clusterine et la protectine. La CRP participe à toute réaction anti-inflammatoire en activant les macrophages qui digèrent les cellules apoptotiques. Couplée à ces cellules opsonisées la voie classique du complément est activé par la CRP. Chez l'homme la voie alterne, ou voie des lectines, est liée à des infections à répétition et aussi liée à la polyarthrite rhumatoïde. Un déficit partiel en mannosebinding lectin serait associé chez les polyarthrites récentes à la synovite et la destruction radiologique.(11)

3.3.1.3 Le rôle des polynucléaires neutrophiles

Ils ont un rôle principal dans l'inflammation et de la destruction articulaire. Quand ils sont activés par les différents récepteurs qui possèdent comme le N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP), les neutrophiles produisent des métabolites de l'oxygène grâce à la NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase) et libèrent le contenu de leurs granules parmi lesquelles les métallo-protéinases qui provoquent une destruction cellulaire, la libération de chémokines, et par là même d'un afflux de polynucléaires. La phospholipase D, PLD, est une des enzymes activées par le FMLP, et les niveaux de régulation semblent fins au point qu'on n'a pas trouvé de différences entre les neutrophiles de PR, et d'autres patients souffrant d'arthrose.(12)

3.3.1.4 Le rôle des NK

La complexité de leur étude est due au fait qu'ils perdent leurs marqueurs lors de l'activation et qu'ils partagent leurs marqueurs fonctionnels (comme les granzymes et la perforine, enzymes de la cytotoxicité) avec les lymphocytes T. Leur présence a toutefois été détectée dans la synoviale rhumatoïde. Ainsi du granzyme A est mis en évidence dans les polyarthrites récentes, par rapport à la synoviale d'arthrose ou aux PR plus évoluées, ce marquage étant corrélés à l'inflammation sérique. Parallèlement des taux élevés de granzymes A et B sont observés chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, par opposition aux patients souffrant d'arthrose ou d'arthrite réactionnelle. (13)

3.3.1.5 Le rôle des lymphocytes T

On a mis en évidence leur réaction vis-à-vis des protéines de choc thermique ou HSP. Les HSP sont des protéines qui ont un rôle protecteur dans la réponse anti-bactérienne, l'inflammation, ou tout autre stress cellulaire. Il existe des réactions croisées contre les HSP bactérienne et humaine. Parmi les nombreuses observations, retenons celle concernant la HSP 60 : provenant d'une mycobactérie, elle provoque une stimulation des T et la production de cytokines TH1 comme l'IFN γ . Or l'HSP60 humaine active le TH2 avec production d'IL-4. (14)

L'activation de l'immunité innée.

Les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes interviennent dans l'activation de la réponse innée, qui est non spécifique en réaction à un élément étranger. La membrane synoviale attire ces différentes cellules via des chimiokines (MCP-1, MIP-1, RANTES, IL8). Des agents infectieux, ont été impliqués dans le déclenchement de la PR par activation de l'immunité innée. Ces facteurs induisent un processus de réponse immunitaire innée par stimulation des récepteurs Toll-like (TLR) qui

reconnaissent des molécules exprimées par des micro-organismes. Des dérivés bactériens pourraient déclencher une réaction inflammatoire et faciliter la chronicité de l'inflammation en stimulant d'une manière récurrente l'immunité innée, laquelle déclenche la libération en cascade de nombreuses cytokines pro-inflammatoires.

Dans la PR, il y'a un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL15, IL17, IL18...) et les cytokines anti-inflammatoires. Les monocytes, les lymphocytes T activés, les macrophages et les synoviocytes sont des producteurs de ces cytokines. L'IL1 β , le TNF α et l'IL6 sont des cytokines importantes de l'inflammation articulaire. Ils contrôlent la production de plusieurs autres cytokines tels que les facteurs de croissance et les chimiokines, et les molécules d'adhésion impliquées dans la réaction inflammatoire en favorisant l'angiogénèse et le recrutement des cellules dans la synoviale. Les cellules de l'endothélium activés par TNF α , l'IL1 ou de l'IL18 expriment les molécules d'adhésion. La diapédèse de ces cellules à travers la membrane synoviale est accomplie grâce à l'interaction de cellules circulantes avec les cellules endothéliales. Les cellules circulantes migrent dans la synoviale avec l'expression dans leur surface des récepteurs aux chimiokines. L'IL6 est une cytokine qui a la fois des propriétés pro et anti-inflammatoires, en induisant d'une part, des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et en pouvant dans certaines conditions, inhiber la production de l'IL1, du TNF α et des chimiokines. Ses effets sont complexes. Le rôle principal des cytokines pro-inflammatoires et surtout du TNF α de l'IL6 et de l'IL1 β dans le mécanisme physiopathologique de la PR a été démontré par l'utilisation des thérapeutiques neutralisantes. Leur neutralisation permet d'une part, de freiner la réaction inflammatoire articulaire et d'autre part, de contrôler la destruction

ostéo-articulaire de la PR, confirmant le rôle de ces cytokines d'une manière directe et/ou indirecte, à la fois, dans l'inflammation et la destruction ostéo-cartilagineuse de la maladie (15,16 ,17, 18, 19)

L'activation de l'immunité acquise

Les lymphocytes B et T et les cellules présentant l'antigène sont des facteurs cellulaires primordiaux de l'immunité acquise.

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques peuvent présenter un antigène aux lymphocytes T. Les cellules présentant l'antigène expriment à la surface de leur membrane, des molécules HLA de classe II, qui sont primordiales au déclenchement d'une réponse immunitaire et à l'activation des lymphocytes T. La PR est liée aux allèles HLA de classe II, DRB1*0401, 0404, 0101. Les molécules HLA qui sont codées par ces allèles, sont caractérisées par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA) situés entre la position 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond é aux sites impliqués dans la reconnaissance des antigènes. L' épitope partagé est le nom par lequel on appel cette séquence commune , cette séquence est au cœur de la réaction auto-immune, médiée par les lymphocytes T. Les allèles HLA DRB1*04 sont également associés à la sévérité articulaire de la maladie (20).

3.3.1.6 Role des Les lymphocytes B :

Les lymphocytes B interviennent dans la pathologie de la PR à différents niveaux par la présentation antigénique et activation des lymphocytes T, production d'auto-anticorps, production de cytokines. Ils présentent des antigènes aux lymphocytes TCD4+ via molécules HLA de classe II ou d' immunoglobulines qui s'expriment dans leur membrane. Ils produisent des cytokines surtout le TNF α ou l'IL10. Et également ils produisent des auto-anticorps tels que les facteurs rhumatoïdes ou les anticorps anti-protéines

citrullinés. La production d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde) est induite par la liaison entre les TLR et de l'ADN bactérien. Le rôle physiopathologique des peptides citrullinés dans la PR est de plus démontré. (21)

3.3.1.7 rôle des Les lymphocytes T :

les lymphocytes Th1 sont présent en abondance dans la synovite rhumatoïde. Ces lymphocytes sont à l'origine dans la PR d'une réponse immunitaire « de type Th1 » se traduit par une grande production d'interféron gamma, d'IL2 ou d'IL17. Ces lymphocytes T sont auxiliaires mémoires car expriment des marqueurs CD4 et CD45RO. Et sont activés à nouveau par les cellules présentatrices d'antigènes, par engagement des molécules TCR et HLA-DR, mais nécessitent un deuxième signal pour une activation complète. Ce signal en question est appelé signal d'eco-stimulation et implique des molécules telles que CD80/86 et CD28. L'activation lymphocytaire T est sous contrôle des lymphocytes T régulateurs (T reg CD4+ et CD25+) qui inhibe l'expansion clonale des lymphocytes T CD4. La molécule CTLA4 est exprimée par les Treg 1, après l'activation lymphocytaire et interagit avec les CD80/CD86 pour lesquelles elle a plus d'affinité que CD28, cela peut freiner la voie de costimulation CD80/86-CD28 et donc inhiber l'activation lymphocytaire.(22)

3.4 Rôle des cellules de l'articulation

Le rôle des synoviocytes :

C'est le principal composant cellulaire de la couche bordante de la synoviale et sont soit de type macrophagique, soit des synoviocytes fibroblastiques. Les macrophages synoviaux activés seraient les principaux acteurs de la réaction inflammatoire locale en produisant d'une part des médiateurs primaires, tels que les prostaglandines, les leucotriènes, les enzymes et les radicaux libres et des

médiateurs secondaires composés par les cytokines pro-inflammatoires. Les synoviocytes fibroblastiques ont eux une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects aux cellules cancéreuses. La prolifération anormale des synoviocytes de PR pourrait s'exprimer comme pour les tumeurs par un défaut d'apoptose qui résulte d'une surexpression de facteurs anti-apoptotiques. Il y a une augmentation de plusieurs proto-oncogènes comme dans le cas des tumeurs. Une mutation de la protéine p53 observée dans certaines tumeurs est également retrouvée dans les synoviocytes de PR et contribue au prolongement de la durée de vie de ces cellules.(23)

Role des chondrocytes :

Ils sont activés par des cytokines pro-inflammatoires et leur activation est à l'origine de la production de médiateurs tels que les enzymes protéolytiques responsables de la chondrolyse.

Les ostéoclastes contribuent dans le développement d'érosions osseuses et de la destruction articulaire. La cytokine RANK-ligand est impliquée dans résorption osseuse sous-chondrale de l'articulation rhumatoïde. Elle est exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique mais également des cellules endothéliales, des lymphocytes activés ou de cellules mésenchymateuses. La production de RANK L est régulée par des cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL17(24)

3.5 Rôle des voies intra-cellulaires de signalisation

Quand un ligand se fixe dans un récepteur membranaire, il va être à l'origine de modification de sa conformation cela abouti à la phosphorylation du récepteur ou d'un enzyme associé à ce récepteur.

La phosphorylation active en cascade d'autres enzymes, les protéines kinases qui activent à leur tour, les facteurs de transcription. Ceux-ci vont réguler la synthèse des protéines par action sur le promoteur des gènes. Il faut préciser que les voies de signalisation majeures impliquées dans l'inflammation sont MAP-kinase, la voie NFκB, la voie de la phospho-inositide PI-3 kinase et la voie JAK/STAT. Ces voies de signalisation peuvent contrôler la synthèse de protéines qui participent à l'inflammation et la destruction articulaire. Elles peuvent conditionner l'activation des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires, des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines, de l'angiogénèse, du recrutement cellulaire (molécules d'adhésion, chimiokines) ou des métalloprotéinases. Les anomalies sur ces voies de signalisation ne sont pas actuellement bien identifiées dans la PR.

Il faut préciser la mise en place de la réponse immune dont Les points clés comme suit :

- la synovite est induite par l'accumulation leucocytaire dans le compartiment synovial ;
- cette accumulation leucocytaire est le reflet d'une migration plutôt que d'une prolifération locale ;
- les lymphocytes B sont moins nombreux que les lymphocytes T et sont surtout localisés dans des zones de contact étroit T-B ;
- l'accumulation leucocytaire associée aux modifications du micro-environnement cytokinique aboutit à la réorganisation de l'architecture synoviale ainsi qu'à l'activation locale des synoviocytes et fibroblastes. La migration cellulaire vers la synoviale est possible par une activation endothéliale des microvaisseaux. On trouve une augmentation d'expression des chimiokines et d'intégrine, sélectine et autres membres de la superfamille des immunoglobulines. Cela

s'associe à une neo-angiogenèse favorisée par les conditions locales d'hypoxie et les modifications cytokiniques.

On ne retrouve pas de lymphocytes B dans le panus synovial bien que les anti-CCP et le RF sont des marqueurs précoces de la PR. Les lymphocytes B s'organisent en organes folliculaires tertiaires sous l'influence de prolifération-inducing ligand ou le B lymphocyte stimulator. Or, on note une forte concentration de plasmocytes dans la synoviale et l'os juxta-articulaire. Ceci est en accord avec la découverte de lymphocytes T autoréactifs vis-à-vis de protéines du soi citrullinées. Ces cellules T sont présentes au sein de structures lymphoïdes germinales. Ce qui suggère un possible phénomène local d'hypermutation somatique spécifique vis-à-vis de ces antigènes. La réponse immunitaire T locale revêt deux signatures cytokiniques majeures : une réponse Th1 productrice d'IL1, IL12, IL6 et TNF α et une réponse Th17 productrice d'IL17A, IL17F, IL21, IL22 et TNF α . (25)

3.5.1.1 Action centrale du TNF α

Les TNF alpha ont un rôle primordial dans la polyarthrite rhumatoïde. La production de TNF α lors de la PR, peut provenir d'un effet direct des anticorps anti-CCP. Les anti-CCP stimulent la production de TNF α par les macrophages par le biais de leur récepteur Fc γ RIIIa. Ces mêmes macrophages pourront aussi être stimulés via leur toll like receptor (TLR) et nod like receptor (NLR), via le TLR4. Ce dernier peut être fixé par le fibrinogène mais aussi avec une affinité élevée par le fibrinogène citrulliné. Le TNF α est un puissant inducteur de la synthèse d'IL1 par les macrophages. Il agit aussi sur les ostéoblastes via la voie de signalisation intracellulaire NF κ B (receptor activator of nuclear κ B), entraînant une augmentation d'expression d'ICAM-1 et d'IL6. La surexpression

d'ICAM-1 permet une interaction directe entre lymphocyte T et ostéoblaste qui augmente la synthèse d'IL6 (cytokine pro-inflammatoire responsable d'une part non négligeable des symptômes systémiques de la PR). Le TNF α renforce aussi la synthèse par les synoviocytes des facteurs de croissance impliqués dans la neoangiogenèse. Enfin le TNF α , conjointement à d'autres cytokines pro-inflammatoires, a un rôle dans la destruction articulaire par augmentation de la synthèse de métalloprotéases et du ligand de RANK (RANKL).(25)

3.5.1.2 Action émergente de l'IL17

IL17A et IL17F agissent sur les récepteurs des synoviocytes par les voies de signalisation MAPK et NF κ B et induire : l'activation, prolifération invasive, résistance à l'apoptose, sécrétion de métalloprotéases, d'IL6 et IL8. L'IL17 augmente de synthèse des collagénases MMP-1, MMP-2, MMP-9 et MMP-13 accélérant ainsi le turn-over de la matrice extracellulaire et détruisant le cartilage articulaire.(25)

Physiopathologie articulaire et osseuse

Atteinte de la synoviale

La synoviale physiologique se compose des synoviocytes de type fibroblast-like (SFL) dérivés de cellules souches mésenchymateuses. Dans la PR, ces SFL du revêtement articulaire ont un certain phénotype particulier caractérisé par une grande prolifération qui ne dépend pas de l'ancrage avec et une perte de l'inhibition de prolifération lié au contact cellulaire et une grande expression de cytokines, chimiokines et métalloprotéases. Les SFL forment alors une couche cellulaire qui dépend étroitement de la cadherine-11. Cette hyperplasie est liée à une résistance acquise à l'apoptose avec une hausse des facteurs de croissance : basic fibroblast growth factor (bFGF), platelet derived growth factor (PDGF) et TGF β . Cette perte de continuité du revêtement synovial associée à la réduction de

synthèse des agents lubrifiants cause des dommages physiques sur le cartilage sous-jacent. Les synoviocytes activés sous l'action conjointe du TNF α , de l'IL1 et de l'IL17 synthétisent à leur tour TNF α , IL1 et IL6 créant une boucle d'amplification positive aboutissant à une production excessive d'enzymes de type matrice métalloprotéase (MMP), aggrecanase et cathepsine, qui dégradent la matrice cartilagineuse. Enfin, les SFL et favorisent la neoangiogenèse par synthèse de VEGF, bFGF, IL18 et de l'oncostatine M .(26)

Atteinte de la matrice cartilagineuse

Les chondrocytes eux-mêmes sont un acteur important dans leurs propres destruction. Sous l'action de l'IL1, les chondrocytes basculent vers un phénotype catabolique. Cet état auto-entretenu se caractérise par la synthèse d'ADAMTS (métalloprotéase à motif thrombospondine) et de MMP-3, MMP-1, MMP-14, MMP-13 et MMP-8. Ces mêmes chondrocytes produisent de l'IL1, IL17, IL18 et TNF α qui détruisent le cartilage par rétrocontrôle positif sur le catabolisme osseux. Précisons que , l'IL17A, l'IL1 et les espèces réactives du monoxyde d'azote ont un effet synergique pro-apoptogène sur les chondrocytes. La destruction des surfaces protéiques cartilagineuses se traduit par une détérioration des structures minérales sous-jacentes.(26)

3.5.1.3 atteinte de l'os

L'ostéoclastogenèse repose sur la triade :RANK, RANKL et ostéoprotégérine (OPG). Ainsi, l'interaction RANKL/RANK sur des macrophages qui sont attirés et sensibilisés par le M-CSF (macrophage colony stimulating factor) qui est à l'origine de leur fusion et la formation de l'ostéoclaste mature qui est une cellule géante multinucléée à potentiel ostéorésorptif immense .

L'interaction RANK/RANKL a un rôle majeure pour la formation d'ostéoclastes.

Les souris RANK^{-/-} manifestent une ostéopétrose par absence d'ostéoclastes mais possèdent un développement dendritique et monocytaire tout à fait normal. L'OPG est un inhibiteur soluble de la liaison RANKL/RANK qui diminue l'ostéoclastogénèse. Lors de la PR, on retrouve une expression de RANKL à la surface des synoviocytes fibroblast-like, des ostéoblastes et des lymphocytes T infiltrants l'os et l'articulation atteinte. Récemment, les travaux de Takeshita et al. ont montré que l'action de la sphingosine-1-phosphate (S1P) sur son récepteur S1P1 augmente l'expression de RANKL par les SFL et lymphocytes CD4⁺.

De même, S1P augmente l'expression de RANKL induite par le TNF α . La même équipe avait précédemment montré une augmentation d'expression du S1P1 par les SFL et les cellules CD4⁺ des patients atteints de PR ainsi qu'une action pro-proliférante du S1P sur les SFL. RANKL et RANK sont des membres des superfamilles du TNF et des TNF récepteurs. Il n'est dès lors pas surprenant que le TNF α puisse interagir directement ou indirectement sur l'ostéoclastogénèse. Il peut en effet induire la formation d'ostéoclastes par fixation au TNF récepteur p55, ou l'inhiber par fixation au TNF récepteur p75. Par ailleurs, il induit la synthèse de RANKL par les ostéoblastes. L'IL1 augmente la formation d'ostéoclastes par une action stimulant la synthèse de M-CSF par les cellules stromales osseuses. Cet effet de l'IL1 est à l'état physiologique inhibé par les œstrogènes.

Certaines thérapies actuelles de la PR cherchent à cibler et diminuer cette action délétère des ostéoclastes. C'est le cas de l'arctigenin, qui inhibe la différenciation en ostéoclaste induite par RANKL et qui pourrait s'avérer une piste de traitement des atteintes osseuses de la PR.

Finalement, le FTY720 (fngolimod, agent immunomodulateur) provoque l'internalisation du récepteur S1P1 ce qui est utile dans la lutte contre la destruction des os.(27)

Le conflit immunologique qui précède la PR clinique

la présence d'auto-anticorps plusieurs années avant l'apparition des premières arthrites est suggéré par l'existence d'une phase préclinique de la PR.

On a évoqué il y a deux décennies en raison de la positivité du facteur rhumatoïde (FR) retrouvée chez un tiers de sujets finlandais ayant développé plutard une PR , alors que la prévalence du FR était de 1,1 % chez les femmes et 0,5 % chez les hommes dans la même population à priopri saine.

Ensuite, détection, avant le début de la PR, d'anticorps anti-kératine et d'anticorps anti-périnucléaires ajoute un argument de plus.

Les études sérologiques précliniques ont pris tout leur sensavec la mise en évidence de la spécificité et du rôle physiopathologique des ACPA dans la PR. Rantapää-Dahlqvist et al. ont comparé les sérums de 83 patients atteints de PR, qui avaient été donneurs de sang. On effectué des test sérologique sur les sérums « pré-PR » de ces patients ainsi que sur des sérums de sujets non-malades issus d'une même cohorte suédoise, appariés sur le sexe et l'âge, et sur des sérums de patients ayant une PR de moins de 3 ans .Ce travail a révélé que environ 34% des 83 patients anciens donneurs de sang étaient porteurs d' anti-CCP avant le début de la PR, contre 1,8 % des témoins sains (sans arthrite) et 70 % des témoins ayant une PR récentes . La présence d'anti-CCP précédait d'environ 10 ans l'éclosion de la PR chez un patient, et le taux moyen d'anticorps s'élevait d'une manière progressive avec le temps jusqu'au moment des premières arthrites. (28)

Le conflit dysimmunitaire prend-il naissance dans la synoviale ?

La PR s'exprime en grande partie dans l'articulation. Le conflit immunologique se situe au sein du tissu synovial lorsque la maladie est active. L'équipe de Guy Serre a ainsi retrouvé dans la synoviale rhumatoïde des protéines citrullinées. Ces auteurs ont montré que les cibles synoviales majeures des ACPA sont des isoformes citrullinées des chaînes α et β de la fibrine, et que la production d'ACPA est en grande partie assurée par des plasmocytes gâtés dans la membrane synoviale, le ratio d'ACPA étant jusqu'à 7 fois plus élevé dans la synoviale que dans le sérum des malades.

La production à l'intérieur de synoviale d'ACPA semble spécifique de la PR, et pas la citrullination de protéines synoviales, car des peptides citrullinés ont été mis en évidence dans la membrane synoviale au cours d'autres rhumatismes inflammatoires et même dans l'arthrose ..(28)

Quels sont les sites possibles d'initiation du conflit immunitaire ?

3.5.1.4 la cavité buccale

la cavité buccale est impliquée dans la physiopathologie de la PR car on a démontré l'existence de lien épidémiologique entre les parodontopathies et la PR, puis du fait des propriétés particulières du germe responsable de ces pathologies(29). Il a été montré, il y'a deux décennies, que les parodontites sont deux fois plus fréquentes et deux fois plus graves chez les patients atteints de PR que dans le reste de population, et qu'elles provoquent deux fois plus d'édentation. *P. gingivalis* est une bactérie gram négatif anaérobie strict qui se niche au sein de la plaque dentaire et qui possède une peptidyl arginine déiminase (PAD), l'enzyme provoquant l'hydrolyse de l'arginine en citrulline. Il a été montré que la PAD de *P. gingivalis* est capable de citrulliner des protéines du parodonte humain. Une infection chronique par *P. gingivalis* est susceptible

de s'accompagner de la citrullination de protéines du parodonte, et peut donc conduire à une immunisation anti-citrulline chez des sujets génétiquement déterminés, (porteurs des groupes HLA DR4 ou DR1, associés au risque de développement de la PR). On réalise son rôle potentiel au cours de la PR ACPA+. *P. gingivalis* possède une énéolase, et il a été montré que les anticorps anti- α -énéolase citrullinée, observés chez les patients atteints de PR, peuvent réagir de façon croisée avec l'énéolase des bactéries. Il se peut que l'immunisation vis-à-vis de l'énéolase bactérienne conduise à l'apparition de l'auto-anticorps (ACPA). (28)

3.5.1.5 Le poumon

On doit souligner que le poumon constitue un candidat fortement pertinent comme site potentiel d'initiation de la PR, et qui participe à l'entretien de l'activité de la maladie. Le tabac est le mieux documenté parmi les facteurs de risques. Dans plusieurs études cas-témoins, il a été démontré que le tabagisme (présent ou passé) accroît considérablement le risque de développer une PR. Ce risque est significatif pour une dose cumulée de dix paquets-année, augmente avec l'intensité du tabagisme et se prolonge longtemps après l'arrêt de celui-ci. Cet excès de risque n'a été retrouvé que pour la Pravec FR et/ou anti-CCP. Ainsi, dans des cohortes de PR du nord de l'Europe et dans une étude française, on a montré une interaction gène-environnement entre l'épitope partagé et le tabagisme pour les PR avec ACPA+, et non chez les PR ACPA-. L'hypothèse physiopathologique proposée est donc la suivante :

- le tabac peut activer l'expression des PADs dans des cellules bronchio-alvéolaires, et induire la citrullination d'auto-antigènes au niveau de l'épithélium respiratoire

– la réponse auto-immune à ces protéines citrullinées provoque la production d'ACPA, chez les sujets porteurs de l'épitope partagé ;

– le conflit dysimmunitaire favorise le développement plus tard d'une PR.

Or, cette interaction n'a pas été retrouvée dans d'autres populations, comme celle nord-américaines. Enfin, ces cohortes nord-américaines ne retrouvent pas l'interaction gène-environnement entre tabagisme et présence de l'épitope partagé. Chez les français dans la cohorte ESPOIR, il n'a pas été retrouvé d'association entre le tabagisme et le statut ACPA+, quelle que soit l'intensité du tabagisme .(28)

3.5.1.6 L'intestin

il faut rappeler qu'une influence à ne pas négliger de la flore intestinale a été mise en évidence dans de multiples modèles animaux de polyarthrite . Grâce à l'utilisation de souris qui ont une flore digestive contrôlée (souris axénique ou « germ free » chez qui l'on réintroduit de manière sélective certains germes dans l'alimentation), on a montré que la flore intestinale a un rôle clé sur la différenciation du système immunitaire, avec des conséquences en matière de résistance aux pathogènes ou de susceptibilité à développer des maladies inflammatoires. La colonisation intestinale par *Bacteroides fragilis* provoque l'expression du facteur de transcription FoxP3 et les fonctions suppressives des T régulateurs. Les animaux colonisés par *B. fragilis* sont susceptibles aux entéro-pathogènes, mais possèdent une résistance à l'arthrite expérimentale. À l'inverse de cela , la colonisation digestive par des bactéries filamenteuses aboutit à une forte expression de lymphocyte Th17, ce qui rend les animaux naturellement résistants aux entéro-pathogènes, très sensibles aux arthrites expérimentales . Ainsi, une dysbiose intestinale (déséquilibre de la flore) pourrait accroître le risque de survenue et sur l'activité de la PR.(28)

Qu'est-ce qui caractérise la bascule vers la phase clinique de la PR ?

Les cohortes de patients atteints de PR pour lesquels des prélèvements sériques étaient disponibles longtemps avant l'apparition de la PR mettent en évidence, de façon concordante nombreux phénomènes caractéristiques du passage à la maladie clinique.

les ACPA apparaissent longtemps (une décennie) avant les premiers signes cliniques de la PR, avec de faibles titres d'anticorps observés à distance de la maladie. Le titre moyen d'ACPA s'élève dans les 4 années précédant le début de la PR, parallèlement le FR-IgM se positive fréquemment.

Le second phénomène est l'élargissement progressif du répertoire de peptides reconnus par les ACPA à mesure que l'on se rapproche de la maladie. A distance de la maladie, seuls un à deux peptides sont reconnaissables par les ACPA, comme on le voit chez les sujets non malades ACPA positifs, et parents au premier degré d'un patient PR.

Puis le répertoire s'élargit d'une manière progressive, à 3, 4 ou 5 cibles peptidiques. Les protéines citrullinées reconnues couramment sont l'énolase, la vimentine, le fibrinogène et des histones.

Le dernier élément qui peut marquer le passage à la forme clinique de la PR est l'augmentation, dans l'année précédant les arthrites, de la CRP, puis d'autres cytokines sériques, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, TNF- α , GM-CSF, sTNFRII. Tout cela a permis à Sokolove et al. d'élaborer un score d'imminence de la PR, qui combine la détection de différents biomarqueurs (anticorps anti-fibrinogène citrulliné, anti-énolase citrullinée, anti-vimentine citrullinée, taux sériques d'IL-12(p70), IL-1, IL-5, IL-7, LIF et TNF-), permettant de prédire le risque de PR clinique à 2 ans avec une sensibilité de 58,2 %, une spécificité de 87 %, une valeur pré-dictive positive de 70 % et négative de 80 %.(28)

Quel est le facteur déclenchant de la bascule articulaire ?

Il existe une progression lente vers la constitution d'une polyarthrite symptomatique. Mais, en pratique clinique, une importante tranche de patients sont capables de dater d'une manière très précise les premières synovites, et certains peuvent rattacher immédiatement ces premières arthrites, voire les poussées ultérieures, à des événements certains comme l'accouchement ou le stress ou encore infection ou traumatisme.(28)

4 PR A LA PHASE D'ETAT

4.1 Manifestations articulaires

La PR concerne toutes les articulations du corps hormis le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques qui ne sont jamais touchés. Précisons que les mains et les pieds sont les plus ciblées lors de la PR.

- **L'atteinte des mains** inaugurale dans 90% des cas. Il faut noter une mauvaise corrélation entre les déformations et la fonction de la main car certains malades ayant des mains peuvent conserver une fonction satisfaisante malgré des articulations déformées.

la déviation cubitale des doigts "en coup de vent", la déformation en "col de cygne" qui touche plus particulièrement l'index sont les déformations les plus classiques, ajoutons la déformation en boutonnière qui est fréquente chez environ les deux tiers des malades

Enfin, l'atteinte du pouce peut arriver à 60 pourcent des cas et prenant soit l'aspect du "pouce en Z" liée à l'arthrite métacarpo-phalangienne, soit l'aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne .(30)

- **L'atteinte des pieds** touche la majorité des patients. L'atteinte des métatarso-phalangiennes est souvent inaugurale entraînant progressivement un avant-pied plat puis rond avec subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens. Notons la fréquence élevée des arthrites sous-taliennes, mais plus tardives et caractérisées d'une grande douleur, et un gêne fonctionnel(30).

- **Les genoux** sont touchés dans plus de la moitié des cas avec une arthrite prédominante dans le compartiment fémoro-tibial externe. On observe parfois un kyste du creux poplité appelé « kyste de Baker » qui peut parfois se rompre et donner un tableau «pseudo-phlébitique» mais qui se complique rarement de compression veineuse.(30)

- **Les épaules** au début une synovite scapulo-humérale et le plus souvent on a décrit une bursite sous-deltaïdienne entraînant des lésions cartilagineuses et osseuses ainsi que des lésions de la coiffe des rotateurs .

- **Les coudes** avec une fréquence qui dépasse le tiers des cas .s'accompagnant d'une attitude antalgique en flexion et dans les cas extrêmes une destruction et une ankylose .

- **L'acrospondylite rhumatoïde** retrouvée dans 15% des cas. Il s'agit d'une localisation particulièrement grave du point de vue fonctionnel qui n'est pas accessible aux traitements généraux ou locaux.(30)

- **L'axiocranie cervicale** est intéressée dans plus d'un tiers des cas et surtout dans les polyarthrites graves , érosives et nodulaires. L'atteinte de la charnière cervico-occipitale est la plus rencontrée. Peut être une arthrite occipito-atloïdienne mais surtout atloïdo-axoïdienne qui se traduit par des douleurs cervicales hautes ou par une luxation atloïdo-axoïdienne secondaire à la destruction du ligament transverse. Cette lésion, elle est instable, peut

comprimer la moelle cervicale haute.(30)

- **Manifestations tendineuses:**

Au niveau de la main, on constate une ténosynovite des extenseurs des doigts, du cubital postérieur ou encore des fléchisseurs des doigts et intéressant le canal carpien.

Même mécanisme aux niveaux des pieds et des chevilles, ils touchent le plus souvent les péroniers latéraux, les jambiers postérieurs et antérieurs ainsi que les extenseurs des orteils. (30)

4.2 Manifestations extra-articulaires

Ces manifestations systémiques s'observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives (Facteur Rhumatoïde >3 fois le seuil) et ayant des anticorps antinucléaires. Les gènes HLA DRB1*0401 et 0404 sont souvent présents de manière homozygote chez les malades présentant des signes d'atteinte systémique(30).

5 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE PR DEBUTANTE

Le consensus international actuel a proposé d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante

(30) :

5.1 Première étape

Il s'agit de reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR. en reposant sur des arguments cliniques dont le plus

fiable est l'existence d'au moins deux articulations gonflées mais également un dérouillage matinal de plus de 30 minutes sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpo-phalangiennes (Squeeze Test) (31)

5.2 Deuxième étape

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

Arthrite infectieuse	<p>Une athrite septique à Gonocoque ou à tuberculose.</p> <p>Arthrite aseptique : Maladie d'Osler, ou Arthrite réactionnelle.</p> <p>Arthrite virale : Hépatite B et Cet Parvovirus B19</p> <p>L'Arthrite de Lyme</p>
Les autres rhumatismes inflammatoires	<p>Rhumatisme psoriasique.</p> <p>Spondylarthropathie à début périphérique</p> <p>Syndrome de Gougerot-Sjögren</p> <p>Rhumatisme des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).</p>
Les Affections générales	<p>Les Connectivites comme Polymyosite</p> <p>La Sclérodermie</p> <p>Lupus érythémateux déciminé</p> <p>La Sarcoïdose</p>
Rhumatisme métabolique	<p>La Goutte</p> <p>Chondrocalcinose</p>
Rhumatisme associé à une Hémopathie	<p>Pseudo polyarthrite rhizomélisque</p>

Tableau 1 : Diagnostic différentiel de la polyarthrite rhumatoïde

(30).

5.3 Troisième étape

Il faut rechercher des critères qui permettent de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice.

Ainsi que les principaux facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire au cours de la PR .

Cela permet d'adapter la prise en charge de la maladie en fonction de sa probable évolution. Les facteurs pronostics sont d'ordre clinique, biologique, radiologique et génétique.

Sur Plan Clinique	<ul style="list-style-type: none">• Début à un âge jeune• Atteinte poly-articulaire d'emblée• Durée d'évolution > 3mois• Importance du HAQ initial• Présence du départ des critères ACR 1987
Sur le Plan Biologique	<ul style="list-style-type: none">• Importance du syndrome inflammatoire• grande positivité du FR (> 3X valeur de positivité)• Présence des ACPA• Existence de CTX dans les urines
Sur le Plan Génétique	<ul style="list-style-type: none">• La mise en evidence des Antigènes HLA DRB1*04
Sur le Plan radiologique	<ul style="list-style-type: none">• Présence d'érosions précoces à l'échographie et particulièrement à l'IRM (Figures 33-b et 34-b)

Tableau 2 : Principaux facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire au cours de la PR

(30).

6 ETUDE CLINIQUE

6.1 PR à l'état initial

Modes de début

Dans 70 pourcent des cas il s'agit d'une ou polyarthrite distale ou une oligoarthrite avec un mode d'apparition progressif et qui interesse les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes (MTP) (notamment la 2ème ou la 3ème MTP) ou interphalangiennes proximales (IPP), parfois les avant-pieds. Les articulations concernées sont douloureuses, partiellement enraidies.

Les signes cliniques objectifs sont discrets au début. Ils sont plus bruyant le matin qu'en fin de soirée. Les articulations concernées sont un peu enflées, les doigts prennent un aspect en « fuseau » très évocateur. Il n'y jamais d'atteintes des interphalangiennes distales (IPD).

Dans 20 % des cas environ, la PR peut commencer autant qu'une polyarthrite aiguë fébrile avec une nette altération de l'état général, évoquant volontiers un état infectieux.(32)

Evolution

La PR une fois installée évolue d'une façon progressive dans sa forme classique vers l'extension des lésions articulaires et donc l'aggravation. Cette extension se fait à cause de poussées d'évolution, qui sont entrecoupés de périodes accalmies relatives, voire de rémissions relativement vraies.

Le déclenchement des poussées reste encore flou et mal compris. Il peut s'agir de traumatisme, d'infections ou bien de conflits psychologiques .

Le handicap fonctionnel causé par la PR est variable, il est évalué en routine par le score Health Assessment Questionnaire (HAQ) .

Environ 50 pourcent des malades ont un handicap fonctionnel conséquent après une décennie d'évolution et qui nécessite un arrêt de leur activité professionnelle (30).

Dans environ 10 % des cas, la PR peut causer une invalidité grave en moins de deux ans. Une perte de plus de 10 % de leurs activités initiales a été mise en évidence après 5 ans d'évolution. (33)

La PR est une maladie qui n'est pas homogène et qui évolue très variablement d'un patient à l'autre. En général, l'atteinte articulaire se fait sur de longues années mais il existe des formes graves où cette évolution est très rapide et engendre en peu de temps une polyarthrite généralisée, très destructrice.

Il faut mentionner l'existence des formes encore plus violentes et plus destructrices avec des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et encore des destructions articulaires violentes et rapides sources d'un handicap fonctionnel conséquent. Ce sont souvent ces formes qui se compliquent de inflammations des vaisseaux et de manifestations qui dépassent les sites articulaires et qui sont particulièrement graves.

Or, la Polyarthrite rhumatoïde peut avoir un caractère bénin qui guérit totalement, ou bien causer peu de gêne fonctionnelle avec des lésions sur la radiographie et des déformations minimales, voire sans traces, même après de longues années d'évolution. (33)

7 MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

7.1 MARQUEURS SPECIFIQUES

Dosage Du facteur rhumatoïde (FR)

Le FR est mis en évidence chez 80% des malades. Mais, il peut être aussi vu dans maladies auto-immunes autres que la PR, comme le syndrome de Sjögren, la cryoglobulinémie mixte dans la moitié des cas ou encore le lupus systémique dans un tiers des cas et dans diverses pathologies même celle qui ne sont pas auto-immunes, y compris les maladies infectieuses, ainsi que chez les sujets non malades. Malgré cela, le FR a sa place pour établir le diagnostic et le pronostic (34)

Chez les patients présentant une arthrite débutante et non différenciée, la présence d'un titre élevé de ce facteur (plus de 50 UI/ml) peut trancher entre les patients atteints de PR des autres causes (spécificité de 91% à 96%), mais il faut mentionner la faible sensibilité (45% à 54%). Précisons que des titres très élevés peuvent prédire la destruction tardive de l'articulation et donc l'installation d'une arthrite rhumatoïde érosive. Mais précisons que, ces critères ont démontré une spécificité de 89% avec une sensibilité de 91 à 94% pour le diagnostic de la PR établie. En phase initiale de cette pathologie, la sensibilité diagnostique est encore plus faible (44 à 60%). Or, le dosage du FR est incontournable pour trancher et faire le diagnostic différentiel et le pronostic des malades atteints d'arthrite puisque la production persistante à des niveaux très hauts du FR est typique de la PR et représente un signe de l'évolution de la maladie. La mise en évidence supplémentaire des autres isotypes autres que les IgM et spécialement le FR de type IgA et IgG va améliorer la valeur pronostique et diagnostique du FR. Il est aussi bien connu qu'une élévation du FR dans le sérum précède

longtemp l'apparition des premiers symptomes maladie . Le FR est même parfois considéré comme un marqueur d'éclosion de la maladie et son déclin sous traitement serait un signe de bonne réponse thérapeutique. La recherche du FR peut se faire par des méthodes à base d'agglutination et des méthodes automatisées qui utilisent la néphélométrie et la turbidimétrie ou des tests immunoenzymatiques utilisant l'ELISA.

Les techniques d'agglutination, représentées par le test de latex et le test de Waaler Rose qui utilise la méthode d'hémagglutination, ne font que déceler les IgM car les IgA et les IgG ne sont pas agglutinantes. L'utilisation des moyens automatisés comme néphélométrie, ou turbidimétrie ou les tests immunoenzymatiques (ELISA) semble offrir de bonnes performances de sensibilité, par rapport aux moyens d'agglutination. (34)

Recherche Des anticorps anti-protéines/peptides citrullinés

la recherche de marqueurs biologiques encore plus spécifiques et caractéristiques de la maladie reste inéluctable à cause de la mauvaise spécificité du FR. Depuis les années 1960, on a vu apparaître des tests basés sur les nouvelles techniques de l'immunofluorescence, ce qui apporte une grande valeur diagnostique complète la prise en charge de la PR, grâce à leur importante spécificité. Ces tests permettent de déceler des anticorps anti-facteurs périmucléaires (APF) ou, à partir de 1980, des anticorps nommés anti-kératine. Ils n'ont connu qu'une diffusion très limitée de par leur faible sensibilité et leur standardisation limitée. Ils ont conduit à l'identification d'un antigène, cible de la réactivité des sérums des malades souffrant de PR : la (pro) flaggrine citrullinée. L'anticorps anti-facteur périmucléaire (APF) a donc été découvert en 1964 dans les cellules épithéliales humaines de la muqueuse jugale. Une quinzaine d'années plus tard, Young et al. ont découvert des auto-anticorps marquant la couche cornée de

l'épithélium de l'œsophage du rat en immunofluorescence indirecte . Les auto-anticorps spécifiques de la PR (APF et aka) appartiennent à une même famille d'anticorps qui permettent d'identifier des déterminants antigéniques citrullinés de la flaggrine épidermique humaine et sont donc appelés les anti-flags . La flaggrine est une molécule qui n'existe pas au sein de l'articulation mais plusieurs travaux ont montré qu'il pouvait exister différents substrats moléculaires comme la fibrine et vimentine susceptibles d'être transformés in vivo par processus de «dé-amination». Ce processus enzymatique est lié au recrutement de macrophages qui contiennent dans leurs granules, la peptidyl-arginine-déiminase (PAD), enzyme de citrullination libérée au cours du mécanisme inflammatoire. La citrulline est un acide aminé dérivé de l'arginine suite à l'action post-traductionnelle de la peptidylarginine déiminase (PAD) .

Il y'a au moins 5 sous-types de cette enzyme (PAD 1, 2, 3, 4 et 6) exprimés selon la nature des tissus .

Dans les articulations inflammatoires des malades de PR , les PAD2 et PAD4 sont présentes en grande quantité. Ces enzymes sont incriminées dans la citrullination locale de protéines présentes au niveau de l'articulation, comme la fibrine et la vimentine. Les épitopes citrullinés sont produits dans l'articulation atteinte par inflammation et ce sont les allèles HLA qui les exposent . Les complexes HLA-peptides citrullinés sont à l'origine d'une réponse immunitaire qui n'est pas appropriée, et s'accompagne d'un état inflammatoire grave prolongé avec la destruction osseuse.

La PR a donc les ACPA caractéristique à celle-ci et peuvent être évalués en utilisant les différents substrats citrullinés.(35)

Les Anti-peptides cycliques citrullinés (anti-ccp)

Le peptide cyclique citrulliné (CCP) est construit à partir de la flaggrine. La

recherched'Ac anti-CCP par la technique Elisa s'est amélioré. Les trousse Elisa de première génération (CCP1) utilisent des variants cycliques de peptides citrullinés comme antigène et qui sont dérivés de la séquence de la flaggrine humaine. l'hypothèse selon laquelle la flaggrine n'est probablement pas à l'origine de la réponse humorale, puisque cette protéine est absente dans les articulations, a permis de mettre en avant de la scène d'autres peptides citrullinés à partir de banques protéiques par des sérums de patients atteints de PR pour sélectionner les peptides spécifiques. Ces peptides ont ensuite été cyclisés pour permettre une bonne exposition de l'antigène. Les trousse de deuxième génération (CCP2) ainsi obtenues détectent les anticorps dits anti-peptides cycliques citrullinés (anti CCP) avec une sensibilité et une spécificité très bonne pour la PR (35)

Intérêt diagnostique des anti-CCP

Selon les recommandations de l'HAS, les tests utilisant les techniques d'immunofluorescence mise en œuvre pour la recherche des anticorps et peptides citrullinés, sont obsolètes au profit des méthodes utilisant l'ELISA, plus performantes et qui sont bien mieux standardisées.

Le test, qui appartient à la deuxième génération (CCP2), est le fruit de travaux pour de bons performances diagnostiques.

Il a été démontré que chez les malades atteints d'arthrite précoce, les tests anti-CCP sont presque aussi sensibles que le fameux facteur Rhumatoïde, et encore plus spécifique. Il y a un chevauchement à ne pas négliger dans les résultats des tests pour les patients à haut titre de FR et d'anti-CCP et donc, la recherche d'anticorps anti-CCP peut ne pas donner des informations de valeur en diagnostique chez les malades qui présentent des niveaux élevés de FR.

or, chez les patients ayant des taux moindre de FR, les anticorps anti-CCP

doivent être recherchés car ils sont très spécifiques de la PR .

l'ELISA reste la méthode la plus utilisée en routine pour détecter les anticorps anti-CCP(35)

Intérêt prédictif

Ces Ac anti-CCP sont présents avant même l'écllosion de symptomatologie classique de l'arthrite rhumatoïde. Plusieurs études précisent que le test anti-CCP2 reste positif de longues années avant l'apparition des symptômes arthritiques, et découvre les malades à fort risque de développer une arthrite rhumatoïde . Une version simplifiée de ces critères prédictifs a été avancé par Yanome et al. En quatre critères diagnostiques (anti-CCP2, FR, CRP, «plus de 3 articulations tuméfiées»), permettant d'estimer le risque dans les deux ans qui suivent le début des signes avec une haute spécificité et une grande valeur prédictive positive (35)

- l' Intérêt pronostique de l'anti-CCP2 est valable car peut être utilisé comme marqueur du pronostic. ce test qui prédit l'évolution vers des lésions articulaires érosives au stade initial de l'arthrite rhumatoïde a été confirmé par plusieurs études. Notons que La présence d'anticorps anti-CCP et de FR dans le sérum de malades souffrant de PR est significativement associée à une progression radiologique très importante.

Sur la base de ces données confirmant leur rôle prédictif et pronostique, les anti-CCP ont été admis en tant que nouveau critère sérologique de valeur pour établir la classification de PR depuis l'année 2010 (35)

Autres aCPA

Il a été démontré que les trois isotypes des anticorps anti-CCP2 sont de bons et sensibles outils diagnostiques, étant détectés presque exclusivement chez les patients atteints de PR par rapport à des sujets témoins et des malades qui souffrent

d'autres maladies auto-immunes . Aussi, les anticorps anti-VCP2 sembleraient avoir une concordance élevée; les anti-CCP et leur présence serait associée à un risque plus élevé de maladie érosive .

Or ,il y'a d'autres auto-anticorps qui sont dirigés contre les autres auto-antigènes citrullinés et qui ont une sensibilité et une spécificité fortes pour la PR ont été décrits, tels que ceux dirigés contre la fibrine et le fibrinogène, l'alpha-énolase et collagène de type II. On a démontré pour les anti-CCP, peuvent être détectés au démarrage de la PR et prédire la progression radiologique de la PR. or, des tests standardisés qui recherchent ces auto-anticorps sont peu accessibles pour le diagnostic de routine.

il reste à démontrer si ces auto-anticorps donnent plus d'informations de valeur par rapport aux anti-CCP.(35)

MARQUEURS NON SPECIFIQUES

Certains paramètres immunologiques, qui ne sont pas spécifiques de la PR, trouvent une place légitime dans la mise en place diagnostique de cette pathologie.

Anticorps antinucléaires (ana- antinuclear antibodies)

La recherche d'AAN a d'abord une valeur pour savoir établir le diagnostic différentiel. Si la présence d'Ac anti-SSA est liée à la PR dans le cadre d'un syndrome de Sjögren secondaire, les autres spécificités d'ANA permettront dans la routine de déceler d'autres maladies auto-immunes comme le lupus, polymyosites, connectivites indifférenciées... qui peuvent donner également des arthralgies inflammatoires. (35)

Anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (anca)

La recherche des ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), qui marquent certaines vascularites et glomérulonéphrites, s'inscrit dans la démarche de

diagnostic différentiel parce que ces vascularites peuvent être liées, elles aussi, de douleurs articulaires derythme inflammatoire. On notera que les vascularites rhumatoïdes ne s'accompagnent pas d'ANCA(35)

(crp), vitesse de sédimentation (Vs) et l'électrophorèse des protéines sériques (epp)

Dans le cadre de douleurs articulaires prolongées dans le temps, un bilan biologique simple à pour but l'apprécier l'inflammation. Il syndrome inflammatoire est exploré au mieux par le dosage sérique de la CRP dont le taux se hausse d'une manière très considérable au cours de la PR. La VS à la 1ère heure est aussi un teste simple et utile. La réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques détecte une augmentation des alpha-2-globulines et permet d'aider à surveiller l'émergence d'un composant monoclonal, complication fréquente des maladies inflammatoires chroniques et autoimmunes. (35)

8 ETUDE PARACLINIQUE

8.1 Biologie

Il est rationnel de demander une numération de la formule sanguine et une vitesse de sédimentation (VS) et un dosage de la protéine C réactive (CRP)

La Numération pourra révéler dans environ un tiers des malades une thrombocytose inflammatoire et rarement une anémie modérée d'origine inflammatoire, une leucocytose ou encore une neutropénie (leucocytes <4000/mm³) s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty.

Dans la majorité des cas, la VS est supérieure à 20mm à la 1ère heure et la CRP est supérieure à 10mg/ml.

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

Détection DU Facteur Rhumatoïde

Les méthodes sérologiques de routine de détection du fameux FR ne permettent de déceler que les FR de type IgM qui sont seuls agglutinants.

La réaction de « Waaler-Rose » est utilisée en routine . Elle est réalisée par des globules rouges de mouton sensibilisés par du sérum du lapin anti-globules rouges de mouton et considérée comme positive à partir du titre de 1/64e

Le test au latex par méthode de Singer et Plotz utilise le polystyrène recouvertes d'immunoglobulines humaines et considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80e.

il est possible de déceler le FR par technique ELISA, méthode sensible et qui détermine les isotypes (IgG, IgA, IgM).

Les résultats sont exprimés en UI/ml à partir d'un étalonnage qui se base sur le standard de l'OMS et le seuil de positivité va varier en fonction de la méthode utilisée. En règle générale, les tests de Waaler-Rose et au latex sont positifs en même temps. or, des réactions dissociées sont possibles, ce qui explique par la nature des Ig et par la sensibilité du test au latex (37).

Au cours des débuts de cette pathologie, la recherche du FR est le plus souvent négative. Elle ne se positive qu'à partir de la première année d'évolution, et de manière très inconstante.

La présence d'un taux important de FR dès le début de la maladie est un signe de pronostic sombre . Chez certains sujets, le FR peut être trouvé dans le sérum sans aucune manifestation sur le plan clinique et ceci de longues années avant l'apparition de la PR.

A la phase d'état, le FR est présent dans la majorité des cas, ce qui correspond

aux PR dites séropositives par opposition aux PR séronégatives dans lesquelles il n'y a pas de FR qui peut être détecté.

La présence de FR est loin d'être équivalente de PR ; elle n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic. La spécificité du FR est de 89 % et sa sensibilité, très faible, de 62 %. On trouve en effet du FR dans multiples maladies(37).

Détection D'Anticorps anti protéines citrullinés(ACPA)

Leurs cibles communes sont des épitopes citrullinés générés par la citrullination de multiples protéines au cours de l'inflammation, d'où l'intérêt de produire un peptide de synthèse qui soit citrulliné et cyclisé.

Les ACPA sont ainsi recherchés par des techniques immuno-enzymatiques de type Elisa qui permettent leur quantification. En l'absence de standardisation, les unités sont des unités arbitraires qui varient selon le réactif utilisé, mais ces chiffres permettent de différencier les patients avec un taux faible et ceux avec un taux élevé (37).

L'intérêt majeur des marqueurs biologiques de la PR se voit dans leur présence à un stade très précoce de la maladie de façon à traiter le plus tôt possible pour permettre de bloquer son évolution. Ainsi, des études ont travaillé sur la présence d'anti-CCP dans des PR dans moins d'un an d'évolution et montrent une spécificité parfaite et une sensibilité entre 52 et 58 %.

8.2 Imagerie

Radiographiestandard

La radiographie n'est pas sa place dans le diagnostic précoce de la PR puisqu'on estime que ce sont seulement moins d'un tiers des malades qui ont des anomalies à la radiographie des pieds et des mains au moment de la présentation de début de la maladie. Le signe radiographique le plus souvent vu à ce stade ce sont les érosions marginales au niveau des pieds surtout dans la 5ème tête

métatarsienne

L'évolution radiographique progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie .

Les signes élémentaires articulaires typique de la PR au début est un épaississement des parties molles, avec augmentation non spécifique de la transparence radiologique épiphysaire c'est l'ostéoporose en bande, des érosions péri-articulaires apparaissent et ensuite des géodes intraosseuses juxta-articulaires typiques et secondairement le pincement de l'interligne articulaire traduisant ainsi la destruction du cartilage ce qui fait la gravité de la PR (38)

Echographie

L'intérêt est triple : faire un diagnostic précoce, connaître l'activité de la maladie et le suivi de la maladie sous traitement. A l'échelle d'une population, il a été mis en évidence que l'échographie détecte plus de synovites que l'examen clinique et qu'elle détecte plus d'érosions que la radiographie standard..

De plus, le mode doppler renseigne sur le caractère inflammatoire des synovites et détecte et de quantifie la vascularisation (38).

Tomodensitométrie(TDM)

Trouve toute son utilité dans le cadre d'atteinte pulmonaire rhumatoïde ou lors de l'évaluation de certaines atteintes du rachis cervical à la phase d'état.

Le scanner fournit, des coupes axiales perpendiculaires au grand axe du rachis spécialement informatives (38).

Imagerie par résonance magnétique(IRM)

Evaluae les lésions osseuses précoces comme l'œdème, les géodes et les érosions, une description de la synoviale sous l'inflammation des articulations et des gaines tendineuses et distingue entre les lésions synoviales chroniques fibreuses et les lesions inflammatoire actives .ensuite , l'IRM précoce pourrait

avoir une grande valeur pronostique. L'œdème articulaire prédit la destruction articulaire ultérieure .

8.3 Examen du liquide synovial

riche en cellules et constitué majoritairement de polynucléaires neutrophiles. Parfois prédominance lymphocytaire.

On peut retrouver du FR dans le liquide synovial ainsi qu'une baisse des taux du complément et de ses fractions à cause de leur forte consommation par les complexes immuns. Or, le dosage synovial de ces éléments n'a pas d'intérêt clinique (39)

8.4 Histologie synoviale

La synovite diffère d'un patient à l'autre et même parfois on rencontre une hétérogénéité chez un seul sujet d'un site à un autre. Précisons l'hypertrophie typique des villosités synoviales avec un grand nombre de franges. Avec hyperplasie des cellules synoviales en plusieurs couches successives.

Les lésions initiales associant une multiplication du nombre de vaisseaux synoviaux avec une hypertrophie de leurs parois et un infiltrat lymphocytaire périphérique. En parallèle, la synoviale est infiltrée par de multiples polynucléaires neutrophiles et macrophages.

Des nodules lymphoïdes constitués en grande majorité de lymphocytes T CD4+ s'organisent en follicules péri vasculaires. Il s'y ajoute une inflammation de vaisseaux avec une néo-vascularisation et une congestion capillaire. Si l'ensemble de ces lésions est évocateur de la PR, aucune n'est typique ou spécifique. (40)

9 TRAITEMENT CIBLE

De très grands progrès ont été faits ces 15 dernières années avec la favorisation des traitements synthétiques conventionnels et l'utilisation des molécules biologiques ou synthétiques ciblées totalement nouvelles. Les nouvelles recommandations établies par l'EULAR établissent un socle robuste pour la prise en charge de la PR surtout dans le débutant de cette pathologie.(41)

9.1 Fenêtre d'opportunité et traitement précoce

La définition du statut de PR débutante est actuellement établie par les critères ACR/EULAR 2010. Ce stade est devenu un concept central dans sa prise en charge précoce. Il constitue une fenêtre d'opportunité qui peut durer de 3 mois à 2 ans après le début des symptômes . Un traitement de fond quand il est démarré va permettre de réduire d'une manière spectaculaire les lésions articulaires . Cette hypothèse repose ainsi sur les profils cytokiniques et les compositions cellulaires synoviales

. Les délais diagnostiques, d'adressage au spécialiste en rhumatologie et de mise en route d'une thérapeutique de fond sont ainsi devenus des soucis majeurs . L'étude de Lard et al. a mis en évidence l'efficacité clinique et structurale à deux ans de l'introduction précoce d'une thérapeutique de fond conventionnel (disease modifying antirheumatic drugs – DMARD). Le groupe de sujets avec introduction précoce du DMARD (médiane du délai de 15 jours) présente une progression structurale de 3,5 sur le score de Sharp alors que le groupe avec introduction en retard (médiane de 123 jours) progresse de 10 points sur ce même score, soit une différence statistiquement intéressante et surtout cliniquement pertinente à 2 ans .(41)

9.2 Traitement ciblé ou « treat-to-target (T2T) »

L'évaluation de l'activité permet d'ajuster les thérapeutiques en fonction d'un protocole prédéterminé ayant comme but d'atteindre une cible prédéfinie. La prise en charge thérapeutique précoce et ciblée a deux objectifs principaux à l'heure actuelle :

- la prévention de lésions radiologiques et l'obtention d'une rémission clinicobiologique. (41)

La cible

À la manière de la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires comme le diabète ou l'hypertension artérielle, la prise en charge thérapeutique de la PR est dite ciblée en termes d'objectifs. L'objectif étant la rémission biologique et clinique chez un malade atteint de PR débutante ou une faible activité de maladie chez une PR rétablie. (41)

L'évaluation de la cible

L'activité de la maladie doit être quantifiée par des scores reproductibles pour définir la cible thérapeutique. Le Disease Activity Score (DAS)-28 est primordial en routine, malgré que sa définition de la rémission ne soit pas aussi précise que celle du Simple Disease Activity Index (SDAI) ou du Clinical Disease Activity Index (CDAI). (41)

Comparaison à la prise en charge conventionnelle

L'étude de Goekoop-Ruiterman et al. a montré que le T2T dans une population de rhumatismes inflammatoires en ses début et indifférenciés (RIDI) conduit à un an à une hausse de la proportion de rémissions ($p < 0,01$), une amélioration du statut fonctionnel évalué par HAQ ($p < 0,05$) alors que la progression radiologique était en équivalence. Une étude de cohorte hollandaise a retrouvé une rémission plus fréquente plus rapidement dans le groupe T2T avec une

stratégie de favorisation de DMARDs puis d'anti-TNF pour atteindre une rémission qui est définie par un DAS-28 < 2,6. Une étude démontré que dès la troisième année, la stratégie de traitement ciblé permet d'éviter de coûts de santé malgré le surcoût de début de cette stratégie dite agressive(41)

Les facteurs prédictifs d'obtention de la cible

Des études de cohortes on démontré que les facteurs prédictifs de l'évolution de RIDI vers la PR sont la présence symptomatologie clinique comme la raideur, articulations gonflées, douleur .leur durée d'évolution supérieur à un an la présence de facteurs de pronostic sombre comme le tabagisme actif, sexe féminin, C-Reactive Protein (CRP) élevée. et la présence d'anomalies immunologiques (42).

E-Les stratégies thérapeutiques

L'apparition des thérapeutique très ciblés de type biothérapies a fait une révolution dans la prise en charge de la PR. Leur efficacité sur le plan de la structural et sur le plan de remission a amélioré de manière on spectaculaire son pronostic. Mais de par leur coût enorme et leurs précautions d'utilisation, des études de stratégies ont rapidement posé la question de leur place dans la thérapeutique à la disposition du praticien. (42)

Facteurs prédictifs de sévérité

Pour ce qui concerne le pronostic de structure: un syndrome inflammatoire biologique sévère et qui persiste dans le temp ainsi que la présence d'anticorps antiprotéines/peptides citrullinés, et la présence des érosions précoces en imagerie et la présence du Facteur rhumatoïde IgM,

pour ce qui concerne le pronostic fonctionnel : un score HAQ supérieur à 0,5, ou bien une maladie active définie par un score du DAS 28 supérieur à 3,2,et finalement des érosions précoces en imagerie

pour ce qui concerne le pronostic vital :il faut souligner que les manifestations systémiques sont rares au départ mais sont de pronostic sombre . Les facteurs de ce mauvais pronostic sont un élément clé dans le choix d'une stratégie de traitement de fond.(43)

Le méthotrexate en 1re ligne

Les recommandations EULAR de 2016 confirment la place axiale du méthotrexate (MTX) en première ligne en cas de PR à sa phase débutante . Une analyse sur 11 études retenues conclue que l'administration précoce du méthotrexate est très efficace avec une dose au début plus de 10 mg par semaine. De même, une hausse de 5 mg chaque mois selon la tolérance et l'efficacité jusqu'à la dose totale de 30 mg par semaine est plus fiable pour avoir la rémission. Le passage à la voie sous-cutanée améliore nettement l'obtention de la rémission chez les PR récentes mais il n'y a pas de différence chez les PR anciennes. Dans le cas des RIDI, l'étude PROMPT a mis en évidence que l'administration de méthotrexate ne permet pas de prévenir l'évolution vers une PR établie. Le MTX retarde la validation des critères de 1987 uniquement chez les patients avec anti-CCP positifs au diagnostic.(41)

Place des bDMARDs dans le traitement précoce

L'étude PREMIER trouve un taux de réponse augmenté dans le groupe adalimumab + méthotrexate à un an et deux ans par rapport aux groupes méthotrexate seul ou adalimumab seul avec un taux de rémissions toutefois équivalent. L'étude COMET a inclus un total de 546 cas de PR récentes naïves de MTX randomisées en deux bras : étanercept + MTX ou MTX. Cette étude montre que les patients traités par étanercept + MTX atteignent plus fréquemment la rémission à 52 semaines et ont une plus faible progression radiologique.

L'étude U-Act Early montre que le tocilizumab, en association ou non au MTX, permet d'obtenir la rémission pendant au moins 24 semaines deux fois plus fréquemment que dans le bras traité par MTX. Enfin, l'étude OPTIMA montre que dans la PR récente naïve de MTX, l'adalimumab en association au MTX permettait d'avoir le faible niveau d'activité deux fois plus fréquemment à la semaine 26 (44)

Associations traitements conventionnels vs. biothérapies

On a comparé la triple association de DMARDs c'est l'hydroxychloroquine + sulfasalazine + méthotrexate aux biothérapies. Selon une importante méta-analyse de 5 études l'efficacité en termes de réponse ACR70 et de taux de rémission est équivalente à 2 ans après mise sous triple association ou biothérapie chez les patients répondeurs inadéquats au MTX. Le taux de réponse ACR est par contre plus élevé et plus précocement à un an dans le groupe biothérapie. On observe également moins d'évolution dans la structure chez les malades sous biothérapie et moins d'effets indésirables de l'appareil digestif. L'étude OPERA a comparé une prise en charge par triple association + synoviorthèse vs. adalimumab sans avoir montré de différence en sujet de clinique ou radiographique à deux ans. L'étude NEO-RACo a comparé une stratégie de triple association plus une corticothérapie avec ou sans induction par infliximab durant les six premiers mois de traitement. Il n'a pas non plus été retrouvé de grande différence sur le plan de progression structurelle ou la rémission. (44)

Place des corticoïdes

Traitement de choix de la poussée d'inflammation. Des études se sont posé la question sur son efficacité au PR à sa phase de début sur l'obtention d'une rémission et sur le plan de l'évolution structurelle. L'étude BAREFOT a

montré qu'une dose de 7,5 mg de prednisolone associée au DMARDs permet d'atteindre plus souvent la rémission DAS-28 à 2 ans

Soulignons que les patients en rémission ne progressaient pas rapidement sur le plan structural. L'impact sur la densité minérale osseuse ne différait pas à 2 ans dans les 2 groupes. Dans une stratégie de T2T, l'étude IDEA a montré qu'une prise en charge au début d'une PR débutante par MTX plus bolus de prednisolone de 250 mg vs. MTX plus infliximab donnait des résultats similaires à S50 sur le plan structural. De la même façon, on n'y avait pas de différence statistiquement significative quant au taux de rémission DAS-44 à S50 et S78 dans les 2 groupes. Ces études prouvent qu'il existe une place clé de la corticothérapie dans la prise en charge précoce des PR débutantes bien que l'objectif reste un sevrage le plus tôt possible.(45)

Biomarqueurs et réponse thérapeutique

Le recours actuellement à des biomarqueurs pour le diagnostic de la PR est surtout clinique. Le premier utilisé a été la présence de facteurs rhumatoïdes. Or, ce marqueur n'est pas spécifique ce qui a nécessité de le compléter par la détection d'anticorps dirigés contre les peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), récemment appelés anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA). Le premier marqueur génétique de la PR est placé dans la région de HLA DR. Les molécules HLA-DR associées à la PR sont HLA-DR B1 0401, 0404 et 0101, regroupées sous l'unique terme d'épitope partagé (46) En utilisant ces biomarqueurs classiques, la présentation de la PR classique va combiner la polyarthrite inflammatoire avec la présence du fameux facteur rhumatoïde, d'ACPA et de l'épitope partagé (47). Ces marqueurs sont nettement associés à un risque augmenté de détruire les articulations. Il est probable que certains aspects du mécanisme pathogénique sont différents selon l'absence ou la

présence de ces facteurs. Or, même si l'évolution de la maladie est plus grave en présence de multiples déterminants de destruction, celle-ci est toujours possible même en leur absence. La PR apparaît comme un syndrome avec différents processus qui se regroupent sous différents sous-ensembles cliniques et il est crucial de définir des biomarqueurs pour ces nouveaux sous-ensembles à ces 3 points primordiales de l'évolution (48) nécessaire d'évaluer ces molécules en combinaison avec les produits biologiques en disponibilité, ou chez les malades ayant des problèmes de tolérance. Avec plusieurs cibles moléculaires importantes (TNF, IL-17, IL-6, IL-1 et beaucoup encore), la PR est récemment considérée comme un syndrome clinique avec une pathogénie liée à différentes voies biologiques spécifiques et qui sont partagées. La spécificité de chaque traitement dépend du rôle de chaque cible dans la clinique chez un patient donné à un stade particulier de sa maladie.

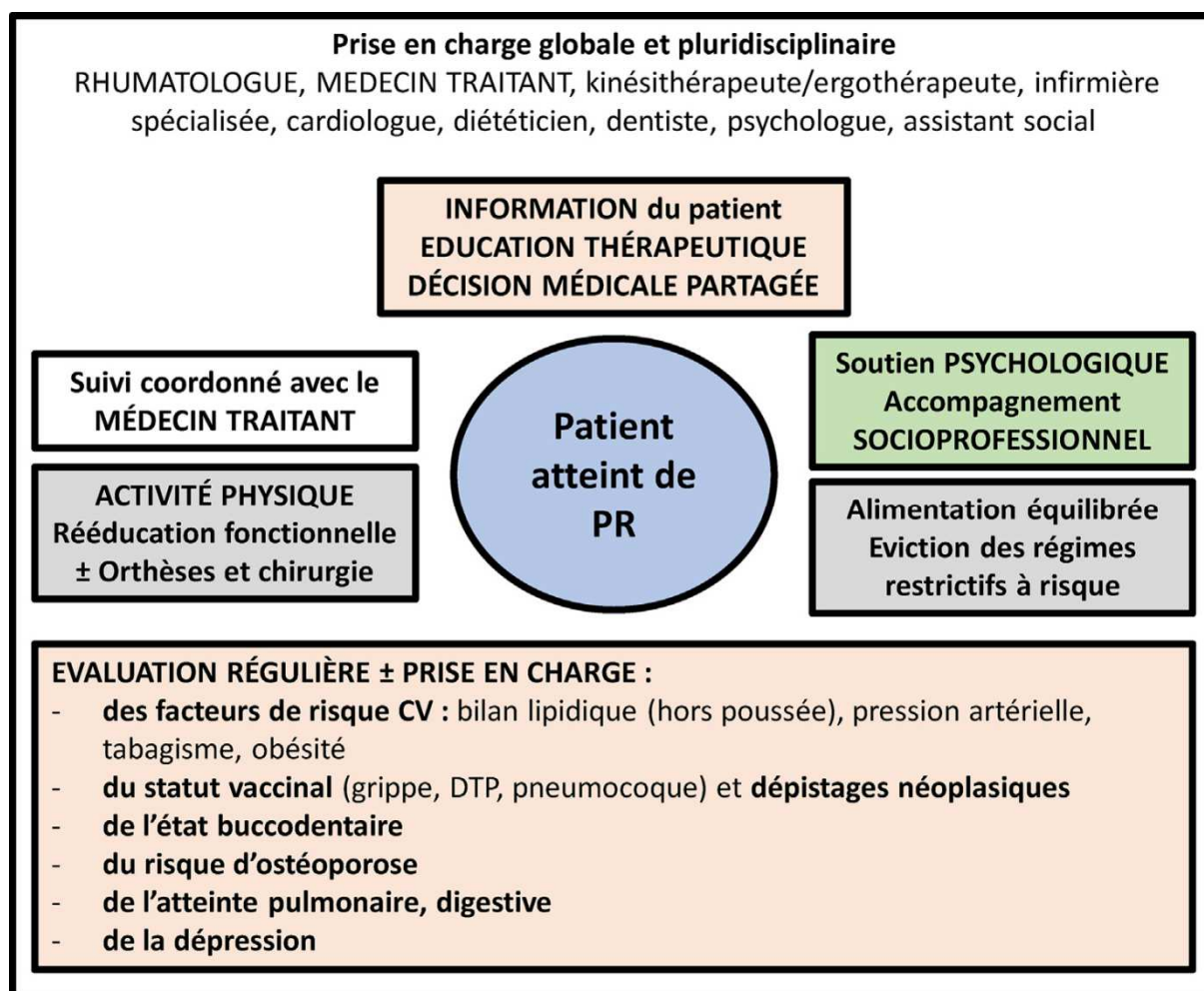


Figure 3 : Prise en charge globale des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

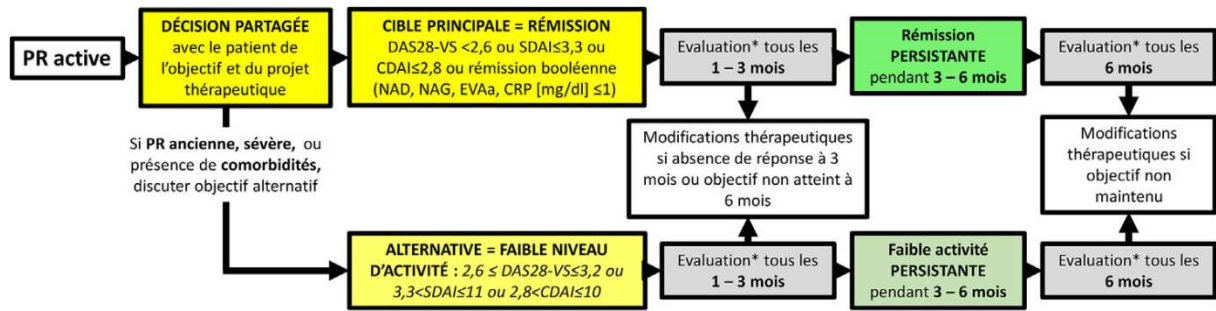


Figure 4 : Objectifs du traitement et organisation de la prise en charge

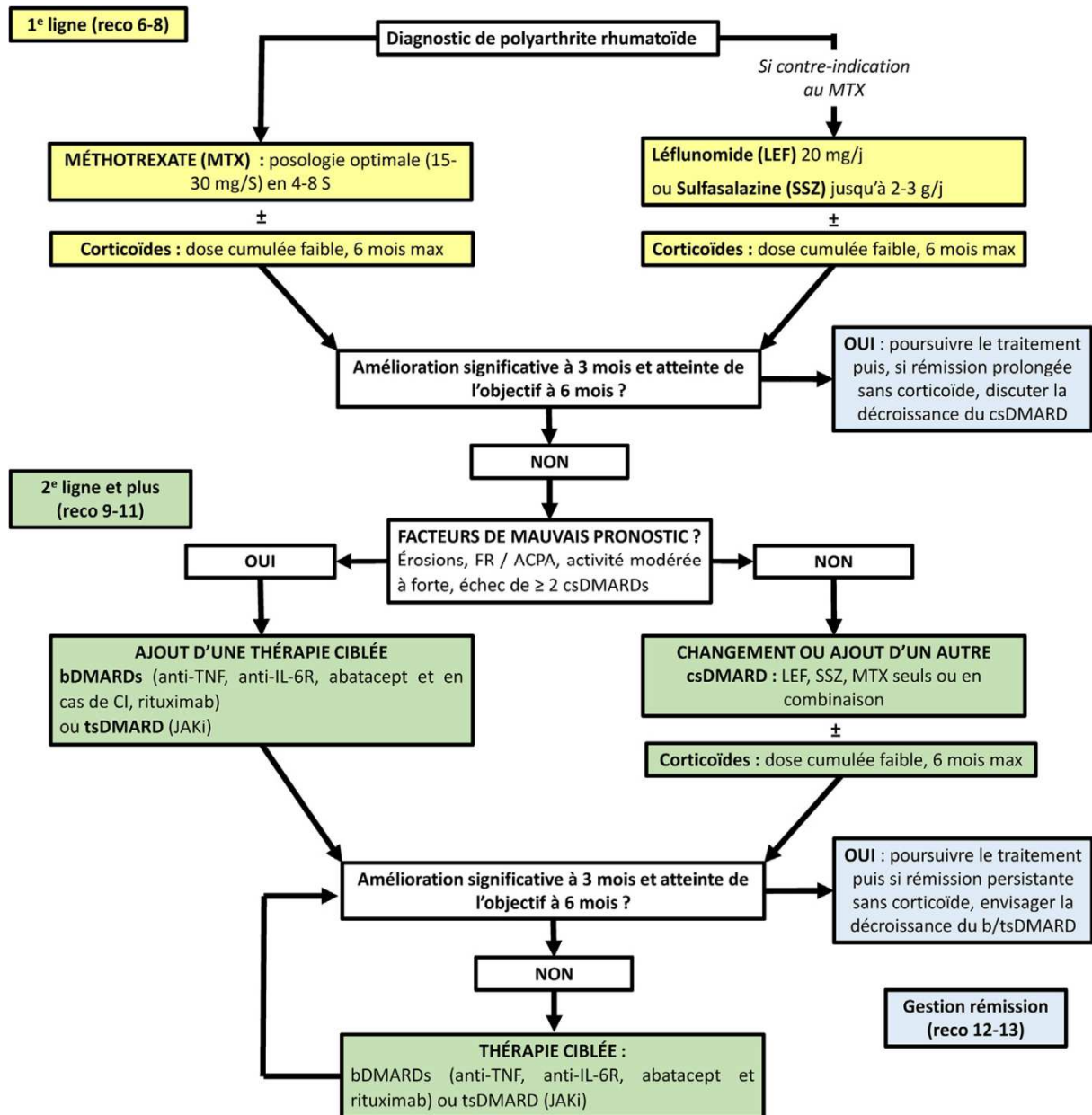


Figure 5 : Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR

10 Conclusion

RESUME

Titre: la polyarthrite rhumatoïde de l'immunopathologie à la thérapie ciblée

Auteur: NOUR EL YAKINE EL JAOUI

Directeur de la thèse: MEDECIN COLONEL ABDELHAMID ZRARA

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde ,clinique, physiopathologie , traitement ciblé,

la polyarthrite rhumatoïde est une maladie très hétérogène du fait de sa sévérité et la fréquence des formes sévères nous avons essayé dans ce travail de voir les différentes hypothèses sur sa cause et les différents processus complexes qui caractérisent cette pathologie, et ses différentes formes cliniques ainsi on a décrit les différents moyens diagnostique que ce soit clinique radiologique , biologique ainsi que chacun de ces moyens à sa place pour établir le diagnostic positif et différentiel ainsi qu'on a vu les différents moyens thérapeutiques ciblé dont on dispose actuellement de cette maladie qui est due à une mauvaise rencontre du terrain génétique et d'un environnement néfaste.

ABSTRACT

Title: rheumatoid arthritis from immunopathophysiology to targeted therapy

Author: NOUR EL YAKINE EL JAOUI

Thesis supervisor: MEDECIN COLONEL ABDELHAMID ZRARA

Keywords: rheumatoid arthritis, physiology, targeted therapy

Rheumatoid arthritis is a very heterogeneous disease because of its severity and the frequency of severe forms we have tried in this work to see the different hypotheses on its cause and the different complex processes that characterize this pathology, and its different clinical forms so we described the different diagnostic means, whether clinical radiological, biological as well as each of these means in its place to establish the positive and differential diagnosis as well as we have seen the different targeted therapeutic means that we currently have for this disease which is of the to a bad meeting of the genetic ground and a harmful environment.

المخلص

العنوان: التهاب المفاصل الروماتويدي من الفسيولوجيا المرضية إلى العلاج الموجه

المؤلف: نور اليقين الجاوي

المشرف: الاستاذ العقيد عبد الحميد زراره

الكلمات المفتاحية:

تهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض غير متجانس للغاية بسبب شدته وتواتر الأشكال الحادة التي جربناها في هذا العمل لرؤية الفرضيات المختلفة حول سببها والعمليات المعقدة المختلفة التي تميز هذا المرض ، وأشكاله السريرية المختلفة لذلك نحن وصف وسائل التشخيص المختلفة ، سواء كانت إشعاعية سريرية وبيولوجية وكذلك كل من هذه الوسائل في مكانها لتحديد التشخيص الوضعي والتفاضلي وكذلك رأينا الوسائل العلاجية المستهدفة المختلفة التي لدينا حاليًا لهذا المرض الذي هو من إلى اجتماع سيئ للأرض الوراثة والبيئة الضارة.

11 BIBLIOGRAPHIE

- 1) Firestein GS, Mc Innes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017;46:183-96 [Charlier P. Ce que nous enseigne l'ancien monde à propos de lapolyarthrite rhumatoïde. . Polyarthrite infos. 2005.
- 2) Pillon, F., & Michiels, Y. (2013). Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(531), 1–2. doi:10.1016/j.actpha.2013.09.018
- 3) Pillon, F., & Michiels, Y. (2013). Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(531), 1–2. doi:10.1016/j.actpha.2013.09.018
- 4) Pillon, F., & Michiels, Y. (2013). Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(531), 1–2. doi:10.1016/j.actpha.2013.09.018
- 5) Pillon, F., & Michiels, Y. (2013). Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(531), 1–2. doi:10.1016/j.actpha.2013.09.018
- 6) <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>Compare Text
- 7) <http://espace.inrs.ca/id/eprint/2338/1/Moisan%2C%20Eliane.pdf>
- 8) TNF α and cytokines in rheumatoid arthritis physiopathology Therapeutic prospect[https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)33977-9](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)33977-9)
- 9) <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/biologie-immunologie-recherche-ame-soeur-758/page/3/>
- 10) [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)33977-9](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)33977-9)

- 11) Chan, R.K., Ibrahim, S.I., Takahashi, K., Kwon, E., McCormack, M., Ezekowitz, A., Carroll, M.C., Moore, F.D., and Austen, W.G. (2006). The Differing Roles of the Classical and Mannose-Binding Lectin Complement Pathways in the Events following Skeletal Muscle Ischemia-Reperfusion. *J. Immunol.* 177, 8080–8085. <https://www.theses.fr/2018USPCD055/abes>
- 12) Aleyd, E., Al, M., Tuk, C.W., Laken, C.J. van der, and Egmond, M. van (2016). IgA Complexes in Plasma and Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis Induce Neutrophil Extracellular Traps via Fc α RI. *J. Immunol.* 197, 4552–4559.
- 13) [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)33977-9](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)33977-9)
- 14) Bernard, F., Romano, A., & Granel, B. (2010). Lymphocytes T régulateurs et maladies auto-immunes systémiques : lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *La Revue de Médecine Interne*, 31(2), 116–127. doi:10.1016/j.r evmed. 2009.03.364
- 15) Guillevin L, Ronco P, Verroust P. Circulating immune complexes in systemic necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group. Comparison of HBV-related polyarteritis nodosa and Churg Strauss angiitis. *J Autoimmun* 1990 ; 3 : 789-92
- 16) Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 160-9.
- 17) Puéchal X : Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Joint Bone Spine* 2007 ; 74 : 427-35.
- 18) J. Morel, P. Miossec, B. Combe. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, Paris 2004, 218-230

- 19) Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001 ;344:907-16. Review
- 20) McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007 ;7:429-42. Review
- 21) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 341-7.
- 22) Bernard, F., Romano, A., & Granel, B. (2010). Lymphocytes T régulateurs et maladies auto-immunes systémiques : lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *La Revue de Médecine Interne*, 31(2), 116–127. doi:10.1016/j.revmed.2009.03.364
- 23) B. Combe. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Appareil locomoteur* 2006 (14-220-A-220)
- 24) Dumontet, E., & Bigot-Corbel, E. (2012). Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2012(446), 65–72. doi:10.1016/s1773-035x(12)71738-0
- 25) Miossec, P. (1996). Cytokines et polyarthrite rhumatoïde: de la physiopathologie au traitement. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 11(5), 292–296. doi:10.1016/0923-2532(96)88202-0
- 26) Dumontet, E., & Bigot-Corbel, E. (2012). Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2012(446), 65–72. doi:10.1016/s1773-035x(12)71738-0

- 27)** Kim, A.-R., Kim, H. S., Lee, J. M., Choi, J. H., Kim, S. N., Kim, D. K., ... Choi, W. S. (2012). Arctigenin suppresses receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)-mediated osteoclast differentiation in bone marrow-derived macrophages. *European Journal of Pharmacology*, 682(1-3), 29–36. doi:10.1016/j.ejphar.2012.02.026
- 28)** Schaefferbeke, T., Truchetet, M.-É., & Richez, C. (2012). Où et quand commence la polyarthrite rhumatoïde ? *Revue Du Rhumatisme*, 79, A13–A17. doi:10.1016/s1169-8330(12)70055-8
- 29)** Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Micro* 2010;8:481-90
- 30)** DOI 10.1016/S0246-0521(07)43710-X
- 31)** Combe B, Ferrazzi V. Rhumatisme inflammatoire chronique posttraumatique. *Rev Fr Domm Corp* 2000;1:23-9.
- 32)** HOUVET P. Polyarthrite rhumatoïde - Clinique de la main, chirurgie de la main à l'épaule [Internet]. 2015 [consulté le 30 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.institut-main.fr/polyarthrite-rhumatoide-69.html>
- 33)** Julia d'Agostino. La maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2016. ffhal-01932105
- 34)** *Revue Marocaine de Rhumatologie*- Copyright © 2016, ISSN: 1113-206 X
- 35)** Sylvain DUBUCQUOI^{1,*}, Elisabeth SOLAU GERVAIS² Biologie et polyarthrite rhumatoïde : un point d'actualité en 2007
- 36)** Rencontres d'experts en rhumatologie Chantilly. M. Dougados et al *Revue rhum*, 2004 ; 72 (Supp2) : S25-60

- 37)** Guerini, H., Ayrat, X., Campagna, R., Feydy, A., Pluot, E., Rousseau, J., ... Drapé, J.-L. (2010). Comment je fais un bilan échographique des mains et des pieds dans la polyarthrite rhumatoïde ? *Journal de Radiologie*, 91(1), 99–110. doi:10.1016/s0221-0363(10)70015-9
- 38)** Rencontres d'experts en rhumatologie Chantilly. M. Dougados et al *Revue rhum*, 2005 ; 72 (Supp2) : S25-60 2121Anti-TNFa therapy and safety monitoring. T. Pham. *Joint Bone Spine*, 2005 ; 72 (Supp1) : S1-60
- 39)** Damiano, J., & Bardin, T. (2004). Liquide synovial normal et pathologique. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie*, 1(1), 2–16. doi:10.1016/j.emcrho.2003.11.002 url to share this paper:sci-hub.tw/10.1016/j.emcrho.2003.11.002
- 40)** Friedman, B., & Cronstein, B. (2020). Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Du Rhumatisme*. doi:10.1016/j.rhum.2020.01.005 url to share this paper:sci-hub.tw/10.1016/j.rhum.2020.01.005
- 41)** <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.05.012>
- 42)** El Maghraoui A, Niamane R, Achemlal L, Allali F, Bahiri R, Benbouazza K, et al.Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de lapolyarthrite rhumatoïde : mise à jour 2014.*Rev Mar Rhum* 2014;30: 3-13
- 43)** Lavielle, M., & Dougados, M. (2018). Thérapeutiques ciblées dans la polyarthrite rhumatoïde : en association à des traitements de fond conventionnels ou en monothérapie ? *Revue Du Rhumatisme Monographies*, 85(1), 3–9. doi:10.1016/j.monrhu.2017.11.001

- 44)** Elasri, F., Souhail, H., Reda, K., Iferkhash, S., Massoudi, R., Idrissi, A., Oubaaz, A. (2011). L'intérêt des corticoïdes dans le traitement de l'ulcère stérile au cours de polyarthrite rhumatoïde : à propos d'un cas. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 34(10), 739.e1–739.e3. doi:10.1016/j.jfo.2010.11.023
- 45)** Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) – restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
- 46)** Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659-72.
- 47)** Maksymowych WP, Fitzgerald O, Wells GA, et al. Proposal for levels of evidence schema for validation of a soluble biomarker reflecting damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, and recommendations for study design. *J Rheumatol* 2009; 36:1792-9.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 245

سنة: 2020

التهاب المفاصل الروماتويدي من الفسيولوجيا
المرضية إلى العلاج الموجه

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: نور اليقين الجاوي

المزداد في 1995/07/17 بالدار البيضاء

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب المفاصل الروماتويدي، الفيزيولوجيا المرضية، العلاج الموجه.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: رشيد حادف

أستاذ في علم المناعة

مشرف

السيد: عبد الحميد زرارة

أستاذ في علم المناعة

أعضاء

السيد: رشيد رزين

أستاذ في الطب الوقائي

السيد: منصف راجحي

أستاذ في الطب الباطني