

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



Année 2015

Thèse N°065/15

**STATUT DE LA VITAMINE D AU COURS
DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
(A propos de 280 Cas)**

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/04/2015

PAR
Mme. BENJEBARA HANAE
Née le 08 Décembre 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE – VITAMINE D – CARENCE

JURY

M. HARZY TAOUFIK	PRESIDENT	
Professeur agrégé de Rhumatologie		
Mme. ABOURAZZAK FATIMA EZZAHRA	RAPPORTEUR	
Professeur agrégé de Rhumatologie		
Mme. TAHIRI LATIFA	} JUGES	
Professeur agrégé de Rhumatologie		
Mme. RABHI SAMIRA		
Professeur agrégé de Médecine Interne		

PLAN

PLAN	-----	1
LISTE DES ABREVIATIONS	-----	5
INTRODUCTION	-----	7
PARTIE THEORIQUE	-----	9
I. RAPPEL SUR LA PR	-----	10
A. Définition	-----	10
B. Epidémiologie de la PR	-----	11
C. Physiopathologie de la PR	-----	11
1. Phase de déclenchement de la maladie	-----	12
1.1. Facteurs hormonaux	-----	12
1.2. Facteurs génétiques	-----	13
1.3. Facteurs environnementaux	-----	14
1.4. Facteurs psychologiques	-----	14
2. Phase d'inflammation de la synoviale	-----	15
3. Phase de destruction articulaire	-----	21
D. Diagnostic positif de la PR	-----	23
1. Diagnostic clinique	-----	23
1.1. Phase de début	-----	23
1.2. Phase d'état	-----	24
2. Diagnostic biologique	-----	30
2.2.1 Facteur rhumatoïde	-----	30
2.2.2 Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP)	-----	31
3. Diagnostic radiologique	-----	32
4. Critères de diagnostic	-----	36
4.1. Critères ACR 1987	-----	36
4.2. Critères ACR/EULAR 2010	-----	37

E. Diagnostic différentiel	38
F. Evaluation de l'activité et de la sévérité de la PR	40
G. Evolution et pronostic de la PR	41
H. Traitement de la PR	42
1. Traitements symptomatiques	42
2. Traitements de fond	43
II. VITAMINE D EN RHUMATOLOGIE	47
A. Introduction	47
B. Métabolisme et rôles physiologiques de la vitamine D dans l'homéostasie calcique	48
C. Effets osseux et extra osseux de la vitamine D	49
D. Evaluation du statut vitaminique D	54
1. Statut de la 25OH vit D	54
2. Causes d'insuffisance et de carence en vitamine D	55
E. Prévalence du déficit en vitamine D et correction	56
III. VITAMINE D ET POLYARTHRITE RHUMATOIDE	58
A. Vitamine D et maladies inflammatoires	58
B. Vitamine D et PR	59
PARTIE PRATIQUE	61
A. Objectifs de l'étude	62
B. Matériels et méthodes	62
1. Patients	62
2. Recueil et analyse des données	62
2.1. Données sociodémographiques	63
2.2. Caractéristiques de la PR	63
2.3. Valeur de la vitamine D	64

2.4. Analyse statistique -----	64
C. Résultats -----	65
1. Etude descriptive -----	65
1.1. Données sociodémographiques -----	65
1.2. Caractéristiques de la PR -----	67
1.3. Traitements utilisés -----	71
1.4. Valeur de la vitamine D -----	73
2. Etude analytique -----	74
2.1. Analyse univariée -----	74
2.2. Analyse multivariée -----	78
DISCUSSION -----	79
CONCLUSION -----	85
RESUME -----	87
ANNEXES -----	93
BIBLIOGRAPHIE -----	103

ABREVIATION

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
RIC	: Rhumatisme Inflammatoire Chronique
ACR	: American College of Rheumatology
EULAR	: European League Against Rheumatism
RM	: Raideur Matinale
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
IPP	: Inter Phalangienne Proximale
MCP	: Métacarpo-Phalangiens
MTP	: Métatarso-phalangiennes
FR	: Facteur Rhumatoïde
Anti-CCP	: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
VS	: Vitesse de Sédimentation
CRP	: Protéine C Réactive
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IG	: Immunoglobuline
TLR	: Toll Like Receptors
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène
CD	: Cellule Dendritique
TNF	: Tumor necrosis factor
RANK L	: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
RANTES	: Regulated Activation Normal T cell Expressed and Secreted
HSP	: Heat shock Proteins
DAS28	: Disease Activity Score

HAQ	: Health Assessment Questionnaire
MICI	: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
DMARDs	: Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs
MTX	: Méthotrexate
SALZ	: Salazopyrine
RTX	: Rituximab
INF	: Infliximab
TCZ	: Tocilizumab
VDR	: Vitamin D Receptor
OR	: Odds Ratio
IC	: Intervalle de Confiance

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune, la plus fréquente des Rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Elle correspond à un trouble de l'immunité dont la pathogénie est mal élucidée. C'est une affection plurifactorielle relevant des facteurs hormonaux, génétiques, environnementaux et psychologiques.

Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires et d'autre part d'une maladie systémique, pouvant engager le pronostic vital.

La vitamine D est désormais considérée comme une pré-pro-hormone avec plus d'une trentaine des tissus cibles. Le déficit et l'insuffisance en vitamine D étant une problématique mondiale, et touchant toutes les tranches d'âge, sont associés à une augmentation du risque de développement de différentes pathologies, non seulement osseuses.

Compte tenu du rôle important de la vitamine D dans la modulation des réponses immunitaires innées et adaptatives, et ses effets immuno-modulateurs dans une large gamme de maladies auto-immunes humaines y compris la polyarthrite rhumatoïde, des études récentes ont suggéré qu'un déficit en vitamine D pouvait contribuer à l'apparition de la PR, mais aussi jouer un rôle important dans son évolution.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la prévalence de la carence en vitamine D chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et son association avec l'activité, la sévérité de la maladie et l'invalidité physique des patients atteints de ce Rhumatisme inflammatoire chronique, suivis au sein de service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Hassan II.

PARTIE

THEORIQUE

I. RAPPEL SUR LA PR

A. Définition :

Etymologiquement, le terme de polyarthrite rhumatoïde signifie : « plusieurs (poly) articulations touchées par une inflammation (arthrite) et liée au facteur rhumatoïde ».

Anciennement appelée Polyarthrite Chronique Evolutive, la Polyarthrite rhumatoïde est une pathologie ostéo-articulaire à prédominance synoviale, considérée comme étant une maladie auto-immune car dans son déclenchement et dans sa pérennisation intervient un dérèglement de l'immunité avec formation d'auto-anticorps. On la qualifie également de maladie systémique car elle ne touche pas seulement les articulations, mais divers organes peuvent être atteints.

Le siège inflammatoire de la PR est la membrane synoviale. Une surproduction 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 que l'on appelle : le pannus synovial. La persistance de l'inflammation se répercute sur tous les éléments de l'articulation : cartilage, os situé sous le cartilage, ligaments, tendons... [1].

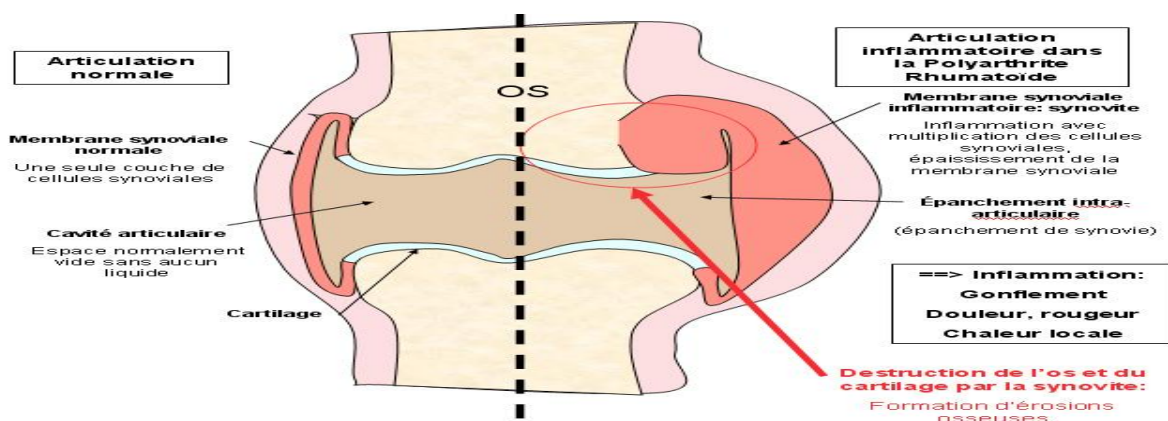


Figure 1 : Aspect du cartilage normal et arthritique [2]

B. Epidémiologie de la PR :

La Polyarthrite rhumatoïde est présente dans le monde entier. Cette pathologie est de façon certaine le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Il existe de grandes variations de prévalence en fonction du pays et des ethnies.

Ainsi, en Europe et en Amérique du Nord, la prévalence rapportée est de l'ordre de 0.8% de la population adulte. En Asie, elle serait comprise entre 0,3 et 0,8%. En Afrique, elle varie selon l'ethnie et l'habitat, ainsi elle est de 3,3 % en milieu urbain contre 0,87 % en milieu rural. En France, elle se situe entre 0,3 et 0,8 % et augmenterait avec l'âge. Enfin, dans les populations consanguines sa prévalence atteindrait 5,3% [3].

L'âge moyen d'apparition se situe entre 35 et 55 ans, avec une prédominance féminine marquée. Le sex-ratio est de 4 femmes atteintes pour 1 homme, mais cette différence diminue progressivement au-delà de 70 ans [4].

C. Physiopathologie de la PR :

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la PR. Toutefois, son origine reste toujours inconnue.

La Polyarthrite Rhumatoïde est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde.

De façon schématique, nous distinguons : **La phase de déclenchement de la maladie** , avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR impliquant surtout l'immunité innée, **la phase d'inflammation de la membrane synoviale** dont la

pathogénie est mieux connue impliquant plutôt l'immunité acquise et la **phase de destruction articulaire** secondaire à l'action des cytokines.

1. Phase de déclenchement de la maladie :

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : Des facteurs hormonaux, le terrain génétique, des facteurs environnementaux et même psychologiques. Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale :

1.1 Facteurs hormonaux :

La maladie est à prédominance féminine et survient le plus souvent en période pré-ménopausique. Certaines études épidémiologiques se sont intéressées à l'influence de la grossesse, de l'allaitement et de divers facteurs hormonaux endogènes et exogènes sur la survenue de la maladie. Elles ont ainsi montré que le risque de développer la PR pendant la grossesse est faible, alors qu'il est nettement plus élevé au cours du post-partum notamment durant l'allaitement. Une rémission transitoire peut fréquemment être observée lors de la grossesse chez les femmes poly-arthritiques. Une hypo-androgénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de la PR a été également démontrée, avec une baisse de la testostérone. La pilule contraceptive ou les traitements hormonaux substitutifs ne semblent pas modifier l'incidence de la maladie mais retarderaient son arrivée et sa sévérité.

Il existerait au cours de la PR une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui régule le cycle du cortisol. Les taux de cortisol circulants seraient normaux, cependant, la réponse cortisonique à un stress serait abaissée

et le rythme circadien du cortisol serait altéré. Il en serait de même pour la prolactine. De plus, le système immunitaire serait modulé par l'action de diverses hormones. Ainsi, la prolactine et les estrogènes l'activeraient, tandis que la testostérone et l'axe corticotrope l'inhiberaient, d'où l'entretien de l'inflammation et la destruction articulaire [5,6].

1.2 Facteurs génétiques :

Le terrain génétique prédisposant à l'apparition de la PR est suggéré par l'existence de formes familiales de la maladie à hauteur de 10 %, ainsi que par le fort taux de concordance chez les jumeaux homozygotes de l'ordre de 15 à 30 %, contre 5 à 10 % chez les jumeaux dizygotes. Les gènes susceptibles d'intervenir dans la survenue de la maladie sont :

- Les gènes codant pour les chaînes α et β du récepteur des lymphocytes T (TCR)
- Les gènes des Immunoglobulines (IG)
- Les gènes du système d'apoptose (Fas ligand)
- Les séquences régulatrices du TNF α

Cependant, l'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules du HLA de classe II, majoritairement exprimés au niveau de la membrane des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi épitope

partagé, pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T [7, 8, 9,12].

1.3 Facteurs environnementaux :

Des agents infectieux viraux (le virus d'Epstein-Barr ou les rétrovirus), bactériens (E. coli) et mycobactériens (M. tuberculosis) ont été incriminés dans l'initiation de la polyarthrite par des mécanismes de mimétisme moléculaire. Ils présenteraient des antigènes structuraux proches des composants de l'articulation. Une réaction d'immunité croisée pourrait alors se mettre en place et elle déclencherait la réaction inflammatoire observée dans la PR. Ainsi la protéine du choc thermique HSP 65 a une structure voisine d'une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante de l'articulation. L'HSP 70 d'E.Coli est reconnue par l'épitope partagé de la molécule d'HLA-DRB1*0401 et lui conférerait la propriété d'être un super « apprêteur d'antigène » [10].

D'autres facteurs environnementaux, comme le statut social, la vie urbaine par rapport au mode de vie rurale, le régime alimentaire, ont été incriminés dans le déclenchement de la PR, mais sans que cela soit formellement prouvé. En revanche, des études longitudinales ont montré que le tabagisme aurait la capacité d'augmenter la fréquence et la sévérité de la PR, et de diminuer l'efficacité de son traitement [11].

1.4 Facteurs psychologiques :

L'apparition de la maladie ou des poussées inflammatoires peut survenir dans les semaines ou les mois suivant un traumatisme affectif ou le plus souvent suivant un traumatisme physique tel qu'un accident de voiture, un deuil brutal ou encore un

accouchement. Ceci permet d'orienter le diagnostic devant un rhumatisme inflammatoire débutant [12].

2. Phase d'inflammation de la synoviale :

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

2.1 Les acteurs cellulaires :

La physiopathologie de la PR est basée sur l'interaction entre CPA, lymphocytes T et les synoviocytes.

- **Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) :**

Les molécules HLA de classe II sont généralement exprimées à la surface des CPA et sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire dirigée par les lymphocytes T. Les CPA sont composées de monocytes, macrophages, lymphocytes B et de cellules dendritiques(CD), elles sont douées d'une aptitude à l'endocytose et à la protéolyse de ces molécules à l'intérieur des lysosomes.

Au cours de la PR, Les cellules dendritiques seraient responsables de la présentation initiale de l'antigène aux lymphocytes T. Elles seraient activées dans les organes lymphoïdes, subiraient un processus de chimiotactisme induit par des chimiokines (MIP-3 α et β et chimiokines CC retrouvées en grande quantité dans la synoviale) et migreraient du sang périphérique vers la synoviale rhumatoïde. Un défaut d'apoptose induit par des facteurs anti-apoptotiques présents dans la synoviale, prolongerait la durée de vie de ces CD, permettant ainsi une présentation prolongée des antigènes arthritogènes aux lymphocytes et une persistance de la réaction inflammatoire [13,14].

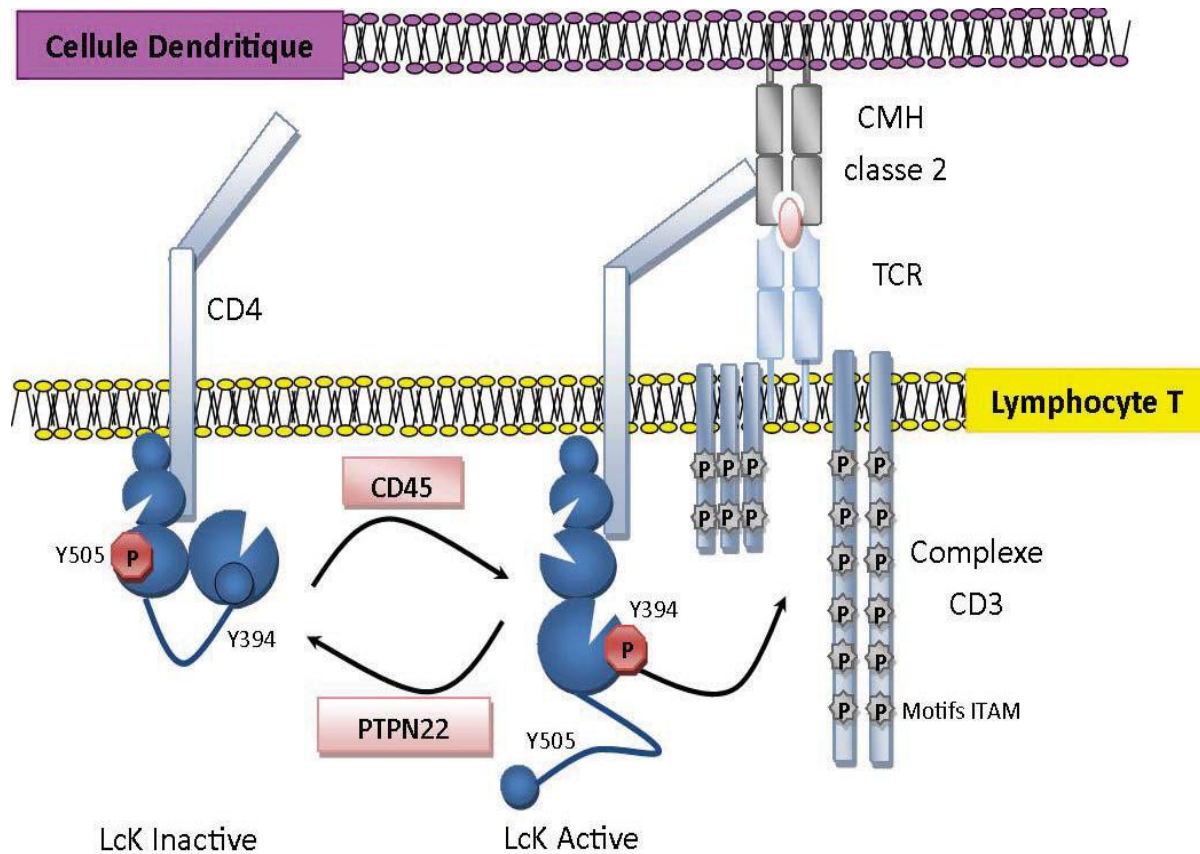


Figure 2 : Activation d'un lymphocyte T par une cellule dendritique [15]

- **Les lymphocytes T :**

La proportion de lymphocytes T auto-réactifs capables de réagir avec les peptides du soi serait plus élevée chez les patients poly-arthritiques que chez les patients sains et serait due à une anomalie de la sélection thymique [16].

Après reconnaissance d'un antigène, les lymphocytes T naïfs du thymus vont se différencier en lymphocytes Th1 (CD4+) producteurs d'interférons γ (IFN γ), d'IL2 ou encore d'IL17, et seront retrouvés en abondance dans la synoviale sous forme d'agrégats proches des ganglions lymphoïdes [17,18]. Ces lymphocytes dits auxiliaires peuvent être à nouveau activés par les CPA, grâce à la reconnaissance de l'antigène et du CMH par le TCR du lymphocyte T CD4+ et par interaction entre les molécules de co-stimulation B7 de la CPA et CD28 du lymphocyte Th1.

L'activation des T auxiliaires est sous contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4⁺ et CD25⁺ capables d'inhiber leur expansion clonale par l'intermédiaire de la molécule CTLA4 qui interagit avec le CD28 des T auxiliaires et envoie un message inhibiteur [19].

Les lymphocytes T activés vont interagir avec les cellules endothéliales de l'endothélium des veinules post-capillaires et les activer par libération de cytokines (TNF α , IL1, IFN γ). Les cellules endothéliales nouvellement activées et les lymphocytes T activés vont alors produire des molécules d'adhésion, sélectines puis intégrines qui réagissent entre elles. Ce processus d'interaction favorise la diapédèse des lymphocytes circulants qui passent alors dans la membrane synoviale et expriment à leur surface membranaire des récepteurs aux chimiokines comme CCR5, qui reconnaissent des chimiokines telles que RANTES produites dans la synoviale [20, 21, 22].

Les lymphocytes Th1 vont également être capables d'activer par l'intermédiaire de cytokines (IL2, IFN γ) les cellules résidentes dans la synoviale comme les lymphocytes B, les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes qui à leur tour vont libérer des chimiokines et des molécules d'adhésion qui favorisent le recrutement des monocytes et des polynucléaires neutrophiles circulants du compartiment sanguin vers le compartiment synovial ; ce processus constitue l'adressage [23].

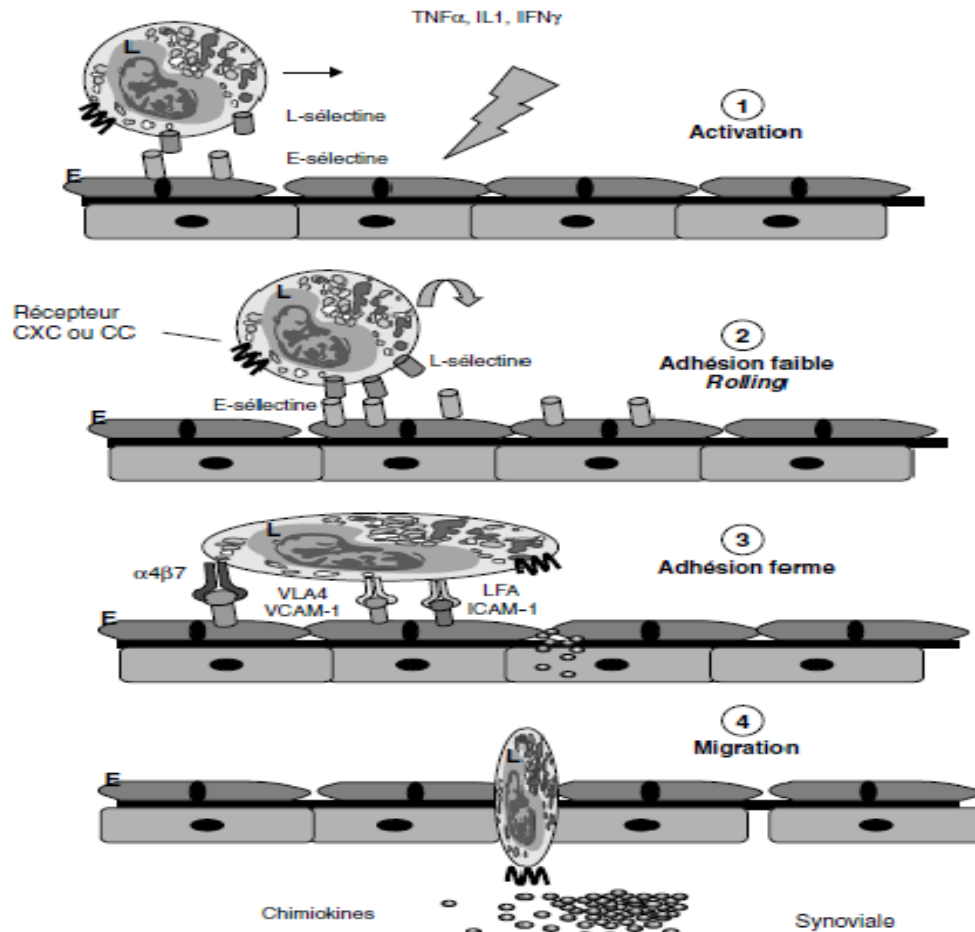


Figure 3 : Les différentes étapes de la migration transendothéliale [24].

- Les synoviocytes :

Les lymphocytes T vont ensuite interagir avec les synoviocytes qui constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale, elles produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation et de destruction ostéo-cartilagineuse comme la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1 ou encore l'IL6. Ils interagissent également avec les macrophages et les CPA amplifiant la réaction inflammatoire, cependant l'inflammation locale de l'articulation dépendra plus de l'action des synoviocytes [25, 26, 27].

- **Les lymphocytes B :**

Les lymphocytes B sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4+. Ils possèdent en effet des facteurs rhumatoïdes membranaires qui leurs permettent de capter très efficacement des complexes immuns. Les lymphocytes B ont la possibilité de produire certains auto-anticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-collagène et les anticorps dirigés contre des protéines citrullinées obtenues à partir de résidus arginine. Les anticorps anti-CCP (citrullinated cyclic peptide) reconnaissent également les résidus citrullinés de protéines comme la fillagrine, le collagène ou la fibrine, cependant le rôle de ces peptides citrullinés dans la PR est encore à démontrer [28,29].

2.2 Acteurs intercellulaires : Les cytokines

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti inflammatoires. Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR [30 ,31].

L'IL1 et le TNF α sont des médiateurs clefs de l'inflammation. Ils contrôlent la production de nombreuses cytokines comme le fibroblast growth factor (FGF), le vascular endothelial growth factor (VEGF) et les chimiokines, mais aussi des molécules d'adhésion qui interviennent également dans la réaction inflammatoire en favorisant l'angiogenèse et le recrutement des cellules dans la synoviale [32].

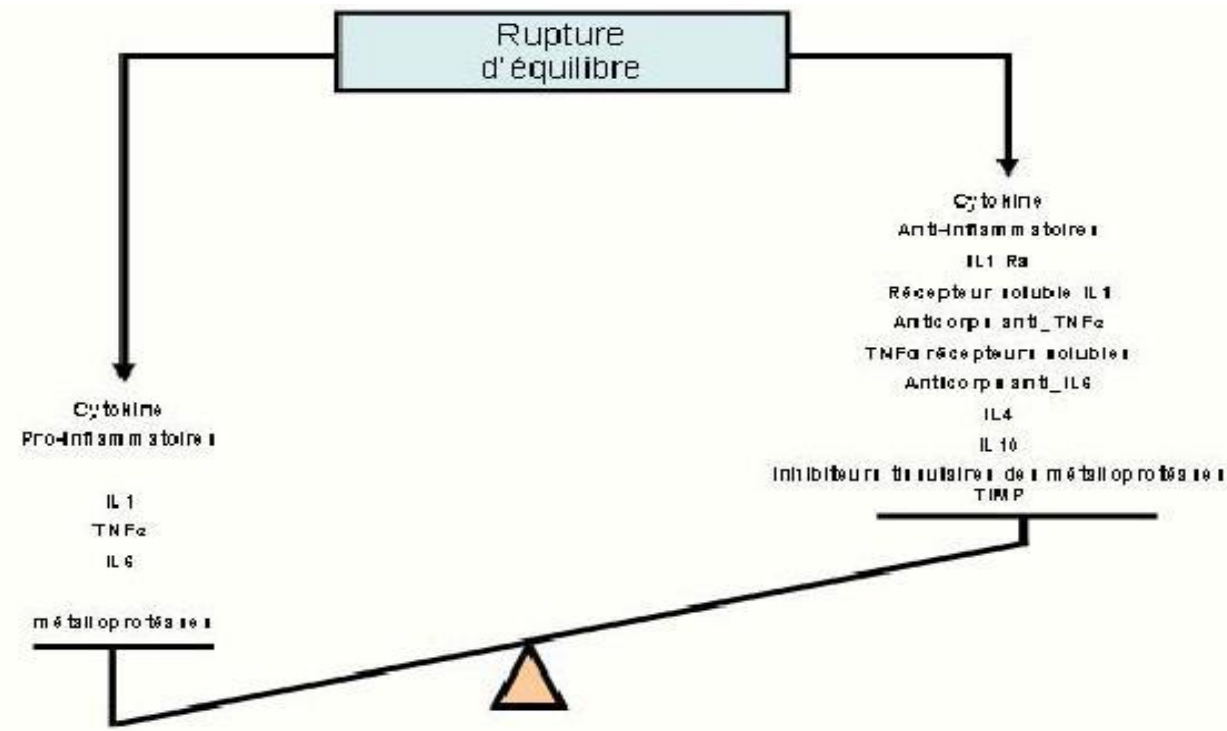


Figure 4 : Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires. [33]

2.3 Acteurs intracellulaires : Les voies de signalisation

La fixation de cytokine sur un récepteur membranaire provoque une modification de ce récepteur avec une phosphorylation du récepteur ou de l'enzyme qui lui est associée. Ce processus de phosphorylation entraîne le déclenchement d'une cascade enzymatique (protéines kinases) qui aboutit à l'activation de facteurs de transcription. Parmi ceux-ci, AP-1 et NFκB surexprimés dans les synoviocytes, interviennent dans des voies de signalisation qui contrôlent la synthèse de protéines participant à l'inflammation de la synoviale et à la destruction des articulations. Ils régulent également l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL6 et le TNFα, des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines, de l'angiogenèse (VEGF, chimiokines, FGF) et du recrutement cellulaire dans la synoviale, notamment des molécules d'adhésion et des chimiokines [34, 35, 36].

3. Phase de destruction articulaire :

La destruction ostéo-articulaire est la conséquence de la prolifération pseudo-tumorale des synoviocytes et de l'action des cytokines. IL1 et TNF α auraient un rôle conséquent dans cette destruction, ils induisent en effet la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale mais aussi la production par ces synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage [37, 38, 39].

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

La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les pré-ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR [40, 41].

En résumé :

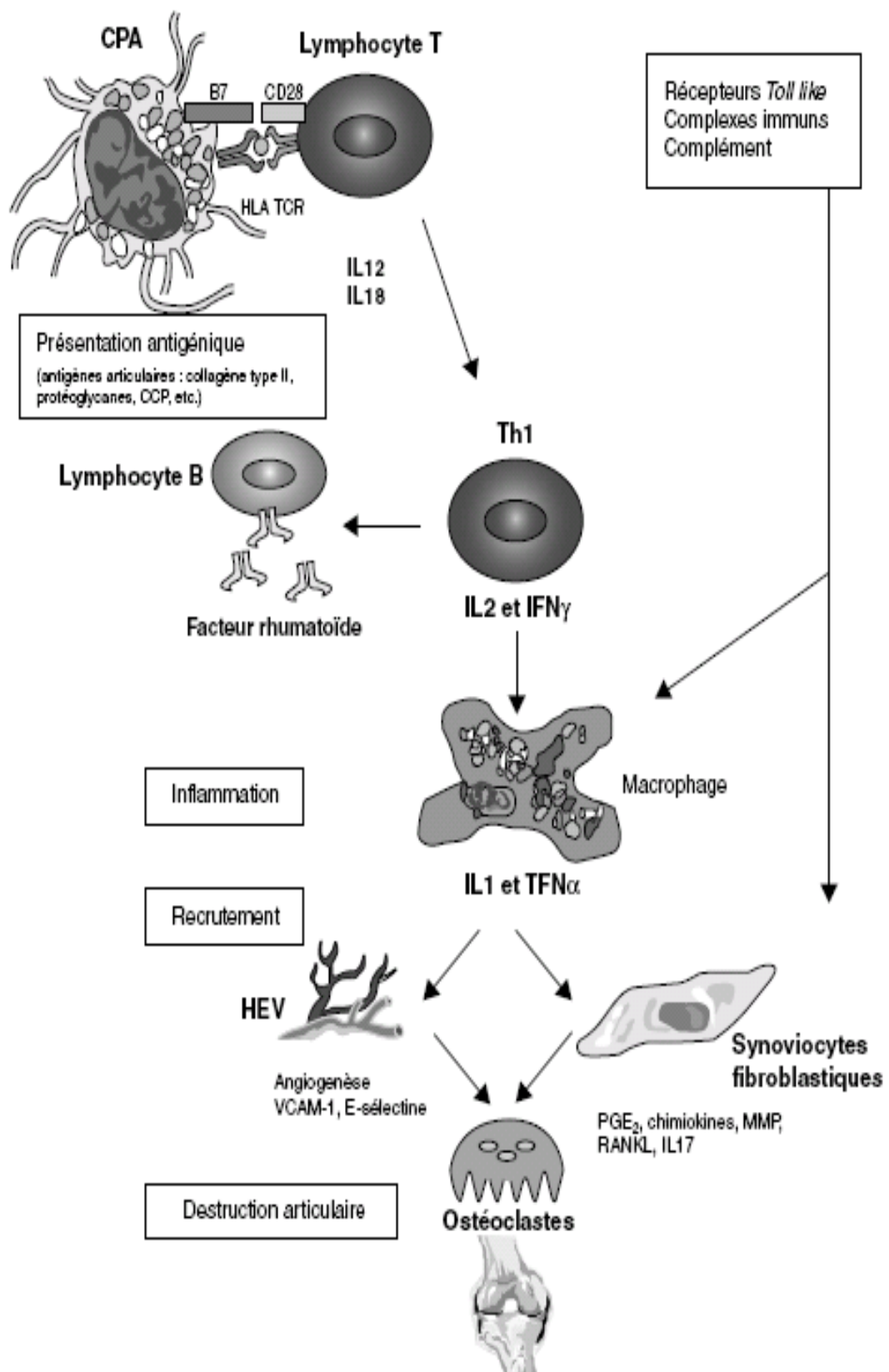


Figure 5 : Différentes phases de la physiopathologie de la PR [14].

D. Diagnostic positif de la PR :

1. Diagnostic clinique :

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

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

1.1. Phase de début :

Une polyarthrite avérée est une polyarthrite bilatérale et symétrique. Toutes les articulations synoviales peuvent être touchées, cependant la prédominance de l'atteinte est distale. Les patients se plaignent de douleurs nocturnes les réveillant la nuit, étant maximales le matin au réveil et s'accompagnent de raideurs articulaires non soulagées par le repos, qui cèdent après un dérouillage matinal, ces raideurs peuvent revenir dans la journée lors d'arrêt d'une activité prolongé.

Il est important de préciser qu'à la phase de début, les patients ne présentent pas de déformation des articulations concernées. Cependant, il peut y avoir le matin des signes discrets de l'inflammation.

Il faut rechercher une participation tendineuse (téno-synovite) qui est très évocatrice du diagnostic de la PR. Les tendons les plus touchés étant ceux de la main et du pied.

Il existe différents modes de début, les plus fréquents étant une oligo–arthrite distale (70%), une polyarthrite aiguë fébrile (20%) et une atteinte rhizomélique inaugurale concernant les épaules et les hanches (5%). D'autres modes de début existent mais sont beaucoup plus rares telle une mono–arthrite ou un début biologique pur qui se caractérise par la présence de FR dans le sang sans signes articulaires et qui multiplierait par 40 le risque de développer une PR chez un sujet sain. La phase de début peut durer de quelques mois à quelques années [42, 4].

1.2. Phase d'état :

La phase d'état s'installe progressivement. Elle comporte souvent des déformations articulaires caractéristiques. Cependant 30% des patients ne présentent aucune déformation ni anomalie radiographique qui peuvent également être associés à des signes extra–articulaires.

– Manifestations articulaires :

- ❖ **L'atteinte des mains**, la plus caractéristique de la PR, est souvent inaugurale, les déformations les plus spécifiques sont :
 - La déviation cubitale des doigts en “coup de vent” (figure 6).
 - La déformation en “col de cygne” (figure 7).
 - La déformation en “boutonnière” (figure8).
 - La déformation “en maillet” ou “en marteau (figure 9).
- ❖ **L'atteinte du pouce**, particulièrement fréquente et invalidante, prenant l'aspect classique de pouce en “Z” (atteinte MCP) (figure 10).
- ❖ **L'atteinte des poignets**, précoce, concerne l'articulation radio–cubitale inférieure, avec luxation de la styloïde cubitale (aspect en “touche de piano”).

- ❖ **L'atteinte des pieds** est très invalidante et survient dans 90 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte MTP aboutissant à une déformation du pied (figure 11).
- ❖ **L'atteinte des hanches** engendre une coxite rhumatoïde et doit être systématiquement recherchée. Elle est présente chez environ 15 % des patients et aggrave particulièrement le pronostic fonctionnel.
- ❖ **L'atteinte du rachis cervical**, érosive, se manifeste au niveau de la charnière cervico-occipitale, par une arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (diastasis C1, C2) et un risque d'impression basilaire. Elle peut engendrer une compression médullaire [43, 44, 45].



Figure 6 : Déviation cubitale des doigts en “coup de vent”



Figure 7 : Déformation en "col de cygne"



Figure 8 : Déformation en "boutonnière"



Figure 9 : Déformation “en maillet” ou “en marteau”



Figure10 : Aspect de pouce en “Z”



Figure 11 : Déformation du pied par atteinte du MTP

- **Manifestations tendineuses :**

Ces manifestations sont constantes à la phase d'état et touchent préférentiellement les tendons des mains, des pieds et des chevilles. Le kyste est mobile lorsque le tendon bouge, ce qui différencie cette lésion d'un kyste synovial, ces manifestations sont en général indolores.

Si les kystes se situent au niveau des fléchisseurs des doigts, la prise en charge doit être rapide car à terme il peut y avoir un enraidissement des doigts. La prise en charge se fera dans un programme rééducatif.

Dans 25% des cas une ténosynovite peut se compliquer d'une rupture tendineuse qui peut passer inaperçue si l'articulation est très déformée. La conduite à tenir face à une ténosynovite qui perdure plus de 6 mois malgré un traitement bien conduit doit amener à une ténosynovectomie associée à l'ablation chirurgicale des lésions osseuses [12, 46].



Figure12: Ténosynovite des extenseurs [46]



Figure 13 : Ténosynovite des longs fibulaires [46]

– **Manifestations extra-articulaires :**

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde :

- Une altération de l'état général
- Des nodosités sous-cutanées ou des nodules rhumatoïdes
- Des adénopathies
- Une vascularite rhumatoïde, rare, concernant moins de 1 % des cas
- Un syndrome sec à type de xérophtalmie et xérostomie (anticorps anti-SSA et anti-SSB ont une fréquence de l'ordre de 5 %)
- Une atteinte cardiaque (péricardite, endocardite)
- Une atteinte rénale, qui doit faire redouter une amylose de type AA ou le plus souvent une atteinte iatrogène
- Une atteinte pulmonaire (infections pleuro-pulmonaires, pleurésie rhumatoïde, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, nodule rhumatoïde pulmonaire et bronchectasies semblent beaucoup plus fréquentes au cours de la PR)

- Une atteinte de l'œil (sclérite, épisclérite, rares mais de mauvais pronostic)
- Des manifestations hématologiques (anémie inflammatoire, syndrome de Felty, splénomégalie isolée, leuco-neutropénie...) [44].

2. Diagnostic biologique :

2.1 Examens de biologie générale :

- Un hémogramme : A la recherche d'une anémie normochrome normocytaire d'origine inflammatoire, le plus souvent discrète.
- Un dosage de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive sérique : Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique avec augmentation de la VS globulaire et parfois de la CRP. Cependant une VS normale n'élimine pas le diagnostic d'une PR
- Electrophorèse des protéines : A la recherche d'une augmentation des alpha 2-globulines et parfois des gammaglobulines [4, 46,47].

2.2 Examens de biologie spécialisée :

2.2.1 Facteur rhumatoïde :

Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps qui reconnaît la portion Fc de l'IgG, son rôle dans la pathogénie de la PR n'est pas complètement élucidé. La stimulation antigénique par des produits IgG modifiés et les complexes immuns IgG peut induire l'expression du FR sur la surface cellulaire des lymphocytes B dans la PR. Le FR peut aussi jouer un rôle dans l'activation des cellules B et le maintien de la réponse inflammatoire. La présence de FR dans le sérum des patients ayant une PR traduit habituellement une maladie plus agressive, leur détection est historiquement réalisée par deux techniques :

- * Agglutination de particules de latex recouvertes d'IgG humaines (appelée test au latex).

* Hémagglutination passive utilisant des IgG de lapin fixées à la surface des globules rouges du mouton (appelée test de Waaler–Rose)

Les techniques aujourd’hui préconisées sont des techniques néphélométriques, turbidimétriques ou immunoenzymatiques (de type Elisa).

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

La sensibilité du test varie également en fonction du stade de la maladie (faible au stade précoce). Cependant, même si les FR ne sont pas spécifiques de la PR, leur recherche et quantification restent utiles pour la prise en charge d’un rhumatisme inflammatoire [48, 49, 50, 51].

2.2.2 Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) :

Ces auto-anticorps ont reçus successivement plusieurs appellations : anti-périnucléaires (1964), anti-kératine (1979), anti-stratum corneum, anti-filaggrine (1993), anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), anti-peptides ou protéines citrullinés (APPC) (2000). Ces anticorps ont comme cible commune des épitopes citrullinés générés par la modification post-traductionnelle de différentes protéines au cours de l’inflammation. Cette modification est nommée déimination ou citrullination et se fait grâce à une enzyme, la peptidyl arginine déiminase, au sein de la membrane synoviale [52, 53, 54].

Les dépôts de fibrine, porteurs d’épitopes citrullinés sont une des caractéristiques du tissu synovial rhumatoïde et sont la cible des Ac produits localement par les plasmocytes infiltrant ce tissu et participant au maintien de l’inflammation. La vimentine citrullinée est également présente dans la synoviale des patients atteints de PR.

Les ACPA sont recherchés par des techniques immuno-enzymatiques de type Elisa qui permettent leur quantification, ils ont une grande spécificité diagnostique, allant de 93 à 98 %. Leur présence chez des patients ayant une PR récemment découverte est un marqueur prédictif du développement d'une PR érosive et oriente la prise en charge thérapeutique.

D'autres auto-Anticorps ont été décrits comme les auto-anticorps anti-Sa, les auto-anticorps anti-alpha-énolase, les auto-Anticorps anti-calpastatine, l'anti-glucose-6-phosphate isomérase, les anti-RA 33 et les anti-p68. Cependant, leur valeur diagnostique reste limitée comparée aux ACPA.

Les ACPA apparaissent plus précocement que les FR lors d'une PR, ces deux Anticorps peuvent être décelés dans de nombreuses autres maladies avec une fréquence variable selon la technique utilisée [54, 55, 56, 57].

3. Diagnostic radiologique :

3.1 Radiographie standard :

La radiographie à une valeur diagnostique et pronostique, les clichés à demander sont :

- Mains : face
- Avant-pieds : face et $\frac{3}{4}$
- Thorax : face
- Radiographies des articulations douloureuses.
- Radiographie du rachis cervical de profil en hyper-flexion et en hyper-extension devant une suspicion de luxation atloïdo-axoïdienne.

Au stade initial de la PR, la radiographie montrera tout au plus un épaissement des parties molles juxta-articulaires et une «Déminéralisation en bande » des métacarpes et des phalanges. Les signes caractéristiques de la PR apparaissent à la phase d'état, soit environ 6 mois après le début :

* Erosion péri-articulaires : Ce sont les premières lésions qui apparaissent, précèdent les pincements articulaires dans 50% des cas. L'atteinte de la face antérieure de la tête du 5ème métatarse à l'incidence de $\frac{3}{4}$ est précoce et fort évocatrice d'une PR.

* Pincement de l'interligne articulaire : Il traduit l'érosion des cartilages, le siège de prédilection est identique à celui des érosions articulaires. Au stade avancé, les os du carpe sont soudés entre eux et donnent l'aspect de carpite fusionnante, la tarsite fusionnante est aussi possible mais rare.

* Géodes : Ce sont des lacunes osseuses arrondies siégeant au voisinage des érosions et pincements articulaires. L'atteinte des os du carpe est fréquente [58, 59].

Le rythme de la surveillance radiologique est en général effectué tous les 6 mois au cours des premières années, puis, selon les cas, tous les ans à tous les deux ans. [59]



Figure 13 : Aspects radiographiques d'une PR:

Déminéralisation « en bande » sans lésions articulaires (a), érosion osseuse débutante (flèche) avec pincement de l'interligne (encadré)(b), érosion de la tête du 5ème MTP non visible sur la radiographie de face (c) mais bien visible sur l'incidence de $\frac{3}{4}$ (d).



Figure14 : PR érosive au stade avancé :

Pincement radio-carpien (a), subluxation ulnaire du carpe (a), carpite fusionnante (b), pincement des MTP (c).

3.2 Autres techniques d'imagerie :

L'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent l'évaluation et le suivi de la PR.

L'échographie articulaire apparaît plus sensible que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire, et plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses.

Dans l'étude de Wakefield comportant 100 PR, et comparant l'échographie et la radiographie des métacarpo-phalangiennes de la main dominante, l'échographie détectait 3,5 fois plus d'érosions que la radiographie, et la corrélation avec les érosions vues par l'IRM était excellente [60, 61].

Le power doppler donne de plus des observations sur le caractère inflammatoire des synovites en permettant de détecter et de quantifier la vascularisation. Cependant, il existe des difficultés pratiques liées à la méthode non standardisée et au manque du personnel entraîné [62].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Elle permet une évaluation des lésions osseuses précoces (œdèmes, géodes et érosions), une description de la synoviale inflammatoire des articulations et des gaines tendineuses, et permet de distinguer entre lésions inflammatoires actives et lésions synoviales chroniques fibreuses.

Il a été montré qu'un système de graduation et/ou des méthodes d'évaluation du volume de la membrane synoviale hypertrophiée pouvaient être utiles à l'évaluation de l'activité de la maladie et de sa réponse au traitement [61, 63].

4. Critères de diagnostic :

4.1 Critères de l'ACR 1987 pour la classification de la PR :

- **Raideur articulaire matinale** : Raideur matinale articulaire ou péri-articulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.
- **Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires** : Gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP, les MCP, les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP.
- **Arthrite des articulations des mains** : Gonflement d'au moins un groupe articulaire (voir définition en 2) parmi poignets, IPP ou MCP.
- **Arthrite symétrique** : Atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires (voir définition en 2) des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).
- **Nodules rhumatoïdes** : Nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires observés par un médecin
- **Facteur rhumatoïde sérique** : Mise en évidence de quantités anormales de FR sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux.
- **Modifications radiologiques** : Modifications radiologiques typiques de la PR sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes.

⇒ **Au moins 4 des 7 critères sont exigés [44, 64].**

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

4.2 Critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic d'une PR débutante :

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

Atteinte articulaire (0-5)	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
>10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
Au moins un test faiblement positif (1 à 3 x v.normale)	2
Au moins un test fortement positif (>3 x v.normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
> 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP ou VS élevée	1

Tableau 1 : critères ACR/EULAR 2010

⇒ Le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6 [65].

E. Diagnostic différentiel:

1. Devant un début aigu poly-articulaire :

a. Rhumatisme articulaire aigu : RAA

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

b. Polyarthrite inaugurale d'hépatite virale

Dosage des transaminases, de l'Ag hbs et des IgM anti-HBc; la polyarthrite guérit avec l'apparition de l'ictère.

c. Autre polyarthrite virale : Rubéole et Parvovirus B19.

d. Manifestations articulaires de l'endocardite d'Osler

Intérêt des hémocultures, de l'échocardiographie à la recherche de végétations valvulaires.

2. Devant un début mono-articulaire :

a. Tuberculose : Intérêt de la biopsie synoviale.

b. Crise de goutte ou plus souvent de chondrocalcinose articulaire

La recherche des microcristaux dans le liquide synovial.

c. Arthrite infectieuse d'expression abâtardie par un traitement antibiotique

3. Devant une polyarthrite non destructrice :

a. Connectivite : lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD), polymyosite, sclérodermie, périartérite noueuse (PAN)

b. Syndrome de Sjögren primitif

4. Devant une polyarthrite destructrice :

a. Rhumatisme psoriasique :

Le caractère moins symétrique de l'atteinte articulaire qui peut précéder les signes cutanés de psoriasis.

b. Manifestations périphériques d'une spondylarthrite ankylosante :

Il s'agit habituellement d'un homme jeune, l'interrogatoire retrouve les douleurs rachidiennes et sacro-iliaques, l'existence possible d'une iritis. La prédominance des manifestations périphériques doit faire chercher une étiologie: syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, psoriasis, entérocolopathie (Crohn et RCH).

5. Autres diagnostics différentiels :

a. La pseudo-polyarthrite rhizomélique

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

b. Polyarthrite œdémateuse du sujet âgé

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

c. Rhumatismes inflammatoires plus rares

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

+La maladie de Whipple : Rare mais trompeuse, pouvant se manifester par une polyarthrite, des troubles digestifs et des adénopathies secondairement [46, 66].

F. Evaluation de l'activité et de la sévérité de la PR:

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

- Critères cliniques :
 - Début aigu
 - Début poly-articulaire
 - Présence de nodules rhumatoïdes
 - Présence de manifestations extra-articulaires
- Critères biologiques :
 - Marqueurs biologiques d'inflammation (VS, CRP)
 - Facteur rhumatoïde fortement positif
 - Anticorps anti- CCP (ACPA) fortement positifs
- Critères radiologiques:- Présence d'érosions articulaires précoces
- L'âge jeune au début de la maladie, le sexe féminin, le faible niveau de formation et un statut socio-économique défavorisé sont pour plusieurs auteurs des éléments péjoratifs aussi bien en terme de mortalité qu'en ce qui concerne le handicap fonctionnel à long terme [67, 68].

Concernant le degré d'handicap fonctionnel à moyen terme, évalué par le score HAQ, il est rempli par le patient et il explore 8 items. Le score obtenu est compris entre 0 et 3 (sans aucune difficulté, avec quelques difficultés, avec beaucoup de difficultés, incapable de le faire) (annexe2) [69, 70, 71, 72].

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

de l'activité de la maladie par le patient à partir de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) (annexe3) [68, 73].

En considérant le DAS28, une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si DAS28 >5, 1
- Activité modérée si DAS28 >3, 2 et ≤5, 1
- Activité faible si DAS28 ≤3, 2
- Rémission si DAS28 est <2, 6.

G. Evolution et pronostic de la PR :

La PR est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes sévères, avec soit des destructions articulaires rapides, source d'un handicap fonctionnel important, soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

A l'opposé, la PR peut être bénigne, pouvant guérir complètement, soit entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales, voire inexistantes même après de longues années d'évolution. Des remissions spontanées sont fréquentes au cours de la PR, elles surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer de quelques mois à plusieurs années.

Les patients atteints de PR ont une espérance de vie réduite de 10 ans par rapport à la population générale. Les maladies cardiovasculaires athéromateuses, favorisées par l'inflammation chronique, sont à l'origine d'une surmortalité par rapport à la population générale. Les facteurs de risque devront faire l'objet d'un dépistage régulier et de mesures thérapeutiques visant à les corriger [74, 75, 76, 77].

H. Traitement de la PR:

Trois objectifs principaux :

- **Agir sur la douleur** à l'aide d'un traitement symptomatique.
- **Ralentir l'évolution de la maladie** à l'aide d'un traitement de fond.
- **Maintenir la fonction des articulations des patients**, c'est pour cela que l'instauration d'un traitement précoce est importante.

1. Traitements symptomatiques

1.1. Les antalgiques :

Type paracétamol sont utilisés à dose maximale de 3g/jour en association avec de la codéine ou du dextropropoxyphène.

1.2. Les AINS :

Les AINS sont généralement prescrits en première intention au cours des premières semaines d'évolution d'une PR, avant l'établissement du diagnostic. Ils sont efficaces sur les douleurs inflammatoires, les gonflements et la raideur matinale, mais ces médicaments utilisés seuls, n'empêchent pas la progression clinique ni structurale de la maladie, et leur emploi est recommandé en association avec un traitement de fond. Rappelons que le traitement au long cours expose à un risque de gastro-toxicité, il conviendra donc de préférer l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 (coxibs), en association à des gastro-protecteurs [78].

1.3. Les corticoïdes:

La corticothérapie générale (prednisone, prednisolone) est un puissant anti-inflammatoire, très souvent prescrit au cours des PR débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée. Son emploi est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée. L'intérêt de la corticothérapie est de prévenir et retarder les destructions articulaires

de la PR. Elle peut être administrée par voie orale, intraveineuse, ou locale par infiltration au niveau des articulations qui restent inflammatoires malgré le traitement de fond [79, 80, 81].

2. Traitements de fond :

Ces traitements sont efficaces sur les signes cliniques et biologiques. Certains traitements sont capables de réduire la progression de la maladie voir de la stopper pour amener le patient à une rémission.

La rémission signifie qu'il y a une absence de signes inflammatoires à l'examen clinique (douleur, raideur) ainsi qu'à l'analyse sanguine. On note également un arrêt de la progression à la radiographie.

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

2.1 Traitements de fond classiques (DMARD) :

- **Méthotrexate :**

Le méthotrexate est un anti–métabolite, il s'agit d'un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. La posologie efficace est de 7,5 à 15 mg par semaine. L'efficacité est rapide, environ quatre à six semaines après le début du traitement, ce qui est rapide par rapport aux autres traitements de fond.

Les effets secondaires sont fréquents mais la plupart régressent à l'arrêt ou avec une réduction de la posologie hebdomadaire. La fréquence et la sévérité de certains effets indésirables sont diminuées par la prescription d'acide folique à une

posologie inférieure à celle du méthotrexate, afin de ne pas supprimer ses effets. L'acide folique est donné en une seule prise hebdomadaire, 48 heures après celle du méthotrexate.

Le Méthotrexate nécessite une surveillance régulière de la NFS et du bilan hépatique tous les 15j pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois. Prescrit chez la femme en âge de procréer, il faut y associer une contraception efficace (risque tératogène) [82].

- **Léflunomide :**

Cette molécule est un anti-métabolite qui inhibe les pyrimidines, elle permet un blocage de la division des cellules T, en particulier des lymphocytes T activés. Son efficacité a été montrée équivalente à celle du méthotrexate pour le contrôle des manifestations inflammatoires cliniques et biologiques. Le léflunomide est capable de ralentir les destructions articulaires évaluées sur les radiographies osseuses. Sa posologie associe une dose de charge de 100 mg par jour pendant 3 jours, suivie d'une dose d'entretien de 20 mg par jour. Elle peut être diminuée à 10 mg par jour en fonction de la tolérance. Son efficacité est rapide, en moyenne dans un délai de quatre semaines.

Ses principaux effets indésirables sont les diarrhées (25% des patients), la cytolyse hépatique (10% des patients) et l'HTA (5 à 7% des patients). Le léflunomide présente également une tératogénicité et impose l'association d'une contraception efficace.

La surveillance du traitement est semblable à celle du méthotrexate et comporte aussi un contrôle de la NFS et du bilan hépatique. [83]

- **Sulfasalazine :**

Cette molécule provient de l'association d'un sulfamide et d'un salicylé. Après son absorption par l'intestin grêle, elle est scindée en sulfapyridine et en acide 5-amino-salicylique. Le mécanisme d'action est mal connu, mais il semblerait que la molécule active sur les rhumatismes inflammatoires soit la sulfapyridine. La posologie est d'un comprimé par jour la première semaine, deux par jour la deuxième semaine, trois par jour la troisième semaine et ainsi de suite jusqu'à six comprimés par jour. Le délai d'apparition de son efficacité est d'environ quatre à six mois. Il nécessite aussi une surveillance de la NFS et du bilan hépatique à un rythme régulier : tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois [84].

- **Antipaludéens de synthèse (APS) :**

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

- Le sulfate d'hydroxy chloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg):

La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg /kg/ j.

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

Les effets des APS sont modestes mais réels. Ils sont réservés aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement [85].

2.2 Les biothérapies :

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

Vu la plus grande expérience avec les inhibiteurs du TNF, ces derniers sont actuellement un premier choix lorsque le recours à un agent biologique s'avère nécessaire, par exemple en cas d'efficacité insuffisante d'une association de DMARD classiques. Les inhibiteurs du TNF sont en principe administrés en association avec le méthotrexate, étant donné la plus grande efficacité de cette association par rapport à chacun des médicaments utilisés séparément.

Selon NICE et EULAR, en l'absence de réponse ou en cas de mauvaise tolérance aux inhibiteurs du TNF, d'autres agents biologiques tels que l'abatacept, le rituximab ou le Tocilizumab peuvent être envisagés, de préférence en association au méthotrexate [86].

3. Autres Traitements :

- **Traitement chirurgical** : A un stade précoce de la maladie la chirurgie va consister à enlever la membrane synoviale des articulations touchées (synovectomie), ce qui va soulager le patient et ralentir la destruction de l'articulation. A un stade avancée où l'articulation est détruite, l'ablation totale de l'articulation et son remplacement par des prothèses (genoux, hanches ...) sont possibles. L'avancée de cette technique a permis de réduire de façon considérable le handicap dans la polyarthrite rhumatoïde.
- **Traitements physiques** : kinésithérapie, ergothérapie, pédicurie-podologie.
- **Réadaptation** et notamment aménagement de l'environnement.
- **Education thérapeutique** du patient et interventions psychologiques.
- **Autres interventions**, notamment diététiques [87, 88, 89].

II. VITAMINE D EN RHUMATOLOGIE

A. Introduction :

La vitamine D est un composé liposoluble essentiel au maintien de l'équilibre minéral de l'organisme. Cette hormone existe sous deux formes : la vitamine D2 ou ergocalciférol produite par les végétaux et les champignons et la vitamine D3 ou cholécalciférol produite par les animaux et synthétisée par l'homme au niveau de la peau.

Le déficit en vitamine D est une problématique mondiale, touchant toutes les tranches d'âge. Sa prévalence varie selon les seuils retenus pour définir le statut de carence ou d'insuffisance, repose aujourd'hui sur la mesure de la concentration sérique de la 25-hydroxy vitamine D.

Plus récemment, la déficience en vitamine D a été associée au risque de survenue et/ou à la sévérité de nombreuses pathologies (cancer, maladies cardiovasculaires, sarcopénie, arthrose, infections, rejet de greffes. . .) et notamment de maladies auto-immunes telles que le diabète, la sclérose en plaque, puis les entérocolopathies inflammatoires (MICI) et les connectivites (polyarthrite rhumatoïde, lupus) [90, 91, 92].

Taux de 25(OH) D	En ng/ml	En nmol/l
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Carence vitaminique D	< 10	< 25

Tableau 2 : Valeurs de la vitamine D selon les recommandations du GRIO [115]

B. Métabolisme et rôles physiologiques de la vitamine D dans l'homéostasie calcique :

La vitamine D d'origine cutanée est transportée dans le sang, par une protéine porteuse (Vitamin D-Binding Protein, DBP) et la vitamine D alimentaire est transportée par la DBP et des lipoprotéines, jusqu'au foie où elle est hydroxylée en 25(OH)D (calcidiol, forme biologiquement inactive), puis au rein pour une 2ème hydroxylation, par le 1 alpha hydroxylase en 1,25(OH)₂D. Le 1,25 dihydroxyvitamine D (ou calcitriol) ainsi obtenue est la forme biologiquement active de la vitamine D, responsable des effets osseux et extra-osseux. La 25 hydroxylase n'est pas rétro-contrôlée par les concentrations de vitamine D, mais son affinité peut varier. L'hydroxylation en 1alpha est en revanche très strictement régulée, et en particulier stimulée par la parathormone (PTH), par l'hypophosphatémie et les carences en calcium [93, 94].

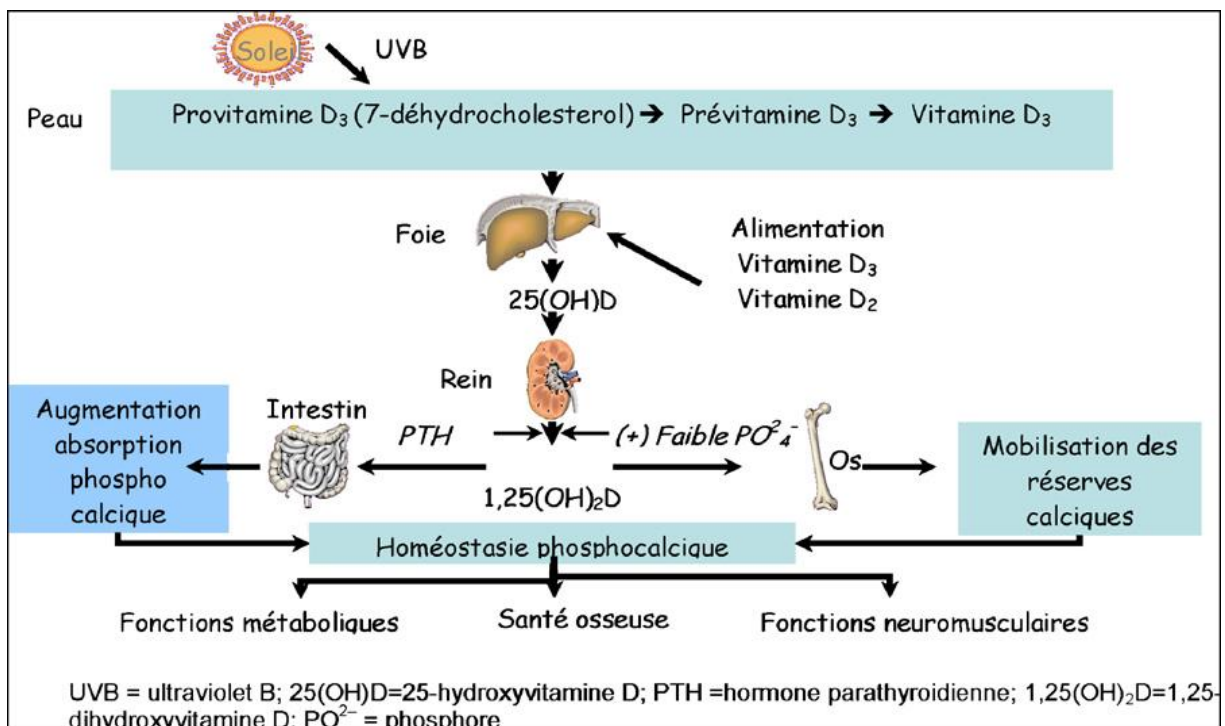


Figure 16 : La synthèse de la vitamine D [98]

La vitamine D régule l'homéostasie calcique, via le remodelage osseux et des interactions avec les glandes parathyroïdes, le rein et le tube digestif. Cette interaction permet une expression accrue du calcium binding protein (Ca-BP) et d'autres protéines favorisant le transport du calcium de la lumière intestinale vers la circulation sanguine.

Le 1,25(OH)₂D interagit aussi avec le vitamin D receptor (VDR) des ostéoblastes, stimulant l'expression de RANK-ligand et favorisant ainsi la maturation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes, qui mobilisent les stocks de calcium du squelette pour maintenir l'homéostasie calcique.

La vitamine D agit sur ses cellules cibles à la manière d'une hormone stéroïde, en se liant à son récepteur nucléaire (VDR). Ce dernier s'hétérodimérise, généralement avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR), puis se lie à une séquence ADN spécifique (VDRE) située dans certaines régions promotrices pour contrôler la transcription de gènes cibles impliqués dans le métabolisme calcique (protéines porteuses. . .), mais également dans la réponse immunitaire [95, 96, 97].

C. Effets osseux et extra osseux de la vitamine D

1. Effets osseux de la vitamine D :

1.1. Vitamine D et métabolisme phosphocalcique :

Il existe une relation étroite entre les concentrations de la vitamine D sérique et l'absorption du calcium qui est maximale c'est-à-dire de 65 % pour une concentration de vitamine D supérieure à 32 ng/mL (80 nmol/L). Et aussi avec Les concentrations sériques de parathormone, en effet la PTH commence à augmenter quand le taux de 25OHD est inférieur à 30 ng/mL (75 nmol/L). Chez les sujets ayant une valeur normale de 25OHD, les apports en calcium peuvent être inférieurs aux

recommandations actuelles c'est-à-dire de 800 mg quotidiens, sans faire varier la valeur de PTH [99].

1.2. Vitamine D et densité osseuse :

Les valeurs basses de 25OHD ont été associées dans des études transversales à des valeurs basses de la densité osseuse. Cette relation est significative pour une concentration de vitamine D comprise entre 22,5 et 94 nmol/mL, que ce soit chez des sujets âgés de moins ou de plus de 50 ans [100].

1.3. Effet anti-fracturaire de la vitamine D :

L'effet anti-fracturaire de la vitamine D n'est observé que pour des doses permettant d'obtenir des concentrations sériques supérieures à 30 ng/mL. Cet effet est plus important lorsque la vitamine D est associée à la prise de calcium [101].

1.4. Vitamine D et bisphosphonates :

Des données partielles obtenues à partir des études observationnelles ont suggéré un rôle potentialisateur éventuel de la vitamine D sur l'effet densitométrique des bisphosphonates. Il existe également une possibilité d'aggravation de la carence en vitamine D lors de l'introduction des bisphosphonates, ce qui nécessite un dosage de la 25OHD avant de commencer ce traitement [102].

2. Effet musculaire de la vitamine D :

Une étude transversale, réalisée à partir de la population NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a montré qu'il existe une diminution de la fonction musculaire chez les sujets qui ont une concentration sérique de vitamine D

inférieure à 40 ng/mL (100 nmol/L). La conséquence principale de ces déficits sur la fonction musculaire est l'augmentation du risque de chute [103].

Une autre étude conduite chez 124 patients institutionnalisés, avec différentes doses de vitamine D pendant 5 mois (200, 400, 600, 800 unités/j) comparativement au placebo, a montré que chez les sujets recevant 800 unités/j, il existe une réduction significative du risque de chute de 60 % par rapport aux patients ayant reçu le placebo [104].

3. Effets extra-squelettiques :

3.1 Cancer :

De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont suggéré que des concentrations élevées de 25OHD sont associées à une réduction de fréquence des cancers et une réduction de la mortalité liée au cancer (sein, rectum, l'ovaire, la vessie, l'œsophage, rein, poumon, pancréas, myélomes et des lymphomes).

Cependant, il n'a toutefois pas été démontré solidement un intérêt à donner de la vitamine D pour prévenir le risque de cancer [105].

3.2 Effet immuno-modulateur de la vitamine D :

Le 1,25-dihydroxyvitamine D3 [calcitriol], la forme active de la vitamine D, permet de promouvoir ses actions grâce à ses interactions avec les récepteurs spécifiques intracellulaires. La découverte de ces récepteurs dans les monocytes et les lymphocytes activés a conduit les chercheurs à évaluer le rôle de l'hormone sur le système immunitaire.

Le calcitriol inhibe la prolifération des lymphocytes et la production d'immunoglobuline de façon dose-dépendante. Au niveau moléculaire, le 1,25-D3

inhibe l'accumulation de l'ARNm de l'IL-2, IFN- γ . Au niveau cellulaire, l'hormone interfère avec la fonction des cellules T auxiliaires (Th), par la réduction de la production de d'immunoglobulines par les lymphocytes B et l'inhibition du transfert passif de l'immunité cellulaire par Th-clones in vivo.

Le calcitriol favorise aussi l'activité des cellules suppressives et inhibe la génération des cytotoxiques et des cellules NK. L'expression de l'antigène classe II sur les lymphocytes et les monocytes est également affectée par l'effet de cette hormone.

Lorsqu'il est administré in vivo, le 1,25(OH)₂D a été particulièrement efficace dans la prévention de maladies auto-immunes telles que l'encéphalomyélite auto-immune et le lupus mais son efficacité est restée limitée due à son effet hypercalcémique. [143]

3.2.1 Sclérose en plaques :

Des études épidémiologiques ont montré que les personnes qui ont vécu sous 35 degrés de latitude dans les 10 premières années de leur vie ont un risque de développer une sclérose en plaques (SEP) diminué de 50 %.

Des études expérimentales réalisées dans des modèles murins d'encéphalomyélite ont montré que l'administration de vitamine D avant l'induction de l'encéphalomyélite prévenait son apparition, et permettait également de diminuer la fréquence des poussées

3.2.2 Diabète :

D'autres études épidémiologiques ont montré que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type 1.

L'hypovitaminose D est associée à une augmentation de l'insulino-résistance, à une diminution de la production d'insuline, et à l'apparition du syndrome métabolique. Le mécanisme de ces associations n'est pas connu.

3.3 Effet anti-infectieux de la vitamine D :

L'expression des peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et les macrophages en présence d'un agent infectieux est dépendante de la présence de vitamine D. De plus, dans le macrophage, la vitamine D supprime l'activité des cytokines pro-inflammatoires (INF γ , TNF α , IL12).

Le 1,25 (OH) $_2$ D stimule l'expression génique de peptides antimicrobiens comme la cathélicidine qui sont impliqués dans la défense contre les microorganismes comme *Mycobacterium tuberculosis* [109].

3.4 Effet de la vitamine D sur le périodonte :

La périodontite est une affection chronique inflammatoire du périodonte, elle est fréquente chez les sujets âgés et responsable de la perte des dents.

Il existe un lien significatif entre les taux de vitamine D et la perte de l'attachement du périodonte chez les sujets âgés de plus de 50 ans; comparativement aux sujets qui ont un taux de 25OHD dans le quintile inférieur, la perte de l'attachement du périodonte est significativement moins importante que chez les sujets qui ont un taux de 25OHD dans le quintile supérieur (entre 90 et 100 nmol/L). Cet effet sur le périodonte est observé indépendamment de l'effet du calcium et de la vitamine D sur la densité osseuse [110].

3.5 Vitamine D et risque cardiovasculaire :

Le VDR est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes. Une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire est observée chez les sujets vivant à de hautes latitudes.

Il existe un lien significatif entre une concentration basse de vitamine D et une élévation de la tension artérielle et donc à une augmentation du risque cardiovasculaire [111].

3.6 Vitamine D et arthrose :

Les chondrocytes expriment le récepteur à la vitamine D, une carence en vitamine D peut augmenter le catabolisme du cartilage. Par ailleurs l'os sous chondral, et les muscles péri-articulaires sont des cibles potentielles d'effet de la vitamine D.

Des études longitudinales ont conclu que des concentrations basses en vitamine D étaient associées à une aggravation de l'arthrose du genou et de hanche [112].

D. Evaluation du statut vitaminique D

1. Statut de la 25OH vit D :

Il est maintenant bien établi que le taux sérique de 25 OH vit D représente le stock en vitamine D de tout l'organisme même si seul le 1,25 OH(2) Vit D, est la forme active. Le statut vitaminique doit donc être évalué par le dosage de la 25 OH vit D.

Le marché des dispositifs de dosage de la vitamine D présente des différences en terme de spécificité vis à vis des deux formes de vitamine D : 25 OH vitamine D2 et D3. L'utilisation de ces tests pour le suivi vitaminique D doit être adaptée au type de vitamine D prescrit par le médecin (le compte rendu du résultat devra afficher clairement le(s) type(s) de vitamine mesuré(s)) [113, 114,115].

2. Causes d'insuffisance et de carence en vitamine D :

Plusieurs facteurs influencent la synthèse de la 25OH vit D. Le principal est la diminution de la synthèse cutanée, pouvant résulter du manque d'exposition solaire (vie en milieu urbain, port de vêtements couvrants, application des consignes de photo-protection en prévention des cancers cutanés, photosensibilité ou allergie solaire), de la situation géographique (au-delà du 35e degré de latitude nord), du phototype du fait de l'absorption des UVB par la mélanine (la diminution de la synthèse de vitamine D peut atteindre 99 % en cas de phototype très foncé), de l'application d'écrans solaires qui empêchent la pénétration des UVB (diminution de la synthèse de vitamine D de l'ordre de 99 % pour un indice 15), ou encore du vieillissement par le biais d'une diminution de la quantité de 7-déhydrocholestérol au niveau de la peau (capacité de synthèse de vitamine D réduite de 75 % à l'âge de 70 ans).

Parmi les autres causes, on citera la carence d'apport alimentaire qui est généralisée compte-tenu des teneurs extrêmement faibles en vitamine D de la majorité des aliments en dehors des poissons gras, certains médicaments (anticonvulsivants, glucocorticoïdes, rifampicine...) interfèrent dans le métabolisme et la biodisponibilité de la vitamine D. L'obésité est un autre facteur qui diminue le taux de 25OH vit D en partie par séquestration dans le tissu adipeux.

E. Prévalence du déficit en vitamine D et correction

Le déficit en vitamine D est très fréquent dans la population générale. Dans l'étude épidémiologique française Su.Vi.Max, 78% des femmes d'âge moyen de 47 ans avaient un taux sérique de 25OH vit D < à 31 ng/ml. L'étude menée sur 260 femmes ostéoporotiques ayant consultés à l'hôpital d'Argenteuil, a montré un déficit en vitamine D chez 96% d'entre elles. Enfin, dans une population internationale de 7441 femmes ménopausées qui participaient à une étude thérapeutique sur le bazedoxifène, 78,8% avaient une 25OH vit D < à 30 ng/ml.

La prise en charge du déficit en vitamine D passe dans un premier temps par la correction du déficit et dans un deuxième temps par le maintien d'une valeur suffisamment correcte pour pérenniser l'effet bénéfique global de la vitamine D, notamment sur le plan osseux et musculaire.

L'efficacité de la vitamine D constatée sur l'ensemble des études dépend de la dose administrée. Au regard de la littérature et de l'ensemble des méta-analyses, il est légitime de considérer que le taux sérique minimal à atteindre est de 30 ng/ml (75 nmol/l). Pour y parvenir, plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés en faveur de posologies nettement supérieures à celles officiellement recommandées (entre 400 et 600 UI/J selon l'âge) atteignant ainsi la dose de 3000 à 5000 UI/J de cholécalciférol (vit D3) sans risquer la toxicité, la réponse dépendant des taux sériques initiaux de 25OH vit D et variant avec la masse grasse. Il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle établi quant au choix de la molécule D3 ou D2, quant à la dose envisagée à l'initiation de la supplémentation, quant à la dose d'entretien et quant au rythme d'administration. Adams et Hewison ont très récemment proposé un schéma rationnel de supplémentation avec une dose de charge de

500 000 UI de vitamine D répartie sur 4 à 5 semaines par doses de 50 000 UI puis une dose de 50 000 UI de D2 ou D3 par mois.

La toxicité à la vitamine D, avec les risques d'hypercalcémie, d'hypercalciurie et de lithiases rénales, est extrêmement rare, observée pour des valeurs de 25OH vit D supérieures à 150 ng/ml [126].

III. VITAMINE D ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

A. Vitamine D et maladies inflammatoires :

Les changements dans les taux sériques de la vitamine D ont été associés à des maladies inflammatoires, telles que, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la maladie inflammatoire de l'intestin, la sclérose en plaques, l'athérosclérose, ou de l'asthme. Des génomes études réalisés indiquent que la signalisation de la vitamine D module de nombreuses réponses inflammatoires à plusieurs niveaux. Cela comprend la régulation de l'expression de gènes qui produisent des médiateurs pro-inflammatoires, telles que les cyclo-oxygénases ou de la 5-lipoxygénase, l'interférence avec des facteurs de transcription tels que NF- κ B, qui régulent l'expression de gènes inflammatoires et l'activation de cascades de signalisation, tels que les MAP kinases qui médient les réponses inflammatoires.

Les cibles de la vitamine D sont différentes en fonction de types cellulaires, dont certains appartiennent au système immunitaire, telles que les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques (CD) ainsi que les cellules B et T, conduisant à des réponses individuelles pour chaque type de cellule. Une des caractéristiques de ces effets spécifiques de la vitamine D est la régulation de type de cellule des gènes impliqués dans le contrôle des processus inflammatoires et l'interaction entre la signalisation de la vitamine D et d'autres cascades de signalisation impliquées dans l'inflammation [116].

B. Vitamine D et PR :

La déficience en vitamine D est plus fréquente dans la PR par rapport à la population générale, mais il est difficile de déterminer s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie [117].

Dans l'Iowa Women Health study, un régime plus riche en vitamine D, évalué par un questionnaire diététique, était corrélé avec un risque moindre de PR [118,120], cependant, il n'y avait pas de relation entre le taux sérique de 25(OH) D et la survenue de PR dans une étude cas témoin néerlandaise [119].

Dans des expériences de culture de chondrocytes humains, les métabolites de la vitamine D via leur interaction avec le VDR, sont capables de réguler la transcription de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme de ces cellules et peuvent, par exemple, moduler la synthèse de protéoglycanes et de collagène, et l'expression de métalloprotéinases matricielles spécifiques [123].

Le VDR est exprimé dans la synovite rhumatoïde humaine, à la jonction cartilage-pannus synovial, dans les macrophages, les chondrocytes et les synoviocytes, cette expression n'étant pas retrouvée chez les témoins.

En outre, les macrophages du liquide synovial sont capables de synthétiser la 1,25 (OH)₂ D₃ et les concentrations augmentées en métabolites de la vitamine D retrouvées dans le liquide synovial d'arthrites humaines suggèrent un rôle physiopathologique du 1,25(OH)₂D₃ et du VDR dans les lésions rhumatoïdes [124, 125].

Sur 206 patients consécutifs présentant une polyarthrite inflammatoire évoluant depuis moins de six mois, non traités par corticoïdes et ayant reçus des immunosuppresseurs depuis moins de six semaines, Patel et al. ont trouvé à

l'inclusion une association inverse entre le taux de 25(OH)D et le nombre d'articulations douloureuses, le taux de protéine C réactive (CRP), le Disease Activity Score (DAS28) et le Health Assessment Questionnaire(HAQ).

Chaque augmentation du taux de 25(OH)D de 10 ng/ml s'accompagnant d'une baisse de 0,3 du DAS28 et de 25 % du taux de CRP [120].

PARTIE

PRATIQUE

A. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude était d'évaluer la prévalence de la carence en vitamine D chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et son association avec l'activité de la maladie, la sévérité et la capacité fonctionnelle réduite.

B. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive et analytique entre le 1er avril 2012 et le 30 juin 2014, soit une durée de 26 mois. Elle portait sur tous les dossiers des patients hospitalisés durant cette période au service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

1. Patients:

1.1 Critères d'inclusion :

Nous avons inclus 280 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1987 ou aux critères ACN/EULAR 2010 [64, 65] suivis au sein de service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Hassan II.

1.2 Critères d'exclusion :

Nous avons exclus tous les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou une insuffisance rénale et /ou une atteinte du tube digestif, et ceux qui ont reçus une supplémentation en vitamine D au cours des 12 mois précédents.

2. Recueil et analyse des données :

Pour chaque dossier de patient retenu, une fiche de recueil des données (fiche d'exploitation) (annexe 1) comportant les éléments suivants a été établie :

2.1 Données sociodémographiques:

L'identité, l'âge, le sexe, le lieu de résidence (milieu urbain ou rural), l'activité professionnelle, et les antécédents (HTA, diabète, dyslipidémie, cardiopathie, tabac, alcool ou autres) ont été recueillies.

2.2 Caractéristiques de la PR :

La durée d'évolution (évaluée en mois), la durée du dérouillage matinal en minutes, l'EVA (échelle visuelle analogique de 0 à 10) douleur, l'EVA fatigue l'EVA globale, et l'activité de la PR [Nombre d'articulations douloureuses (NAD), nombre d'articulations gonflées (NAG), VS, CRP] ont été recueillies.

Dans notre étude, nous avons déterminé l'activité de la PR grâce au score d'activité de la maladie basé sur 28 articulations : le DAS 28. Une PR est considérée active quand le DAS28 est supérieur ou égal à 2.6 et en rémission quand le DAS28 est inférieur à 2,6. La sévérité de la PR a été définie par la présence de 2 ou plus des Critères suivants: Bas Niveau-socioéconomique, âge jeune de début, début aigu, début poly articulaire, présence de manifestations extra-articulaires, présence de nodules rhumatoïdes, un retentissement fonctionnel important ($HAQ \geq 0.5$), FR et Anticorps anti-CCP (ACPA) fortement positifs, un syndrome inflammatoire important et la présence d'érosions précoces. Le retentissement fonctionnel a été évalué par l'auto-questionnaire HAQ (Health Assessment questionnaire). Un retentissement fonctionnel de la maladie était retenu si le score est $\geq 0,5$.

Les traitements utilisés ont été également relevés : DMARD (Méthotrexate, Sulfasalazine, léflunomide, Nivaquine), Agents biologiques (Rituximab, Infliximab, Tocilizumab, Adalimumab), Corticothérapie et AINS.

2.3 Valeur de la vitamine D :

Les résultats de la vitamine D ont été exprimés en nanogrammes par millilitre (ng / ml). Selon les recommandations du Grio, un taux de vit D entre 10 à 30 ng/ml définit une insuffisance en vitamine D, et un taux <10 ng / ml définit une carence en vitamine D [115].

2.4 Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du logiciel SPSS v20. Une description globale de la population étudiée et des différentes données, une analyse univariée, ainsi qu'une régression logistique ont été réalisées afin d'identifier la prévalence et les facteurs associés à la carence en vitamine D.

Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés, avec un seuil de significativité pour $p < 0.05$.

C. Résultats

1. Etude descriptive

Nous avons inclus 280 patients présentant une PR diagnostiquée selon les critères ACR1987 ou (ACR, EULAR 2010) [64, 65].

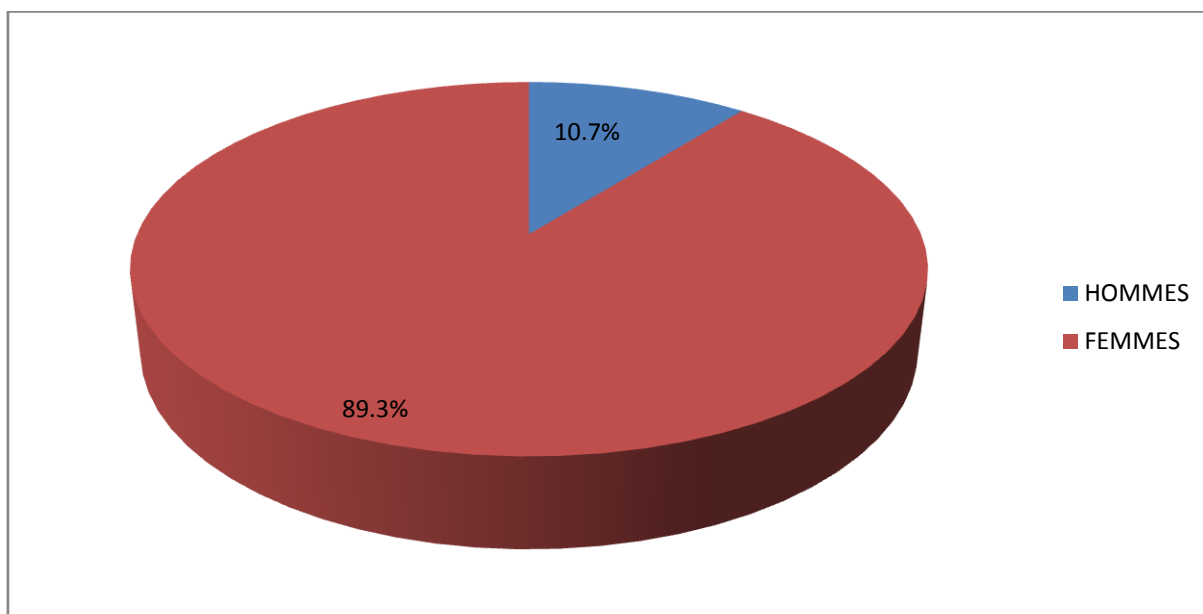
1.1 Données sociodémographiques :

1.1.1 Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de la population était de 50.7 ans \pm 12 [17-84]

1.1.2 Répartition selon le sexe :

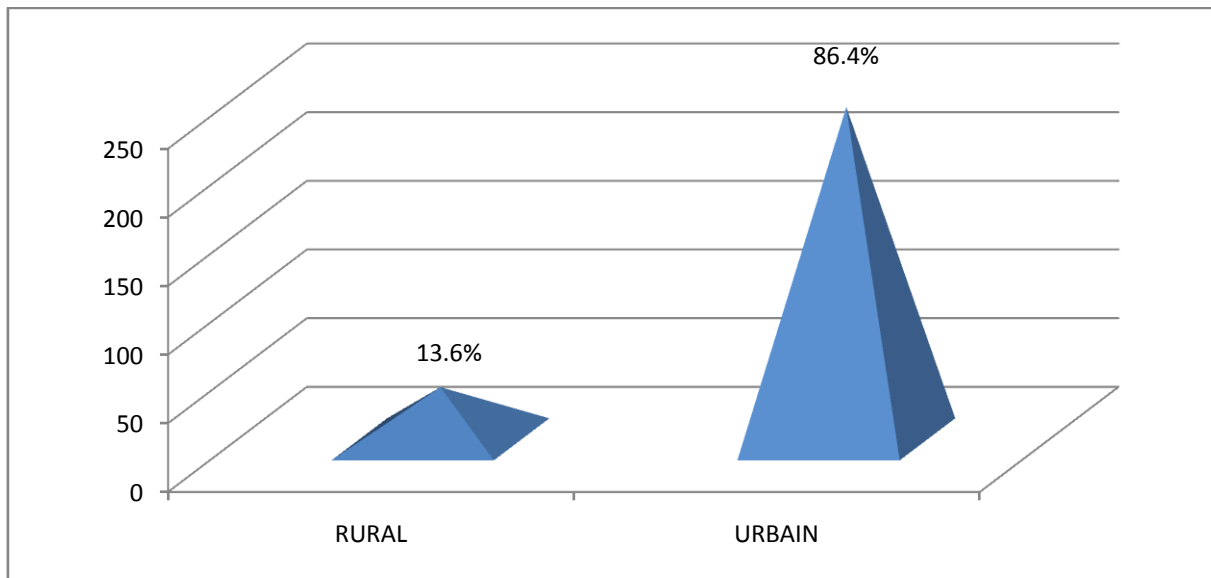
La population étudiée a une prédominance féminine marquée (250 femmes) soit 89.3%. Le sex-ratio est de 8 femmes atteintes pour 1 homme. (Graphique1)



Graphique1 : Répartition des patients selon le sexe.

1.1.3 Répartition selon le lieu de résidence :

Parmi ces 280 patients, 242 (86.4%) résident en milieu urbain, contre 38 patients (13,6%) en milieu rural (Graphique2).

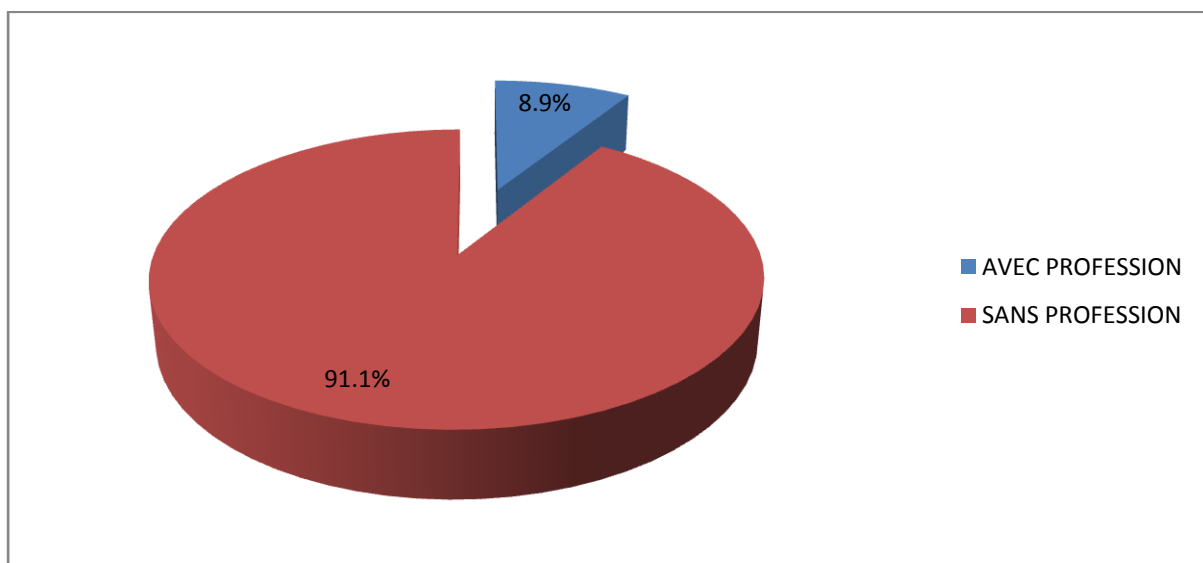


Graphique2 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

1.1.4 Répartition selon L'activité professionnelle :

En ce qui concerne l'activité professionnelle (graphique 3):

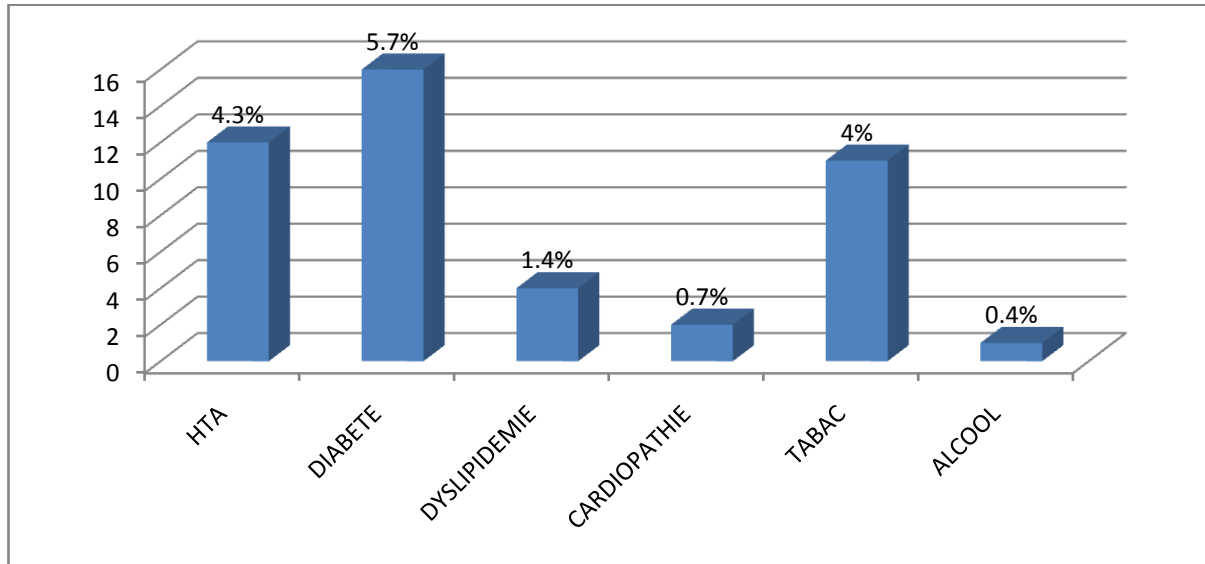
- 255 (91.1%) étaient sans profession.
- 25 (8.9%) avaient une profession.



Graphique3 : Répartition des patients selon L'activité professionnelle.

1.1.5 Répartition selon les antécédents des patients :

Les antécédents de notre population d'étude étaient comme suit: 12 patients (4.3%) ayant une HTA, 16 (5.7%) ayant un diabète et 11(4%) ayant comme ATCD une notion de tabagisme actif ou passif. (Graphique 4)

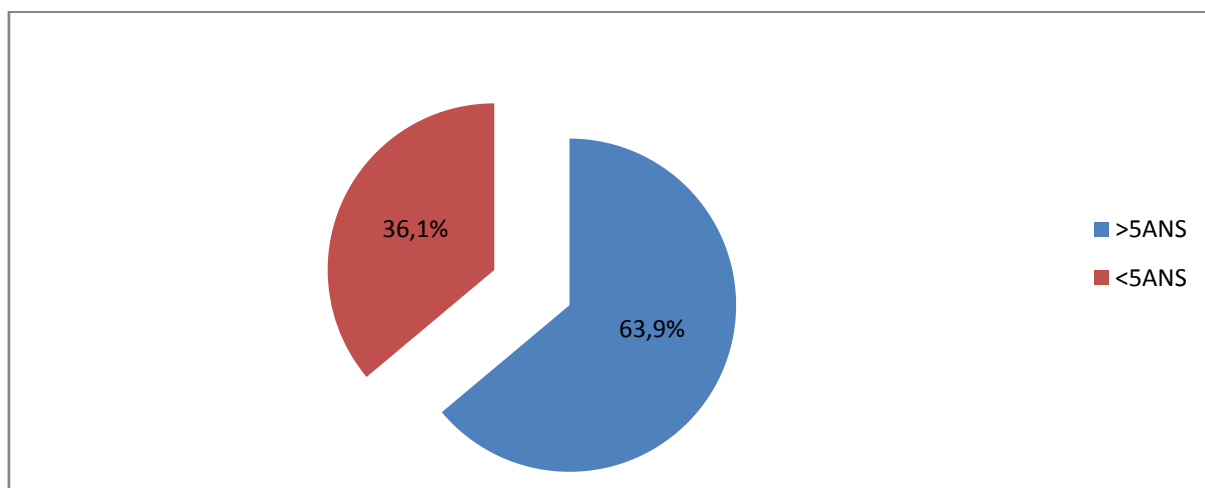


Graphique 4 : Répartition des patients selon les antécédents

1.2 Caractéristiques de la PR:

a. La durée d'évolution de la PR:

La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 8 ans \pm 6ans [3mois-35ans]. 179 patients (63.9%) avaient une PR de plus de 5 ans d'évolution et 101 patients (36.9%) avaient une durée de moins de 5 ans (Graphique 5).



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

b. L'échelle visuelle analogique de la douleur, fatigue et globale :

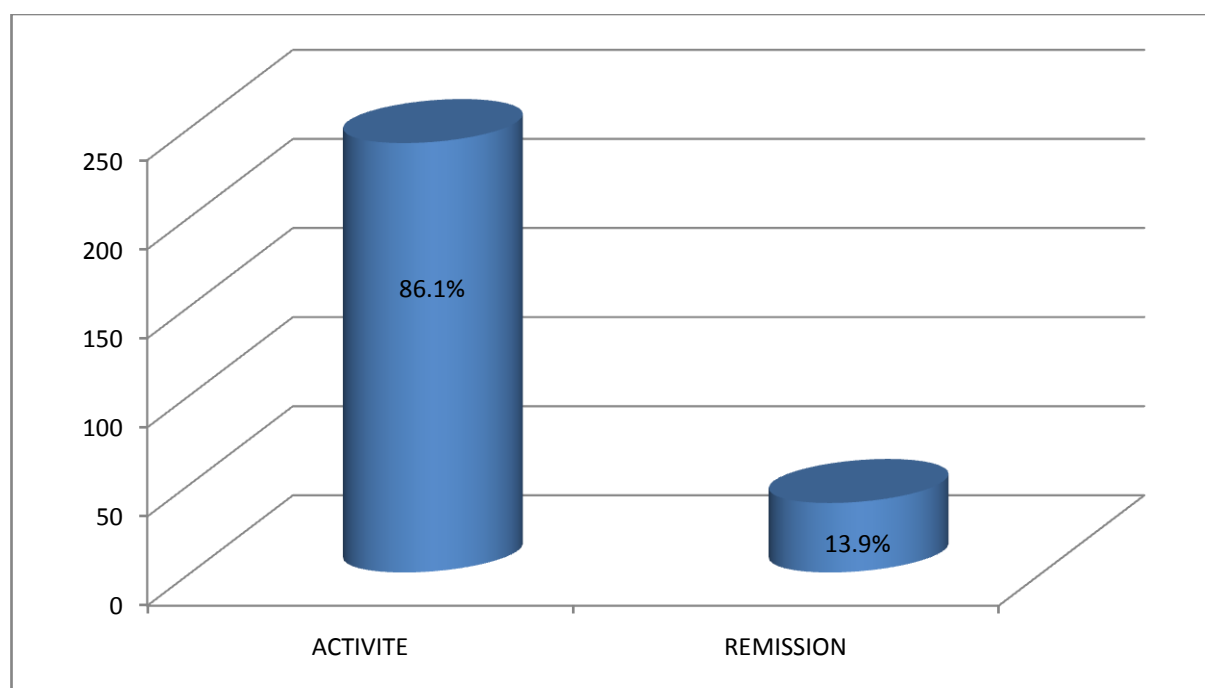
L'EVA douleur était de 5.2 ± 2.3 [0-10]

L'EVA fatigue était de 5.5 ± 2.4 [0-10]

L'EVA globale était de 5.1 ± 2.3 [0-10]

c. L'activité de la PR :

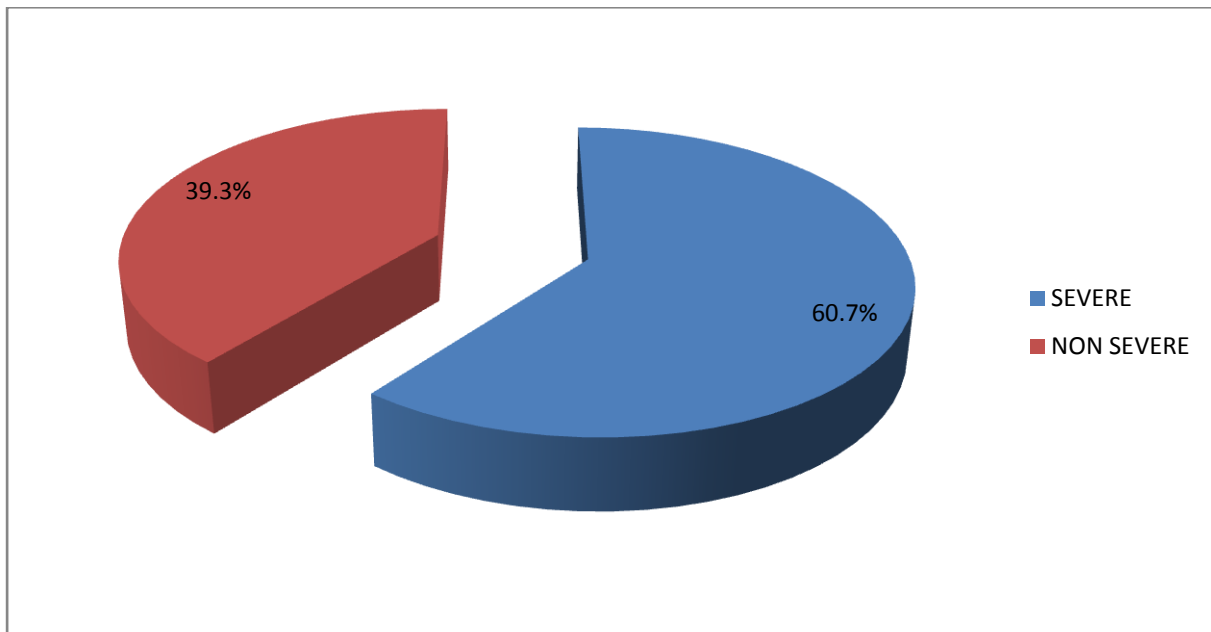
Sur le plan clinique, la moyenne du dérouillage matinal était de 61.7 ± 52.3 min [0-240], et la moyenne de NAD et de NAG était respectivement 13 ± 10 [0-32] et 6 ± 6 [0-35]. Concernant la biologie, la VS moyenne à la première heure était de 38.42 ± 27.52 [2-130] mm, et la CRP moyenne à 25.44 ± 25.26 [0-158] mg/l. Une PR active ($\text{DAS28} \geq 2.6$) était retrouvée chez 241 patients (soit 86.1%) alors que seulement 39 (soit 13.9 %) avaient une PR en rémission ($\text{DAS28} < 2.6$) (Graphique 6).



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

d. Sévérité de la PR :

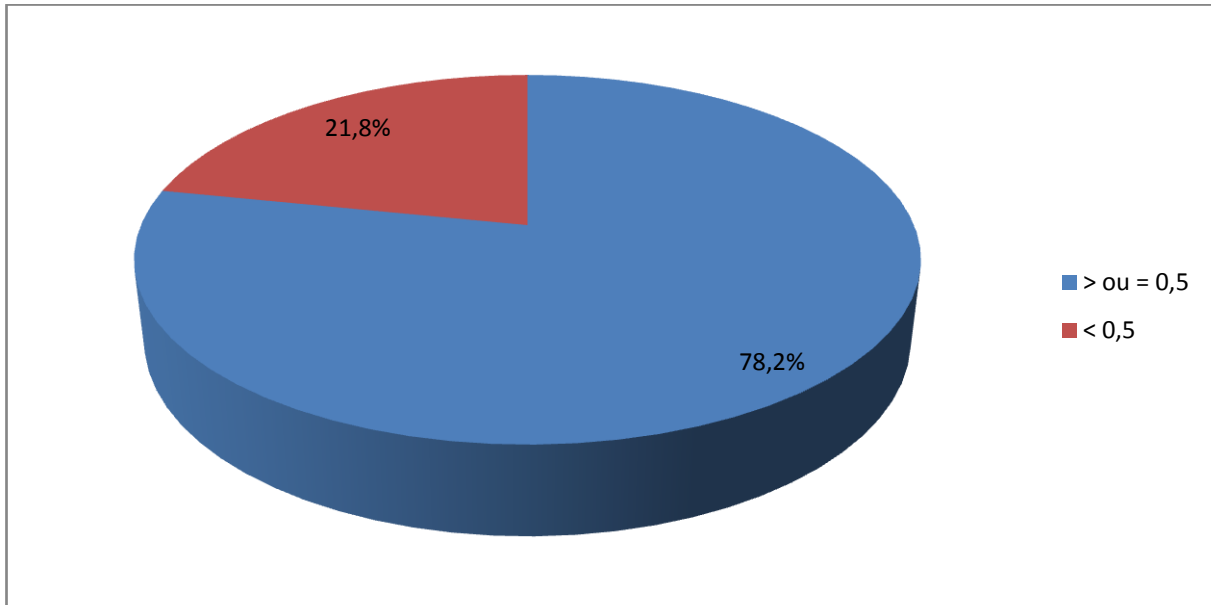
En ce qui concerne la sévérité de la maladie dans notre étude, 170 patients (soit 60.7%) avaient une PR sévère. (Graphique7)



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

e. Le retentissement fonctionnel (HAQ) :

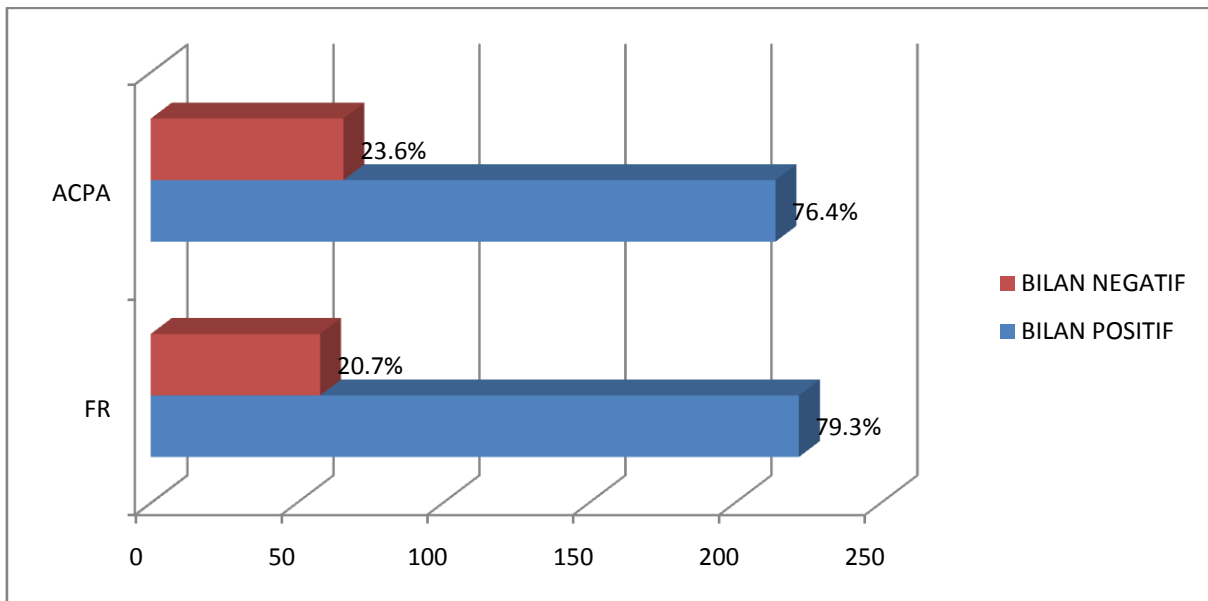
Le retentissement sur les activités de la vie quotidienne était évalué selon l'indice HAQ, on a objectivé un retentissement fonctionnel chez 219 soit 78.2%, et un HAQ<0,5 chez 61 patients soit un pourcentage de 21.8% (Graphique8).



Graphique 8 : Répartition des patients selon le retentissement fonctionnel de la maladie

f. Le bilan Immunologique de la PR :

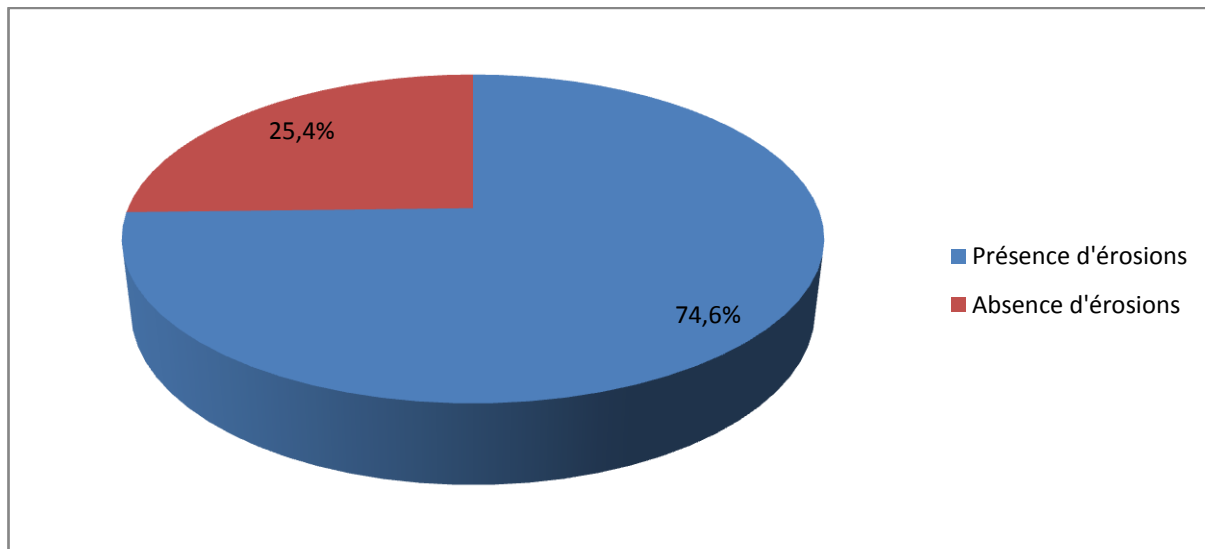
Dans notre étude, la PR était séropositive chez 222 patients soit 79.3% avec ACPA positifs chez 214 soit 76.4% (Graphique9).



Graphique 9 : Répartition des patients selon le bilan immunologique

g. le bilan radiologique de la PR :

Dans notre population, 209 patients (74.6%) présentaient d'érosions radiologiques sur les radiographies standards (Graphique 10).

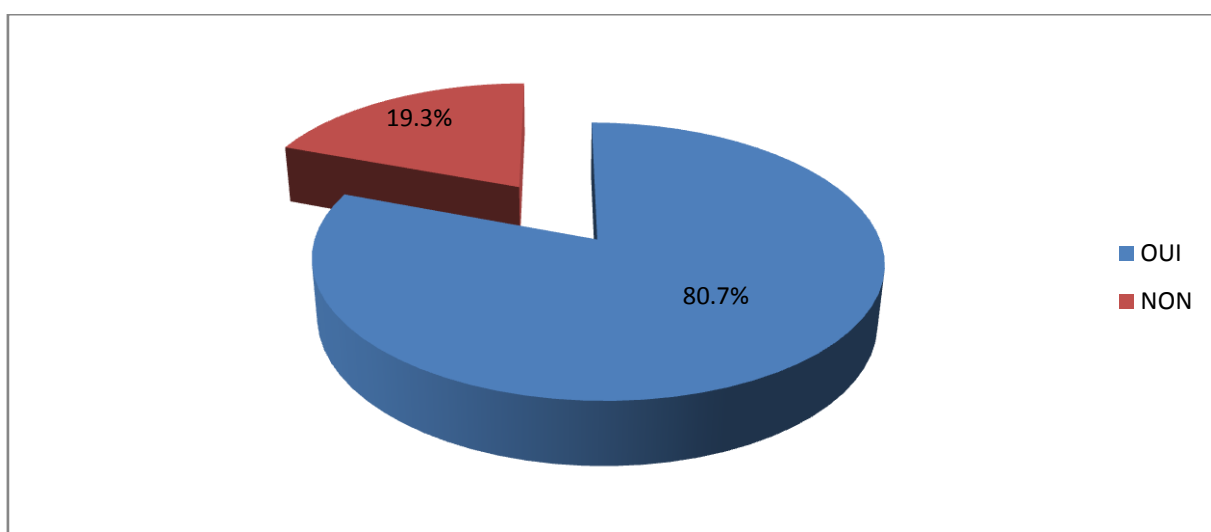


Graphique 10 : Répartition des patients selon la présence ou non d'érosions

1.3 Traitements utilisés :

a. Traitements symptomatiques :

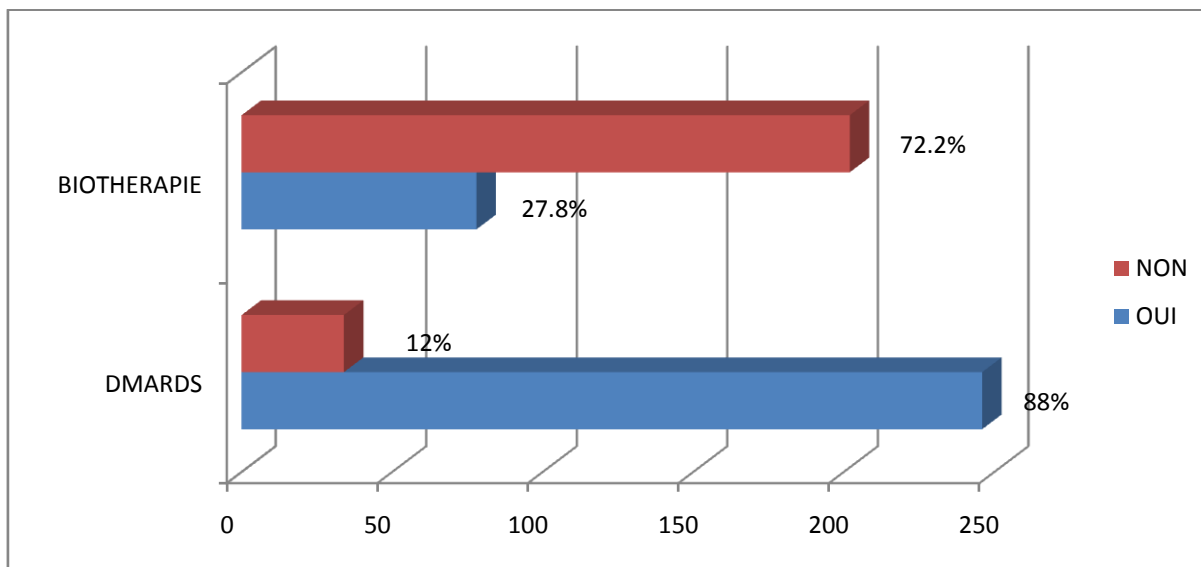
Les patients ayant reçu une corticothérapie par voie générale représentaient 80.7 % des cas (Graphique 11).



Graphique 11 : Répartition des patients selon la prise ou non de corticothérapie.

b. Traitements de fond :

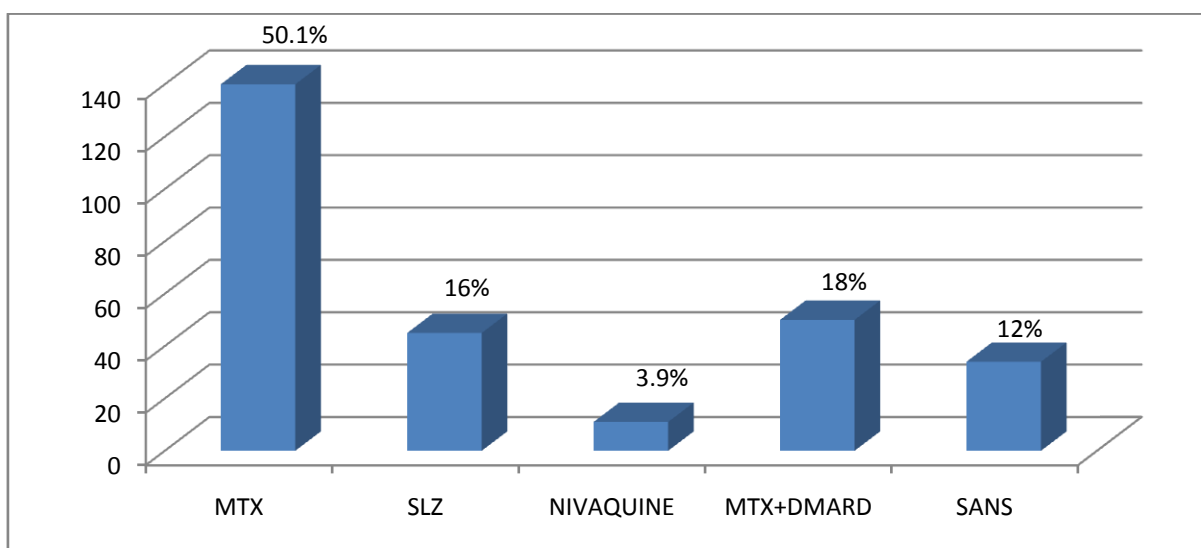
Durant notre étude on a noté la prise des DMARDS chez 246 patients soit 88% et une prise de biothérapie chez seulement 78 patients soit un pourcentage de 27.8% (Graphique 12).



Graphique 12: Répartition des patients selon les traitements de fond reçus

b.1- Traitements de fond classiques (DMARDS) :

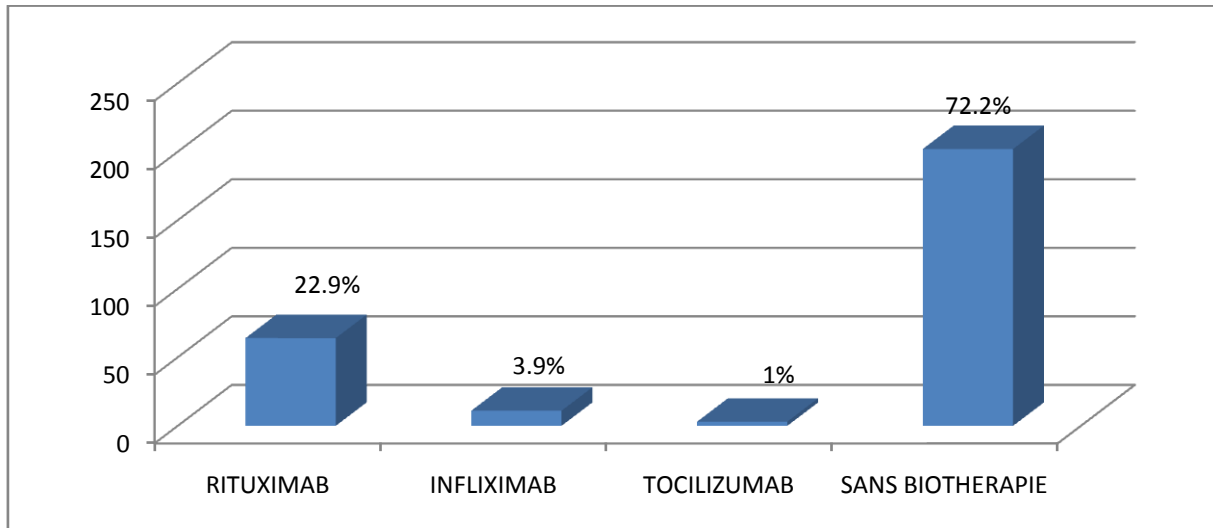
Dans notre étude, les patients sous MTX représentaient 50.1% des cas, les patients sous SLZ étaient au nombre de 45 patients soit 16%, et 11 (soit 3.9%) étaient sous nivaquine (Graphique 13).



Graphique 13: Répartition des patients selon les DMARDS utilisés

b.2- Biothérapie :

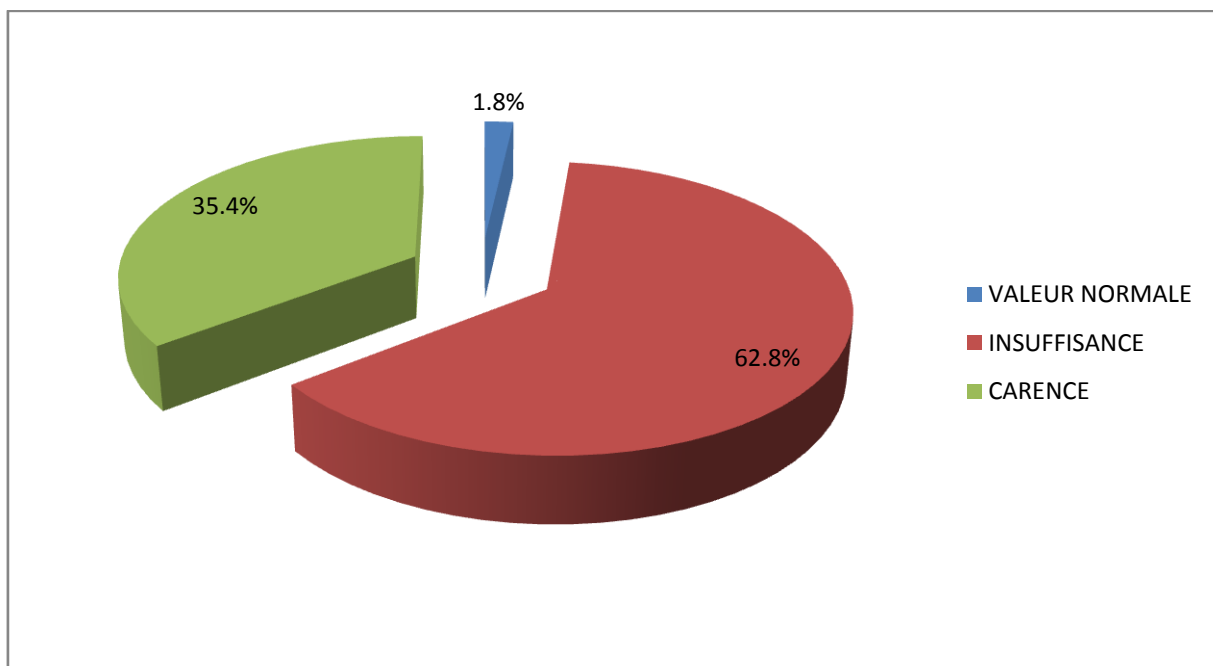
Les patients qui ont reçu le RITUXIMAB représentaient 22.9 % des cas, 11 patients étaient sous INFLIXIMAB soit 3,9 %, et seulement 3 (1%) étaient sous TOCILIZUMAB (Graphique 14).



Graphique 14: Répartition des patients selon les biothérapies utilisées

1.4 Valeur de la vitamine D :

Durant notre étude, L'insuffisance en vitamine D était retrouvée dans 176 cas (soit 62.9%) et une carence chez 99 (soit 35.4%) (Graphique 15).



Graphique15 : Répartition des patients selon la valeur de la vitamine D

2. Etude analytique :

2.1 Analyse univariée :

Cette analyse permet de préciser le degré d'association entre le statut de la vitamine D (insuffisance et carence) et chaque variable qualitatif ou quantitatif de notre population polyarthritique.

2.1.1 Analyse des paramètres sociodémographiques: (tableau 3)

Dans notre étude : **L'âge** moyen de la population ayant une carence en vitamine D était de 51 ± 11 ans (99 patients), alors qu'il était de 50 ± 12 ans chez la population ayant une insuffisance en vitamine D (176 patients). Cette association n'était pas statistiquement significative ($p=0.435$).

De même que pour **le sexe**: 92 femmes (37.4%) avaient une carence en vitamine D, alors que l'insuffisance était retrouvée chez 154 femmes (62.6%). Cette association n'était pas statistiquement significative ($p=0.113$).

Les patients qui habitaient en milieu urbain (79, 33.2%) avaient plus de malchance d'avoir une carence en vit D que les patients qui habitaient en milieu rural 20 patients (7.3%). L'association **lieu de résidence** urbain et carence en vitamine D était statistiquement significative ($p=0.013$).

Concernant **l'activité professionnelle**: 92 patients (36.7%) sans profession avaient une carence en vit D, alors que seulement 7 patients (29.2%) en activité professionnelle l'avaient. Mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0.311$).

Paramètres sociodémographiques	Carence en vit D (n=99)	Insuffisance en vit D (n=176)	P
Age moyen	51 ± 11 ans	50 ± 12 ans	p=0.435
Sexe féminin	92(37.4%)	154(62.6%)	p=0.113
Milieu urbain	79(33.2%)	159(66.8%)	p=0.013
Activité professionnelle	92(29.2%)	159(70.8%)	p=0.311

Tableau 3 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les paramètres sociodémographiques.

2.1.2 Analyses des caractéristiques cliniques et biologiques de la PR :

(Tableau 4)

La **durée moyenne d'évolution** de la PR chez nos patients ayant une carence en vit D était plus élevée (8.4 ± 6.1 ans) par rapport aux patients en insuffisance (7.8 ± 6.3 ans), mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ($p=0.457$).

Par contre, on a trouvé une association significative entre l'importance de l'**EVA douleur**, l'**EVA fatigue**, l'**EVA globale** et la carence en vitamine D avec des p de signification inférieurs à 0.001.

En ce qui concerne **Les marqueurs biologiques d'inflammation**: la VS et la CRP élevées étaient associées à la carence en vitamine D. Cette association était statistiquement significative avec des p inférieurs à 0.001. Ainsi la VS moyenne chez les patients atteints de PR avec carence en vit D était de 51.3 mm la 1ère heure, alors qu'elle était de 31.5 mm chez les patients en insuffisance. De même pour la CRP, sa valeur moyenne chez les PR avec carence était de 34 mg/l, contre 21 mg/l chez les PR ayant une insuffisance.

Pour le **bilan immunologique**: L'association entre facteur rhumatoïde, ACPA et statut vitaminique D n'était pas significative.

Analyse de l'activité de la PR (DAS 28): Dans notre étude, 98 patients soit 40.8% ayant une carence en vit D avaient une PR active par rapport à 142 soit 59.2 % ayant une insuffisance. Cette association était statistiquement significative ($p < 0.001$)

Analyse de la sévérité de la PR: La carence en vitamine D était associée d'une manière significative à la sévérité de la maladie avec un $p < 0.001$. Ainsi 75 patients (44.6%) ayant une carence en vit D présentaient une PR sévère par rapport à 93 patients (55.4%) ayant une insuffisance.

Analyse du retentissement fonctionnel (HAQ): Il existe une association significative entre la carence en vitamine D et le retentissement fonctionnel de la PR avec un p de signification égal à 0,01. Pour les patients ayant une carence en vitamine D on a noté que 86 (39.6%) avaient un $HAQ \geq 0.5$ par rapport à 131 (60.4%) des patients en insuffisance vitaminique D.

Caractéristiques de la PR	Carence en vit D (n=99)	Insuffisance en vit D (n=176)	p
Durée moyenne d'Evolution	8.4±6.1 ans	7.8±6.3 ans	p=0.457
Durée moyenne de la RM	67.7±46min	59.6±56min	p=0.22
NAD (moyen)	16±10	12±10	p=0.004
NAG (moyen)	7±6	5±5	p=0.087
EVA douleur	6±2	4.8±2.3	p<0.001
EVA fatigue	6.3±2	5±2.4	p<0.001
EVA globale	6±2	4.7±2.3	p<0.001
Marqueurs de l'inflammation	VS=51.3±30mm CRP=34±32mg/l	VS=31.5±23mm CRP=21±19mg/l	p<0.001 p<0.001
FR positif	78(35.8%)	140(64.2%)	p=0,499
ACPA positifs	76(36.2%)	134(63.8%)	p=0.515
Activité de la PR (DAS28 ≥2.6)	98(40.8%)	142(59.2%)	p<0.001
Sévérité de la PR	75(44.6%)	93(55.4%)	p<0.001
HAQ≥0.5	86(39.6%)	131(60.4%)	p=0.01

Tableau 4 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les caractéristiques de la PR

2.1.3 Analyse des différents Traitements utilisés (tableau 5):

Dans la population étudiée, la présence d'une carence en vit D était plus importante chez le groupe prenant de la **corticothérapie** (83 patients, 36.6%) par rapport au groupe qui ne l'a pas reçu (16patients, 7%) mais cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0.276).

De même pour les **Traitements de fond**, aucune association significative n'a été retrouvée entre la carence en vitamine D et la prise des DMARDS et de la biothérapie avec des p de signification de 0.055 et 0.39 respectivement.

Traitements reçus	Carence en vit D (n=99)	Insuffisance en vit D (n=176)	P
Corticothérapie	83(36.6%)	144(63.4%)	p=0.276
DMARDS	72(33.3%)	144(66.7%)	p=0.055
Biothérapie	23(47%)	45(53%)	p=0.39

Tableau 5 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les traitements reçus

En définitive, une carence en vitamine D était associée à un lieu de résidence urbain (p=0.013), à un NAD élevé (p=0.004), à une EVA douleur, fatigue et globale élevées (p<0.001 pour les trois paramètres), à la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (p<0.001), à une maladie active (p<0.001), sévère (p<0.001), avec un retentissement fonctionnel (p=0.01).

2.2 Analyse multivariée :

En analyse multivariée par méthode de régression logistique, il persistait une forte association au cours de la polyarthrite rhumatoïde entre la carence en vitamine D et la vitesse de sédimentation à la première heure et le DAS 28.

Paramètres	OR	IC 95%	P
VS	1.02	[1.01-1.03]	p<0.001
DAS28	15.6	[2.07-125]	p=0.008

Tableau 6 : Facteurs associés à la carence en vit D au cours de la PR

Chez Les patients atteints de Polyarthrite rhumatoïde, le passage de l'insuffisance à la carence en vit D, multiplie par 15.6 fois le risque d'avoir une PR active et 1.02 le risque d'avoir un Syndrome inflammatoire biologique au cours de cette maladie.

DISCUSSION

Nos données confirment que la carence en vitamine D est fréquente chez nos patients marocains atteints de PR (35.4%). Ce résultat est en accord avec d'autres études rapportées dans la littérature où la prévalence de cette carence varie entre 11.5% et 72% (Tableau 7).

Séries	Patients atteints de PR	Carence en vitamine D
Kröger H et al. (1993) [127]	143 PR	16 %
Patel S et al. (2007) [120]	291 PR	33 %
Haque UJ et al. (2010) [128]	62 PR	61 %
Craig SM et al. (2010) [142]	145 PR	29%
Kerr GSet al. (2011) [139]	850 PR	43%
Gopinath K et al. (2011) [129]	121 PR	68.1 %
Baker JF et al. (2012) [130]	499 PR	48 %
Baykal T et al. (2012) [131]	55 PR	72 %
Haga HJ et al. (2013) [132]	302 PR	33.4 %
Furuya T et al. (2013) [133]	4793 PR	11.5 %
Rossini M et al. (2013) [134]	581 PR	52 %
Quraishi MK et al. (2013) [135]	45 PR	29 %
Gheita TA et al. (2014) [136]	125 PR	50.8 %
Chen J et al. (2014) [137]	110 PR	33.6%
Grazio et al. (2015) [138]	120 PR	39 %
Notre série	280 PR	35.4 %

Tableau 7 : prévalence de la carence en vitamine D au cours de la PR selon les différentes séries de la littérature

La série de Furuya T et al. (2013) [133] a rapporté la moindre fréquence de la carence (11.5%) chez leurs PR par rapport aux autres séries, alors que la série de Baykal T et al. (2012) [131] a eu la plus grande fréquence (72 %). Ceci pourrait être expliqué par la différence des paramètres sociodémographiques et du mode de vie de la population étudiée.

La vitamine D joue un rôle très important dans l'immunité, elle permet une diminution de la prolifération des lymphocytes B activés exprimant le VDR, l'augmentation de l'expression d'IL-10 par les lymphocytes B et la diminution de la production d'IL-2, IL-6, IL-17 et INF gamma. D'autre part, la vitamine D inhibe la prolifération des lymphocytes T et diminue la production de cytokines de type Th1: IL-2, TNF α , INF gamma [143].

En outre, des études suggèrent que la supplémentation en vitamine D empêche l'initiation et la progression de l'arthrite inflammatoire, cette supplémentation a été proposée comme un moyen d'induire une tolérance immunitaire et prévenir le développement des maladies auto-immunes en général, et la polyarthrite rhumatoïde en particulier [144].

Rappelons le rôle anti-inflammatoire de la vitamine D au cours de la PR. Le calcitriol, la forme hormonale active de la vitamine D, inhibe la synthèse et les actions biologiques de prostaglandines pro-inflammatoires (PG) par trois mécanismes: La suppression de l'expression de la cyclo-oxygénase 2, l'enzyme qui synthétise la PG, la régulation de l'expression de la 15-hydroxy-déshydrogénase, l'enzyme qui inactive les PG et la régulation négative de l'expression des récepteurs de PG qui sont essentiels à la signalisation de PG et à l'activation de cascades de signalisation, tels que les MAP kinases qui médient les réponses inflammatoires [116, 145].

Dans notre analyse et après régression logistique, une association significative était retrouvée entre la carence en vitamine D et une VS élevée et un DAS 28 \geq 2,6.

En effet, l'association entre les deux paramètres : Carence en vit D et VS était significative avec un OR= 1.02, IC= [1.01-1.03], $p < 0.001$, ce qui est concordant avec d'autres études [120,130, 139]. Ceci pourrait être expliqué par l'effet anti-inflammatoire de la vitamine D [116, 145].

En ce qui concerne l'association entre la carence en vitamine D et l'activité élevée de la maladie (DAS 28), plusieurs auteurs l'ont démontrée [120, 127,132, 134, 137,138]. Ce qui rejoint notre étude analytique multivariée avec un OR=15.6, IC= [2.07-125], $p = 0.008$.

Dans notre étude, l'analyse univariée a objectivé que la carence en vitamine D était plus fréquente dans le milieu urbain avec un $p = 0.013$, ce qui est concordant avec d'autres études de la littérature [140,141]. Ceci pourrait être expliqué par le taux réduit de l'ensoleillement, l'application d'écrans solaires et l'absence de pratique d'une activité physique ou sportive qui permettraient une exposition plus régulière et prolongée et donc un meilleur statut vitaminique D.

Sur le plan clinique, notre étude en analyse univariée suggère que la carence en vitamine D serait associée à une douleur et une asthénie importantes chez les patients atteints de PR. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par d'autres auteurs [120, 128,139]. Cette association pourrait être expliquée par le fait que ces douleurs musculaires et fatigue seraient liées à la présence de récepteurs VDR sensible aux variations de la vitamine D; L'hypovitaminose entraînerait une hypersensibilité des fibres nerveuses du muscle, et donc une hypersensibilité douloureuse, ce qui confirme le rôle important de la vitamine D dans l'amélioration

de l'état de fatigue musculaire et des douleurs musculo-squelettiques persistantes ainsi que osseuses [146].

D'autre part, Craig SM et al. ont conclu qu'il n'y avait pas d'association entre la concentration de la 25(OH)D et la sévérité de la maladie [142], ce qui est concordant avec le résultat de notre étude multivariée. Cependant, cette association n'a pas été analysée dans d'autres études [128,138]. En effet, dans la littérature, nous ne trouvons pas assez de données concernant l'analyse univariée sur cette association.

Plusieurs études antérieures ont rapporté que le score Health Assessment Questionnaire (HAQ) d'invalidité est sensiblement inversement associé à la 25(OH)D [128, 133, 136]. La plupart de ces auteurs ont utilisés l'analyse univariée, ce qui rejoint tout à fait nos résultats avec un $p=0.01$.

L'ensemble de ces résultats suggère le rôle physiopathologique du 1,25(OH)2D3 dans les lésions rhumatoïdes, impliquée dans l'immunité innée et acquise [144]. En conséquence, une carence en vit D pourrait encourager l'auto-immunité et donc augmenter l'activité de la maladie et diminuer la capacité fonctionnelle des patients atteints de PR.

Dans notre étude, aucune association n'a été objectivée entre la carence en vitamine D et la positivité de facteur rhumatoïde ou des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA). Ce résultat est en accord avec la série de Kerr GS et al [139]. Cependant, une autre étude a montré que les patients atteints de PR avec présence de carence, avaient un FR plus élevé [132].

D'autre part, aucune association significative n'a été retrouvée entre la valeur de la 25(OH)D et la présence d'érosions radiologiques, cette constatation était confirmée par une autre série de la littérature [130].

Concernant les traitements symptomatiques, et les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde, il n'y avait pas d'association significative avec la carence en vitamine D. En effet, Baker JF et al. ont démontré également que la prise du traitement au cours de la PR ne constitue pas un facteur associé au statut vitaminique D [130].

CONCLUSION

Notre étude suggère que la carence en vitamine D est fréquente chez les patients marocains ayant une polyarthrite rhumatoïde. Cette carence est associée à un syndrome inflammatoire biologique et à une activité élevée de la maladie. Nos résultats concordent avec ceux des principales séries de la littérature.

La recherche et surtout la correction d'une carence en vit D chez notre population arthritique pourrait aider à un meilleur contrôle de l'activité de la PR. D'autres études sur une plus large échelle et portant sur une plus grande population atteinte de PR sont nécessaires pour établir l'effet de la correction de ce déficit vitaminique sur l'évolution de la maladie (PR).

RESUMES

RESUME

Introduction :

L'insuffisance et la carence en vitamine D sont plus fréquentes au cours de la polyarthrite rhumatoïde par rapport à une population saine. L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence de la carence en vitamine D au cours de la PR et son association avec l'activité, la sévérité et l'incapacité fonctionnelle chez des patients atteints de PR.

Matériels et méthodes :

La prévalence de la carence en vitamine D a été évaluée transversalement chez les patients marocains atteints de polyarthrite rhumatoïde remplissant les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1987 ou les critères ACR/EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) suivis au sein de service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Hassan II sur une période de 26 mois (01/04/2012 – 30/06/2014).

La saisie des données et leur traitement ont été faits à l'aide du logiciel SPSS v20. Une analyse univariée ainsi qu'une régression logistique ont été réalisées pour identifier les facteurs associés à cette carence.

Résultats

La carence en vitamine D était retrouvée chez 35.4% des patients. Sa présence était plus fréquente en milieu urbain ($p=0.013$) et elle était associée à une douleur et une asthénie importante (NAD : $p=0,004$, EVA douleur : $p<0,001$, EVA fatigue : $p<0,001$), à une activité élevée de la maladie (DAS 28 : $p<0,001$), à un syndrome inflammatoire biologique (VS : $p<0,001$, CRP : $p<0,001$), à une capacité fonctionnelle réduite (HAQ : $p=0,01$) et à une maladie sévère ($p<0,001$).

Par ailleurs aucune relation n'a été retrouvée avec les autres paramètres (le sexe, l'âge, la profession, la durée d'évolution de la maladie, le bilan immunologique, la présence d'érosions radiologiques, la prise de corticoïdes et de traitements de fond).

Après régression logistique, il persistait une forte association avec l'activité de la maladie (DAS 28: OR=15.62, IC= [2.07-125], p=0.008) et le syndrome inflammatoire biologique (VS: OR=1.02, IC= [1.01-1.03], p<0.001).

Conclusion :

La prévalence de la carence en vitamine D chez les patients atteints de PR est élevée. Sa présence était associée à une PR active, d'où la nécessité de corriger cette carence vitaminique pour un meilleur contrôle de l'activité de la maladie.

ABSTRACT

Introduction:

Vitamin D insufficiency and deficiency are more common in rheumatoid arthritis compared to a healthy population. The aim of our study was to determine the prevalence of vitamin D deficiency in the RA and its association with the activity, severity and functional disability of patients with RA.

Materials and methods:

The prevalence of vitamin D deficiency was assessed transversely in Moroccan patients with rheumatoid arthritis meeting the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) 1987 or ACR / EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) followed in rheumatology at the Hospital of University Hassan II on 2 years period (01/04/2012 – 30/06/2014).

Data entry and processing were made using SPSS v20 software. A varied kingdom analysis and a logistic regression were used to identify the associated factors of this deficiency.

Results:

Vitamin D deficiency was found in 35.4% of patients. Its presence was more common in urban areas ($p = 0.013$), it was associated with significant pain and asthenia (NAD: $p = 0.004$, VAS pain: $p < 0.001$, VAS asthenia $p < 0.001$), a high disease activity (DAS 28: $p < 0.001$), a biological inflammatory syndrome (VS: $p < 0.001$, CRP: $p < 0.001$), a reduced functional capacity (HAQ: $p = 0.01$) and a severe disease ($p < 0.001$).

Furthermore, no relationship was found with other parameters (gender, age, occupation, duration of disease progression, the immunological balance, the presence of radiographic erosions, taking corticosteroids and treatment background).

After logistic regression, a strong association persisted with disease activity (DAS28: OR = 15.62, IC = [2.07–125], p = 0.008) and the biological inflammatory syndrome (VS: OR = 1.02, IC= [1.01–1.03], p <0.001).

Conclusion:

The prevalence of vitamin D deficiency in patients with RA is high. Its presence was associated with an active RA, hence the need to correct this vitamin deficiency for the better control of disease activity.

ملخص

مقدمة:

يبدو أن انتشار النقص و القصور في الفيتامين 'د' هو أكثر شيوعا في مرض التهاب المفاصل الروماتويدي. وكان الهدف من دراستنا تحديد مدى انتشار هذا النقص وارتباطه بنشاط وشدة المرض والإعاقة الوظيفية للمرضى الذين يعانون من مرض التهاب المفاصل الروماتويدي.

مواد وأساليب:

لقد تم تقييم مدى انتشار النقص في الفيتامين 'د' عند المرضى المغاربة الذين يعانون من مرض التهاب المفاصل الروماتويدي حسب معايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم (ACR1987) أو حسب الدوري الأوروبي لأمراض الروماتيزم (ACR / EULAR 2010) في المستشفى الجامعي الحسن الثاني على فترة تتراوح بين سنتين (01 ابريل 2012 و 30 يناير 2014).

وتم إدخال البيانات والمعالجة باستخدام برنامج (SPSS V 20). تم استخدام التحليل الوصفي والاحادي المتغير، والانحدار اللوجستيكي لتحديد العوامل المرتبطة بهذا النقص.

نتائج:

تم العثور على نقص في الفيتامين 'د' عند 35.4% من المرضى. وجوده أكثر شيوعا في المناطق الحضرية (p= 0.013) وهو مرتبط بالألم الكبير والوهن عند المرضى (NAD : p=0.004 ، EVAالألم: p<0.001، EVAالتعب p<0.001)، وبنشاط المرض المرتفع (DAS 28 p<0.001)، مع وجود متلازمة الإلتهابات (CRP: p <0.001، VS: p <0.001)، والقدرة الوظيفية المتدنية عند المرضى (HAQ: p= 0.01) (كما هو الشأن بالنسبة لشدة التهاب المفاصل (p<0.001).

علاوة على ذلك لم يتم العثور على أي علاقة مع غيرها من العوامل فيما يتعلق ب : الجنس والسن والمهنة، ومدة تطور المرض ، والتوازن المناعي، و العلاج المتلقى من طرف المرضى.

بعد القيام بعملية الانحدار اللوجستيكي تم استنتاج وجود ارتباط قوي بين نقص الفيتامين 'د' ونشاط المرض (DAS28: OR = 15.62, IC = [2.07-125], p = 0.008) ومتلازمة الالتهاب (p<0.001) VS: (OR = 1.02, IC = [1.01-1.03]).

خاتمة:

تشير دراستنا إلى أن نقص الفيتامين 'د' مرتفع عند المرضى المصابين بمرض التهاب المفاصل الروماتويدي، ويرتبط وجود هذا النقص بنشاط المرض ، ومن هنا كانت الحاجة لتصحيح هذا النقص لتحسين السيطرة على نشاط المرض.

ANNEXES

ANNEXE 1:

Fiche d'exploitation : Statut vit D au cours de la PR

Numéro du dossier :

DE : DS :

Données générales du patient :

- Nom et prénom :

- IP :

- Téléphone :

- Lieu d'habitat :

- Age :

- Sexe : femme homme

- Profession :

- ATCD :

- HTA: oui non

- Cardiopathie : oui non

- Diabète: oui non

- Tabac : oui non

- Dyslipidémie : oui non

- Alcool : oui non

- Autres tares associées :

Caractéristiques de la (PR) du patient :

- Saison :

- Evolution : Depuis ans

- Activité :- IA : - IS : - VS : - CRP : - DAS 28(VS) : - DAS 28(CRP) :

- RM : min

- EVA : %

- Erosions : oui non

- Déformation : oui non

- Nodules rhumatoïdes : oui non

- Sévérité : oui non

Critères de sévérité : - Niveau socio-économique

- Age jeune de début - Début aigu - Début poly articulaire

- Manifestations extra-articulaires - Erosions précoces - Nodules rhumatoïdes

- FR + - Anti-CCP + - Syndrome inflammatoire important

-Retentissement fonctionnel : HAQ :

Biologie :

- Vit D : - FR : - ACPA :
- Bilan phosphocalcique : Normal : oui non (ca2+ : Ph :.....)

Radiologie -Présence d'érosions: oui non

Traitement :

DMARDS synthétiques reçus: oui non

	Dose	Date de début	Date d'interruption	Motif d'arrêt
MTX				
Salazopyrin				
Léflunomide				
Nivvaquine				

Agents biologiques (Biothérapie) reçus: oui non

	Dose	Date de début	Date d'interruption	Motif d'arrêt
Rituximab (Mabthéra)				
Infliximab (Rémicade)				
Tocilizumab(Actémra)				
Adalimumab(Humira)				

Corticothérapie orale reçue : oui non

Molécule : Dose : Durée :.....

ANNEXE 2

INDICE FONCTIONNEL : HAQ

(Health Assessment Questionnaire)

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

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement soins corporels				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				

Attraper					
Etes-vous capable de :					
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?					
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?					
Préhension					
Etes-vous capable de :					
- ouvrir une porte de voiture ?					
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?					
- ouvrir et fermer un robinet ?					
Autres activités					
Etes-vous capable de :					
- faire vos courses ?					
- monter et descendre de voiture ?					
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.					
Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :					
Canne		Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair chausse-pied à long manche..)			
Déambulateur		Ustensiles spécialement adaptés			
Béquilles		Chaise spécialement adaptée			
Fauteuil roulant					
Autres préciser.....		Autres préciser.....			
Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :					
S'habiller et se préparer		Manger			
Se lever		marcher			
Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :					
Siège de WC surélevé		Poignée ou barre de baignoire			
Siège de baignoire		Instrument à long manche pour attraper les objets			
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)		Instrument à long manche			
Autres préciser.....					
Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :					
Hygiène		Saisir et ouvrir des objets			
Atteindre et attraper		Courses et tâches ménagères			

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

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

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

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

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Références bibliographiques :

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

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

ANNEXE 3

DAS 28 CALCULATOR :

VISUAL DAS28 CALCULATOR

DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis

Enter Patient ID (for printing):

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

Use Mannequin

Type totals

Additional Measures

ESR: mm/hr

CRP: mg/l

Patient Global Health: mm

- Best Worst - 100

DAS28

Tender Joints



← Click affected joints →

Swollen Joints



Liste des figures :

- Figure 1 : Aspect du cartilage normal et arthritique
- Figure 2 : Activation d'un lymphocyte T par une cellule dendritique
- Figure 3 : Différentes étapes de la migration transendothéliale
- Figure 4 : Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires
- Figure 5 : Différentes phases de la physiopathologie de la PR.
- Figure 6 : Déviation cubitale des doigts en "coup de vent"
- Figure 7 : Déformation en "col de cygne"
- Figure 8 : Déformation en "boutonnière"
- Figure 9 : Déformation "en maillet" ou "en marteau"
- Figure 10 : Aspect classique de pouce en "Z" (atteinte MCP)
- Figure 11 : Atteinte du MTP (déformation du pied)
- Figure 12 : Ténosynovite des extenseurs
- Figure 13 : Ténosynovite des longs fibulaires
- Figure 14 : Aspects radiographiques d'une PR débutante
- Figure 15 : PR érosive au stade avancé
- Figure 16 : La synthèse de la vitamine D

Liste des tableaux :

- Tableau 1 : Critères ACR/EULAR 2010
- Tableau 2 : Valeurs de la vitamine D selon les recommandations du Grio
- Tableau 3 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les paramètres sociodémographiques
- Tableau 4 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les caractéristiques de la PR
- Tableau 5 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les traitements reçus
- Tableau 6 : Facteurs associés à la carence en vit D au cours de la PR
- Tableau 7 : Prévalence de la carence en vitamine D au cours de la PR selon les différentes séries de la littérature

Liste des graphiques:

- Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe.
- Graphique 2 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.
- Graphique 3 : Répartition des patients selon L'activité professionnelle.
- Graphique 4 : Répartition des patients selon les antécédents
- Graphique 5 : Répartition des patients selon la durée d'évolution de la PR
- Graphique 6 : Répartition des patients selon L'activité de la maladie
- Graphique 7 : Répartition des patients selon La sévérité de la PR
- Graphique 8 : Répartition des patients selon le retentissement
fonctionnel de la maladie
- Graphique 9 : Répartition des patients selon le bilan immunologique
- Graphique 10 : Répartition des patients selon la présence ou non d'érosions
- Graphique 11 : Répartition des patients selon la prise ou non de CTC
- Graphique 12 : Répartition des patients selon les traitements de fond
reçus
- Graphique 13 : Répartition des patients selon les DMARDS utilisés
- Graphique 14 : Répartition des patients selon les biothérapies utilisées
- Graphique 15 : Répartition des patients selon la valeur de la vitamine D

BIBLIOGRAPHIE

1. Dr. Perocheau, Dr X Puéchal: Polyarthrite rhumatoïde. Société française de rhumatologie 2006.
2. Peleraïn S. La polyarthrite rhumatoïde: Aspects clinico-biologiques et thérapeutiques. Faculté de pharmacie de Lille. 2011 ; 102.
3. Guilleman F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellon P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France 2001. *Ann Rhum Dis* 2005 ;64 :1427-30.
4. Sanny J : La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Montrouge Jhon Libbey Eurotext; 2003(298 p).
5. Brennan P, Silman A: Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:808-813.
6. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A: Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:131-142.
7. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-1213.
8. Van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1117-21.
9. Atouf O, Benbouazza K, Brick C, Bzami F, Bennani N, Amine B, et al. HLA polymorphism and early rheumatoid arthritis in the Moroccan population. *Joint Bone Spine* 2008;75:554-8.
10. Klinman D. Does activation of the innate immune system contribute to the development of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2003;48:590-593.

11. Silman AJ, Newman J, Mac Gregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732-735
12. ASTIER F, BALDOMIR E, J. COOK-MOREAU: La polyarthrite rhumatoïde – Immunologie Mai 2009.
13. Pettit AR, Thomas R. Dendritic cells: the driving force behind autoimmunity in rheumatoid arthritis? *Immunol Cell Biol* 1999;77:420-427.
14. J. MOREL, P. MIOSSEC, B. COMBE :Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC-Rhumatologie Orthopédie*, 2004, volume 1. P. 218-230.
15. Erwan Dumontet, Edith Bigot-Corbel: Pathophysiology of bone and articular lesions in rheumatoid arthritis. *Revue francophone des laboratoires*–novembre 2012 – N° 446 // 65.
16. Weyand CM, MacCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995;95:2120-2126.
17. Berek C, Schroder AE. A germinal center-like reaction in the non lymphoid tissue of the synovial membrane. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 815:211-217.
18. Panayi GS, Corrigall VM, Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:317-334.
19. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, Hafler D, Klareskog L, Trollmo C. Isolation and functional characterization of regulatory CD25 bright CD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2003;33:215-223.
20. Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S. Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 1992;13:106-112.

21. Damle NK, Eberhardt C, Van der Vieren M. Direct interaction with primed CD4+ CD45R0+ memory T lymphocytes induces expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 on the surface of vascular endothelial cells. *Eur J Immunol* 1991;21:2915-2923.
22. Oppenheimer-Marks N, Davis LS, Bogue DT, Ramberg J, Lipsky PE. Differential utilization of ICAM-1 and VCAM-1 during the adhesion and transendothelial migration of human T lymphocytes. *J Immunol* 1991;147:2913-2921.
23. Korganow AS, Fournier C, Pasquali JL, Martin T. Place du système immunitaire dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Méd Thér* 1996;2:267-274.
24. Jalkanen S, Steere AC, Fox RI, Butcher EC. A distinct endothelial cell recognition system that controls lymphocyte traffic into inflamed synovium. *Science* 1986;233:556-558.
25. Burger D, Rezzonico R, Li JM, Modoux C, Pierce RA, Welgus HG, et al. Imbalance between interstitial collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in synoviocytes and fibroblasts upon direct contact with stimulated T lymphocytes: involvement of membrane-associated cytokines. *Arthritis Rheum* 1998;41:1748-1759.
26. Chabaud M, Aarvak T, Garnero P, Natvig JB, Miossec P. Potential contribution of IL-17-producing Th(1) cells to defective repair activity in joint inflammation: partial correction with Th(2)-promoting conditions. *Cytokine* 2001;13:113-118.
27. Aarvak T, Natvig JB. Cell-cell interactions in synovitis: antigen presenting cells and T cell interaction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001; 3:13-17.
28. Tighe H, Chen PP, Tucker R, Kipps TJ, Roudier J, Jirik FR, et al. Function of B cells expressing a human immunoglobulin M rheumatoid factor autoantibody in transgenic mice. *J Exp Med* 1993;177:109-118.

29. Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Auto-antibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002;4:87-93.
30. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R, Alvaro-Garcia JM. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990;144:3347-3353.
31. Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Brown CB, Kaushansky K, Firestein GS. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. VI. Analysis of the synovial cells involved in granulocyte macrophage colony-stimulating factor production and gene expression in rheumatoid arthritis and its regulation by IL-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol* 1991; 146:3365-11371.
32. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-2204.
33. L. Achemlal A. Nouijai M. Ghazi A. Mounach A. Bezza A. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde: acquisitions récentes El maghraoui 17 décembre 2005.
34. Lee JC, Laydon JT, Mc Donnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D, et al. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. *Nature* 1994;372: 739-746.
35. Beyaert R, Cuenda A, Vanden Berghe W, Plaisance S, Lee JC, Haegeman G, et al. The p38/RK mitogen-activated protein kinase pathway regulates interleukin-6 synthesis response to tumor necrosis factor. *Embo J* 1996; 15:1914-1923.
36. May MJ, Ghosh S. Signal transduction through NF-KB. *Immunol Today* 1998;19:80-88.

37. Okada Y, Morodomi T, Enghild JJ, Suzuki K, Yasui A, Nakanishi I, et al. Matrix metalloproteinase 2 from human rheumatoid synovial fibroblasts. Purification and activation of the precursor and enzymic properties. *Eur J Biochem* 1990;194:721-730.
38. Case JP, Lafyatis R, Remmers EF, Kumkumian GK, Wilder RL. Transin/stromelysin expression in rheumatoid synovium. A transformation-associated metalloproteinase secreted by phenotypically invasive synoviocytes. *Am J Pathol* 1989;135:1055-1064.
39. Edwards JC. Fibroblast biology. Development and differentiation of synovial fibroblasts in arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:344-347.
40. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* 1999;25:255-259.
41. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79:243-253.
42. Sanny J, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Aspects cliniques. *Encycl Méd chir (Elsevier SAS, Paris), appareil locomoteur, 14-220-A-10, 1997 :19p*
43. CHEVALIER X., FLIPO R-M., [et al.]. Polyarthrite rhumatoïde. In *Rhumatologie*. Paris : MASSON, 2002. P 361-377.
44. François Pilon, Yves Mivhiels : Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. Elsevier Masson SAS. 2013.

45. Aletaha D, Eberl G, Nell VPK, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: Results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis* 2002;61:630–4.
46. B. Combe: *Polyarthrite Rhumatoïde; Clinique et diagnostic*. Elsevier Masson SAS. 2007.14–220–A–10.
47. Dubucquoi S, Fily–Nalewajk S. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2008 : la biologie peut–elle répondre aux attentes des cliniciens ? *Rev Fr Laboratoires* 2008;404:51–7.
48. Artandi SE, Calame KL, Morrison SL, et al. Monoclonal IgM rheumatoid factors bind IgG at a discontinuous epitope comprised of amino acid loops from heavy chain constant–region domains 2 and 3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:94–8.
49. Das H, Atsumi T, Fukushima Y, et al. Diagnostic value of antiagalactosyl IgG antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004;23:218–22.
50. Fehr T, Bachmann MF, Bucher E, et al. Role of repetitive antigen patterns for induction of antibodies against antibodies. *J Exp Med* 1997;185:1785–92.
51. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three–year prospective study in community–recruited patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:939–46.
52. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson–Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ, et al. The anti–perinuclear factor and the so–called anti–keratin anti–bodies are the same rheumatoid arthritis–specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995;95:2672–9.

53. Fabien N, Goetz J, Sordet C, Humbel RL, Sibilia J. Groupe d'étude de l'auto-immunité. Nouveaux auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : les auto-anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées et les autres. *Presse Med* 2008;37:1756—66.
54. Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I, Petit-Teixeira E, Clavel C, Nogueira L, et al. Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004;71(6):493—502.
55. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjoberg O, van Vollen hoven R, Klareskog L, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008;58:36—45.
56. Van der Linden MP, Van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Leva-rht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2232—41.
57. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatol* 2002;41:809-14.

58. Gossec L, Pham T, Fautel B, Combe B, Flippo RM, Goupille P, et al. Structural evaluation in the management of patient with rheumatoid arthritis development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 229–34.
59. Devauchelle–Pensec V, Saraux A, Alapetite S, Colin D, Le Goff P. Les radiographies des mains et des pieds sont–elles un bon critère de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante. *Rev Rhum* 2002;69:859–67.
60. Ostergaard M, Enbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: Roles of magnetic resonance imaging. Ultrasonography, conventionnel radiography and computed tomography. *Best pract Res clin Rheumatol* 2005;19: 91–16.
61. Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:269–85.
62. Magnani M, Salizzoni E, Mule R, Fusconi M, Meliconi R, Galletti S. Ultra sonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:743–8.
63. Ostergaard M, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004;8:287–99.
64. Divi Cornec, Sophie Varache, Johanne Morvan, Valérie Devauchelle–Pensec, Jean–Marie Berthelot, Catherine Le Henaff–Bourhis, Sylvie Hoang, Antoine Martin, Gérard Chalès, Sandrine Jousse–Joulin, Alain Saraux : Comparaison des critères de l’ACR 1987 et l’ACR/EULAR 2010 pour la prédiction du diagnostic à dix ans de polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 79 (2012) 530–534.
65. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et coll. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (9): 2569–81.

66. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu H, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34–45.
67. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 ;19:137–46.
68. Combe B, Eliaou JF, Daurès JP, Meyer O, Clot J, Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparison of 2 subtypes of patients according to severity of articular damage. *Brit J Rheumatol* 1995, 34, 529–534 .
69. Vangestel AM, Anderson JJ, van Riel PLCM. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol* 1999;26:705–11.
70. Scott DL, Panayi GS, van Riel PLCM. Disease activity in rheumatoid arthritis—Preliminary report of the consensus study group of the European workshop for rheumatology research. *Clin Exp Rheumatology* 1992; 10:521–5.
71. Liang MH, Cullen K, Larson M. In search of a more perfect mousetrap (health Status or quality of life instrument). *J Rheumatology* 1982;9:775–9.
72. Fries JF, SpitzPW, YoungDY. The dimensions of health outcomes; the Health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatology* 1982;9:789–93.
73. Pham T, Fautrel B, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2005;72:222–8.

74. Pham T, Gossec L, Constantin A, Pavy S, Bruckert E, Cantagrel A, Combe B et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006 ;73:379–87.
75. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 481–494.
76. Janatti J, Ahok, Kaarela K, Kantiainen H: Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis; A 20 year study. *Rheumatol* 1999 ; 38 :1138–41.
77. Gossec L, Meyer O, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis : A multi parametres prospective study, *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 :675–80.
78. American College of rheumatology subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328–46.
79. Capell HA, Madhoc R, Hunter JA, Porter D, Morrisson E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797–803.
80. Svensson B, BoonenA, Albertsson K, Van der Heijde D, Hafström I. Low dose prednisolone in addition for the initial disease modifying antirheumatic drug in patients with early active Rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360–70.
81. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler. Very low–dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. A multicenter double–blind, placebo–controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3371–80.

82. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six months, multicenter, randomized, double blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73–81.
83. Dayer JM, Cutolo M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:404–12.
84. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC 2006 ; 14–220–A–20.
85. MacKenzie AH, Scherbel AC. Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In: Huskisson ED, editor. *Antirheumatic drugs*. New York: Praeger 1983;623–45.
86. P. Carli, C. Landais, M. Aletti, J.–M. Cournac, E. Poisnel, J.–F. Paris Service de médecine interne, HIA Sainte–Anne, boulevard Sainte–Anne, BP 20545, 83041Toulon cedex 9, France : Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde.
87. De Jong Z, MunnekeM, Zwinderman AH, Kroon HM, Runday KH, Lems WF, et al. Long–term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1399–405.
88. Gaudin P, Leguen–Guegan S, Allenet B, Baillet A, Grange L, Juvin R. Is dynamic exercises beneficial in patients with rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008;75:11–7.
89. Fautrel B, Pham T, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le Loet X, et al. Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts. (Rencontres d'experts en rhumatologie). *Rev Rhum* 2004;71:S146–55.

90. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhard P, Fuleihan GEH et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
91. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007;357:266-81.
92. Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G et al. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol* 2008;69:501-10.
93. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
94. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
95. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050-5.
96. Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 1986;119:2214-20.
97. Selles J, Boland R. Evidence on the participation of the 30,50-cyclic AMP pathway in the non-genomic action of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in cardiac muscle. *Mol Cell Endocrinol* 1991;82:229-35.
98. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int* 1998;8:S24-9.
99. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigursson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;9:2336-41.

100. Bischoff–Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson–Hughes B. Positive association between 25–hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population–based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634–9.
101. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A metaanalysis. *Lancet* 2007;370:657–66.
102. Barone A, Giusti A, Pioli G. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAGS* 2007;55:752–7.
103. Bischoff–Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stâhelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265–9.
104. Bischoff–Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW et al. Higher 25–hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower–extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752–8.
105. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. *Lancet* 1989;18:1176–8.
106. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmunity disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181:71–8.
107. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM, Hyppönen E et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.

108. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72–7.
109. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat Med* 2006;12:388–90.
110. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999;10:34–40.
111. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff–Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC et al. Plasma 25–hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063–9.
112. Poole AR, Nelson F, Hollander A, Reiner A, Pidoux I, Ionescu M. Collagen II turnover in joint diseases. *Acta Orthop Scand* 1995;266:88–91.
113. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly; consequence of bone loss and fractures and therapeutic implications *Endocrine Rev.* 2001;22:477–501.
114. Aloia JF, Talwur SA, Pollak S et al: Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African–American women: *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:602–609.
115. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gouvain JB, Thomas T (2011) :La vitamine D chez l'adulte. *Presse Med* 40 :673–682.
116. Xavier Guillot, Luca semerano, Nathalie saidenberg–Kermanac'h, Géraldine Falgarone, Marie–cristophe boissier : Vitamine D et inflammation. *Revue du Rhumatisme* 78(2011) 128–133.
117. Aguado P, del campo MT, Garces MV et al. Low vitamin D levels in outpatient post menopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain ; Their relationship with bone mineral density. *Osteoporos int* 2000; 11: 739–44.

118. Merlino LA, Crutus J, Mikuls TR et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis ; Results from the Iowa women's health study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72–7.
119. Nielen MM, Van schaaardenburg D, Lerner WF et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis; Comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3719–20.
120. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D : Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2143–9.
121. Hein G, Oelzner P, Vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis: Findings hypotheses–consequences. *Z Rheumatol* 2000; 59: 28–32.
122. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Prej0novic N et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1–alpha(OH)D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin exp rheumatol* 1999; 17: 453–6.
123. Cantoru MT, Hayes CE, Deluca HF: 1.25–dihydroxycholecalciferol onhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998; 128: 68–72.
124. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB et al. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: Expression by chondrocytes, macrophages and synoviocytes. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 118–21.
125. Inaba M, Yukioka K, Furumitsu Y, et al: Positive correlation between levels of Il–1 ou Il–2 and 1.25(OH)2 D/25OHD ratio in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Life sci* 1997;61: 977–98.
126. Su.Vi.Max, Adams et Hewison: Prévalence du déficit en vitamine D et correction. *Feuillets de Biologie Vol LI N°294 – Mai2010.*

127. Kröger H, Penttilä IM, Alhava EM : Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1993; 22(4):172–7.
128. Haque UJ, Bartlett SJ : Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep–Oct; 28(5):745–7.
129. Gopinath K, Danda D : Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D₃ in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2011 Oct;14(4):332–9.
130. Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, Leonard MB : Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis ; *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Sep–Oct; 30(5):658–64.
131. Baykal T, Senel K, Alp F, Erdal A, Ugur M : Is there an association between serum 25–hydroxyvitamin D concentrations and disease activity in rheumatoid arthritis?. *Bratisl Lek Listy.* 2012; 113(10):610–1.
132. Haga HJ, Schmedes A, Naderi Y, Moreno AM, Peen E : Severe deficiency of 25–hydroxyvitamin D₃ (25–OH–D₃) is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis . *Clin Rheumatol.* 2013 May; 32(5):629–33.
133. Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H : Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2013 Jul;32(7):1081–7.
134. Rossini M, D'Avola G, Muratore M, Malavolta N, Silveri F, Bianchi G, Frediani B, Minisola G, Sorgi ML, Varenna M, Foti R, Tartarelli G, Orsolini G, Adami S : Regional differences of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis patients in Italy. *Reumatismo.* 2013 Jul 23;65(3):113.

135. Quraishi MK, Badsha H : Rheumatoid arthritis disease activity and vitamin D deficiency in an Asian resident population. *Int J Rheum Dis.* 2013 Nov 22. doi: 10.1111/1756-185X.12209.
136. Gheita TA, Sayed S, Gheita HA, Kenawy SA : Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome: *International Journal of Rheumatic Disease.* 2014 Oct 7. doi: 10.1111/1756-185X.12426.
137. Chen J, Liu W, Lin Q, Chen L, Yin J, Huang H : Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jan;17(1):66-70.
138. Grazio S, Naglič ĐB, Anić B, Grubišić F, Bobek D, Bakula M, Kavanagh HS, Kuna AT, Cvijetić S : Vitamin d serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *The American journal of the medical sciences.* 2015 Jan;349(1):46-9.
139. Kerr GS1, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, Thiele GM, Johnson D, Mikuls TR: Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* 2011 Jan; 38(1):53-9.
140. Maddah M1, Sharami SH, Neyestani TR : Vitamin D insufficiency among postmenopausal women in urban and rural areas in Guilan, Northern Iran. *J Nutr Elder.* 2009 Oct;28(4):386-93.
141. Hayden KE1, Sandle LN2, Berry JL3 : Ethnicity and social deprivation contribute to vitamin D deficiency in an urban UK population. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Nov 13. pii: S0960-0760(14)00269-6.

142. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcon GS, Conn DL, Jonas B, Callahan LF, Smith EA, Moreland LW, Bridges SL Jr, Mikuls TR (2010) Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 37:275–281.
143. Lemire JM (1992): Immunomodulatory role of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Cell Biochem* 49:26–31.
144. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF(1998) 1,25–dihydroxyvitamin D inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 128:68–72.
145. Krishnan AV, Feldman D (2011) Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 51:311–36.
146. Tague SE, Clarke GL, Winter MK, McCarson KE, Wright DE, Smith PG. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. *J Neurosci* 2011;28(39):13728–3 (PubMed PMID: 21957236. Epub 2011/10/01.eng).
147. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.

Sites internet :

<http://sfr.larhumatologie.fr>

<http://smr.larhumatologie.ma>

<http://has-sante.fr>

<http://Rhumato.info>