

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Département :

Thème

**Etude épidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde sur la
région Est d'Algérie (Guelma)**

Présenté par :

- Brahmia Amira
- Mehira Ferial
- Abdaoui Yasmine

Devant la commission composée de :

Président(e) : Boussenane. N

Examineur : Bouden.I

Encadreur : Mr. Younssi Mourad M.C.B

Université de Guelma

Septembre - 2020

Remerciment

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous remercions les membres de jury :

- Bousenane. N

- Bouden.I

Pour examiner ce travail

Nous remercions vivement

Mr. Younsi Mourad pour le thème intéressant qu'il nous a proposé, pour ces remarques et conseils judicieux qu'il nous a prodigué tout au long de ce travail .

Nous adressons enfin une pensée spéciale à nos parents, dont tous les mots ne sauraient exprimer notre gratitude et reconnaissance à eux pour les sacrifices qu'ils ont fait pour nous voir réussir, pour le soutien moral, les encouragements et pour leurs amours inconditionnels.

Merci de nous avoir aidé à construire notre avenir «Que dieu vous garde ». Un grand merci pour tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail de fin d'étude.

Merci à tous...

Dédicace

Je Dédie ce travail:

A MES CHERS PARENTS :

*A mon père **brahmia Mouhamed** et ma mère **Bouroumana samira***

*Voilà le jour que vous avez impatiemment attendu. Aucun mot, aucune
dédicace ne sauraient exprimer mon respect et l'amour éternel que je
vous porte pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon
mon éducation et mon bien être*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et
j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves et j'espère ne jamais vous décevoir. Que Dieu,
le tout puissant, vous protège et vous accorde santé et longue vie, afin que je puisse vous
rendre un minimum de ce que je vous dois.*

*A mes chers frères «**Amir et mohcen** ».*

*Que ce travail vous reflète ma profonde affection, Je vous remercie d'être toujours à mes
côtés que dieu vous protège et vous procure Bonheur, santé et prospérité.*

*A mes adorables cousines : **Amani , nouha , Norhenne***

*A mes chers amis : « **Dounia et Michou** » je vous aime, je n'oublierai jamais les
bons moments et les aventures qu'on a vécu ensemble.*

*A toute ma famille maternelle et paternelle. A toutes les personnes que j'aime et qui
m'aiment*

A moi-même.

Amira...

DEDICACE

*Tout d'abord je voulais dire que j'ai combattu toutes ces années et surmonté tant d'obstacles et de difficultés juste pour ce moment-là et je suis tellement heureuse et fière de **MOI** de l'atteindre.*

Je dédie ce projet :

À MES CHERS PARENTS :

- À ma Mère : « **Bouhzila Alima** » à toi maman, ma Reine, la fleur de ma vie et la lumière de mes jours Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

- À mon Père : « **Mehira Messaoud** » à toi papa l'Homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À MES PRECIEUSES SŒURS :

« **Mehira Nadia** » et son époux « **Walid** » et leurs anges : **Firas et Nazim**

« **Mehira Asma** » et son époux « **Didine** » et leurs anges : **Ines , Iyed et Cylia**

À MON CHER FRERE :

« **Mehira Mouhammed Rida** »

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

À mon cher Grand-Père :

« **Bouhzila Mouhammed** »

À la mémoire de ma chère Grand-Mère et mon cher Oncle :

MIMA « **Bourara Djamila** » , « **Bouhzila Lotfi** »

J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

*À mes adorables cousines : **Hannen ,Manel , Imene , Rania, Lina , Kahina et Soundes***

*À mes chères amies : **Naziha et Wafa***

*À tous mes oncles et tantes , cousins et cousines et toute la famille « **Mehira** » et « **Bouhzila** »*

FERIEL...

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect ,De tendresse et de beaucoup d'amour à ,
ceux qui ne sont les plus chères au monde*

*A mon exemple éternel, l'homme de ma vie, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voire
réussite, j'espère qu'il serait très fières de moi, à toi mon père.*

*A la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, pour ton amour, ton affection et ton
encouragement et ton soutien moral, à toi maman.*

*A mon frère **Chakib** et ma meilleure sœur au monde **Zina** , Je vous remercie d'être
toujours à mes côtés*

Pour tout ce beau monde, je dédie ce mémoire en signe de gentillesse,

amour et compréhension lesquels ont été

pour moi un grand apport,

A mon bras droit Minou qui est toujours là pour m'encourager

*A mon trinôme **Amira** et **Feriel** pour ces trois années de travail pleines de souvenirs*

A toute mes amies et mes collègues :

Hasna , Boutaina , Aya ,

Abir , Majda, Tayma, Khadija, Salima...

Yassmine.A...

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique déformant et destructeur le plus fréquent chez l'adulte. Elle touche plus particulièrement les femmes vers l'âge de 40_50 ans. Sa gravité est la conséquence de l'inflammation chronique de la membrane synoviale articulaire qui entraîne la destruction de l'os et du cartilage, l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires, d'ostéoporose et d'infection..

Le traitement médical de la polyarthrite rhumatoïde est indispensable mais reste insuffisant pour une prise en charge globale. La prise en charge multidisciplinaire comprenant une éducation à la maladie, est une démarche thérapeutique plus adaptée.

Pour étudier la prévalence de la PR dans la région de Guelma, une étude rétrospective analytique a été réalisée au service de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'Hôpital IBN ZOHR de Guelma. Durant la période 2018-2019.

Nous avons étudié 17 patients dont la tranche d'âge était [35-67] . Ils étaient majoritairement de sexe féminin (94%) . Tous nos résultats étaient en accord avec la littérature

Cette étude nous a permis de mieux connaître cette pathologie relativement fréquente, handicapante et grave.

Mot clés : La polyarthrite rhumatoïde , les lymphocytes, les synoviocytes.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common deforming and destructive chronic inflammatory rheumatism in adults. It affects more particularly women around the age of 40_50 years. Its severity is the consequence of chronic inflammation of the joint synovial membrane which leads to the destruction of bone and cartilage, increased risk of cardiovascular disease, osteoporosis and infection.

Medical treatment of rheumatoid arthritis is essential but remains insufficient for comprehensive management. Multidisciplinary care, including education in the disease, is a more appropriate therapeutic approach.

To study the prevalence of (RA) in the Guelma region, a retrospective analytical study was carried out in the Department of Physical Medicine and Acupuncture Rehabilitation of the IBN ZOHR Hospital in Guelma. During the 2018-2019 period.

We studied 17 patients whose age range was [35-67]. They were predominantly female (94%). All our results were in agreement with the literature

This study allowed us to better understand this relatively frequent, disabling and serious pathology.

Keywords: Rheumatoid arthritis, lymphocytes, synoviocytes.

المخلص

التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) و أكثر أنواع التهاب المفاصل المزمن تشوهاً وتدميراً عند البالغين. يصيب بشكل خاص النساء في سن 40_50 سنة. تحدث شدته نتيجة التهاب مزمن في الغشاء الزليلي للمفصل مما يؤدي إلى تدمير العظام والغضاريف ، مما يزيد من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وهشاشة العظام والعدوى.

العلاج الطبي لالتهاب المفاصل الروماتويدي ضروري ولكنه لا يزال غير كاف للإدارة الشاملة. تعد الرعاية متعددة التخصصات بما في ذلك التنقيف حول المرض نهجاً علاجياً أكثر ملاءمة.

لدراسة انتشار التهاب المفاصل الروماتويدي في منطقة قالمة ، أجريت دراسة تحليلية بأثر رجعي في قسم الطب الطبيعي وإعادة تأهيل الوخز بالإبر في مستشفى ابن زهر في قالمة. خلال الفترة 2018-2019 .

درسنا 17 مريضاً تتراوح أعمارهم بين [35-67]. كانوا في الغالب من الإناث (94%). كانت جميع نتائجنا متوافقة مع الأدبيات.

سمحت لنا هذه الدراسة بفهم أفضل لعلم الأمراض الخطير والمتكرر نسبي.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي ، الخلايا الليمفاوية ، الخلايا الزليلية.

Liste des abréviations

ACPA : Anticorps Anti-Proteins Citrullinés

ACR : Association des Rhumatologue Américains

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Anti CCP : Anti Peptides Cycliques citrullines

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BCR : B-cell Receptor (Récepteur des lymphocytes B)

CD : cellules dendritiques

CPA : Cellules Présentant L'antigène

CRP : Protéine C-Réactive

DAS : Disease Activity Score

DMARD : Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs

ELISA : Enzyme Linked immunoassay

FR : Facteur Rhumatoïde

HLA : Human Leucocyte Antigen

IPD : Inter-Phalangiennes Distales

IPP : Inter-Phalangiennes Proximales

IFN γ : Interféron γ

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LTH : Lymphocyte T helper

MCP : Les articulations Métacarpo-Phalangiennes

MTP : Les articulations Métatarso-Phalangiennes

NK : Cellule Natural killer

OMS : organisation mondial de la santé

PGE2 : Prostaglandine

PN : Polynucléaire Neutrophile

PR : Polyarthrite rhumatoïde

TCR : T-Cell Receptor (Récepteur des lymphocytes T)

TGFβ : Transforming Growth Factor β

TLR : Toll Like Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

VS : Vitesse de Sédimentation

Liste des figures

Figure01 : Articulation synoviale saine.....	3
Figure02 : Articulation inflammatoire.....	4
Figure03 : Polyarthrite rhumatoïde débutante avec un aspect de gonflement de la main.....	7
Figure04 : Déformation en coup de vent.....	9
Figure05 : Des poignets atteints par la PR.....	10
Figure06 : L'atteinte de l'avant pied.....	11
Figure07 : Le pied plat valgus chez l'adulte.....	12
Figure08 : L'atteinte de l'arrière pied.....	12
Figure09 : Kystes poplités.....	13
Figure10 : Épaule atteinte la PR.....	13
Figure11 : Un coude atteint la PR.....	14
Figure12 : Rachis cervical au cours de la polyarthrite rhumatoïde.....	15
Figure13 : Tenosynovite importante des extenseurs.....	15
Figure14 : Configuration 3D du HLA DR4.....	19
Figure15 : Phases de la pathogénie de la PR.....	24
Figure16 : Reconnaissance de l'antigène dans la phase d'initiation de la PR.....	25
Figure17 : Migration cellulaire dans la PR.....	27
Figure18 : Acteurs et mécanisme cellulaire de la PR.....	28
Figure19 : Les différentes stimulations des lymphocytes.....	30
Figure20 : Activation des synoviocytes, macrophages et fibroblastes.....	31
Figure21 : Activités du TNF α	33

Figure22 : conséquences de l'action des cellules par le TNFa.....	33
Figure23 : Roles du TNFa et de IL-1 dans les lésions.....	34
Figure24 : des doigts en coup de vent.....	38
Figure25 : la déformation en col de cygn	39
Figure26 : Gonflements des articulations métacarpophalangiennes et des articulations interphalangiennes proximales de l'index et du majeur (aspect en fuseau) dans le cadre d'une polyarthrite débutante.....	44
Figure27 : Érosions de la tête du 5e métatarsien dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde débutante.....	48
Figure28 : Situation géographique de la Wilaya de Guelma	62
Figure29 : Fiche kinesthésie.....	64
Figure30 : Répartition du nombre annuel des patients enregistrés durant la période 2018-2019.....	66
Figure31 : Répartition de cas de la Polyarthrite Rhumatoïde en fonction de sexe entre 2018-2019 dans la wilaya de Guelma.....	67
Figure32 : répartition des malades selon les tranches d'âge entre 2018-2019 dans la Wilaya de Guelma.....	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR/EULAR de 2010

Tableau 2 : Principaux éléments du diagnostic positif et du diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutant

Tableau 3 : tableau récapitulatif des principaux médicaments symptomatiques utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde

Tableau 4 : Classification OMS des antalgiques

Tableau 5 : tableau récapitulatif des principaux AINS utilisés dans la PR

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Table des matières

Introduction

Chapitre I : Rappel bibliographique

- I.** La définition
- II.** Aspecte épidémiologique de la PR
- III.** Aspecte clinique de la PR
 - 1. La phase d'initiation
 - 1.1 La symptomatologie clinique
 - 1.2 Signes généraux
 - 1.3 Les principaux modes de début
 - 2. La phase d'état
 - 2.1 Manifestations articulaires
 - 2.2 Les mains
 - 2.3 Les poignets
 - 2.4 Les pieds
 - 2.5 Les genoux
 - 2.6 Les épaules
 - 2.7 Les coudes
 - 2.8 Le rachis cervical
 - 2.9 Les autres atteintes
 - 2.10 Les manifestations tendineuses
 - 2.11 Les manifestations extra-articulaires
- IV.** Aspecte étiologique de la PR
 - 1. Facteurs génétique
 - 2. Facteurs hormonaux
 - 3. Facteurs immunologiques
 - 4. Facteurs environnementaux
 - 5. Facteurs psychologiques

V. Physiopathologies

1. Immunopathologie des lésions articulaires
 - 1.1 La phase d'initiation
 - 1.2 La phase de recrutement et d'inflammation
 - 1.3 La phase de prolifération synoviale et des lésions articulaires
 - 1.4 Phase de réparation.
2. Immunopathologie des lésions extra-articulaires

VI. Evolution et pronostic de la PR

1. Evolution
 - 1.1. Evolution général et hétérogénéité de la PR
2. Pronostic

VII. Diagnostic de la PR

1. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante
2. les signes cliniques
3. signes biologique
 - 3.1. Syndrome biologique inflammatoire
 - 3.1.1. facteur rhumatoïde
 - 3.1.2. les anticorps anti peptide cyclique citrullinées
 - 3.1.3. Anticorps antinucléaires
 - 3.1.4. Intéret clinique du typage HLA de classe II
 - 3.2. Liquide synovial
 - 3.3. Examen radiographique

VIII. Le traitement de la PR

1. Traitements médicamenteux
 - 1.1. Traitements symptomatiques d'action immédiate
 - 1.1.1. Les antalgiques
 - 1.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
 - 1.1.3. Corticothérapie générale
 2. Traitement de fond
 - Généralités
 - méthotrexate
 - sulfasalazine
 - antipaludéens de synthèse (APS)
 - léflunomide
 - Ciclosporine
 - Les sels d'or
 - Minocycline

3. Autres moyens thérapeutiques
 - 3.1. Biothérapies
 - 3.1.1. Rituximab
 - 3.1.2. Tocilizumab
 - 3.1.3. Anti-TNF alpha
 - 3.2. La réadaptation fonctionnelle
 - Education du malade
 - Rééducation
4. Les traitements chirurgicaux

Chapitre II : Etude épidémiologique

1. Objectif de l'étude
2. Présentation de la région d'étude
3. Population d'étude
4. Type et période de l'étude
5. Collecte des données

Chapitre III : Résultats et Discussion

1. Répartition des malades atteints par la Polyarthrite Rhumatoïde dans la wilaya de Guelma durant la période 2018-2019
2. Répartition des malades selon le sexe
3. Répartition des malades selon les tranches d'âge

Conclusion

Bibliographie

Webographie

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale . 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 , entraînant des manifestations extra articulaires pouvant compromettre le pronostic vital , tel que les atteints cardiaques **(Rat et Bissier..2004)**

L'origine de la maladie reste inconnue, les connaissances de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont progressé de manière importante au cours des dernières années.

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie, notamment des facteurs environnementaux, un terrain génétique prédisposé et des facteurs hormonaux. Ces facteurs réunis activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale. La PR est classé parmi les maladies auto-immunes, en raison de nombreux signes d'auto-réactivité, tels que la présence d'auto anticorps **(Morel et al., 2004)**.

Sur le plan épidémiologique sa prévalence a été estimée de 1% de la population général elle touche plus particulièrement les femmes **(guideline2002)** .La polyarthrite rhumatoïde est plus fréquente entre 40 et 60 ans : le pic de fréquence se situe autour de la quarantaine, cependant la maladie peut débuter très précocement dès l'adolescence ou se manifester tardivement après soixante-dix ans**(Ghozlani et al.,2012; Dieppe 2001)**.

La nécessité d'une prise en charge très précoce de la PR justifie un diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes **(Lard et al.,2001; Van et al.,2004 ;Nell et al.,2004)**.

On différencie plusieurs types de traitement pour la PR : le traitement des symptômes, comme la douleur, l'impotence fonctionnelle, les gonflements, le traitement local au niveau des articulations et le traitement de fond qui est utilisé pour agir sur la maladie **(Pham et al., 2005)**.

les Biothérapies représentent une avancée thérapeutique majeure pour la prise en charge de la PR **(Smolen et al.,2007)**.

Chapitre 1 :
Rappel bibliographique

I. Définition :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique touchant principalement les articulations. Elle touche plus particulièrement les femmes vers l'âge de 40-50 ans. Sa prévalence est de 1% de la population générale (Guidelines,2002).

La PR résulte d'une réaction inflammatoire locale touchant la membrane synoviale à l'origine de synovites. Ces synovites (encore appelées pannus synovial) sont constituées de cellules de l'inflammation (monocytes macrophages lymphocytes et polynucléaires) et de cellules fibroblastiques dérivées de synoviocytes, l'ensemble produisant de nombreux médiateurs de l'inflammation(Klareskog L et al.,2009).

L'inflammation synoviale chronique est un des points clés de la PR, Le synovial est la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour fonction de sécréter le liquide articulaire : le liquide synovial qui lubrifie l'articulation(Figure01) (Grilo,2007).

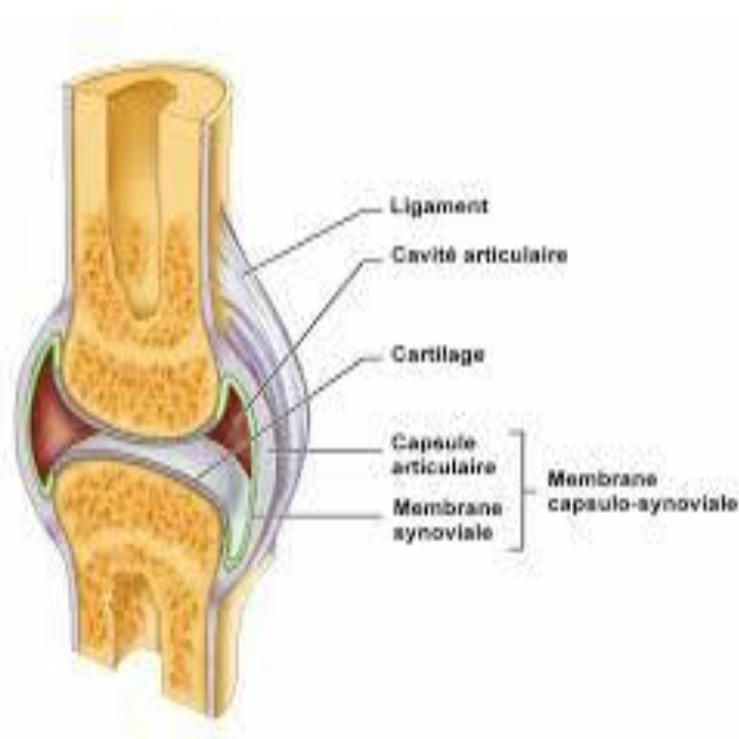


Figure 01 : Articulation synoviale saine. (Grilo,2007).

Au cours de la PR, la membrane synoviale est le siège d'une inflammation. Elle sécrète une quantité trop importante de liquide qui s'accumule dans l'articulation. Celle-ci gonfle et devient douloureuse. Il y a un épanchement de synovie. Ce phénomène se produit

dans chaque rhumatisme où il existe une inflammation d'une articulation. Mais il se caractérise au cours de la PR, par le fait que les cellules de la membrane synoviale se multiplient anormalement. Il en résulte un épaissement de cette membrane que l'on appelle pannus synoviale (Baclé,2012).

La PR fait partie du groupe des maladies auto-immunes. Cela due à un dérèglement du système immunitaire du patient, au niveau de ce dernier.

Il existe une responsabilité des lymphocytes T dans l'initiation de la synovite, mais peut-être également, et de façon aussi importante, des lymphocytes B. Cela conduit à un phénomène inflammatoire dont la chronicité aboutit à la destruction articulaire (Figure02) (Grilo, 2007).

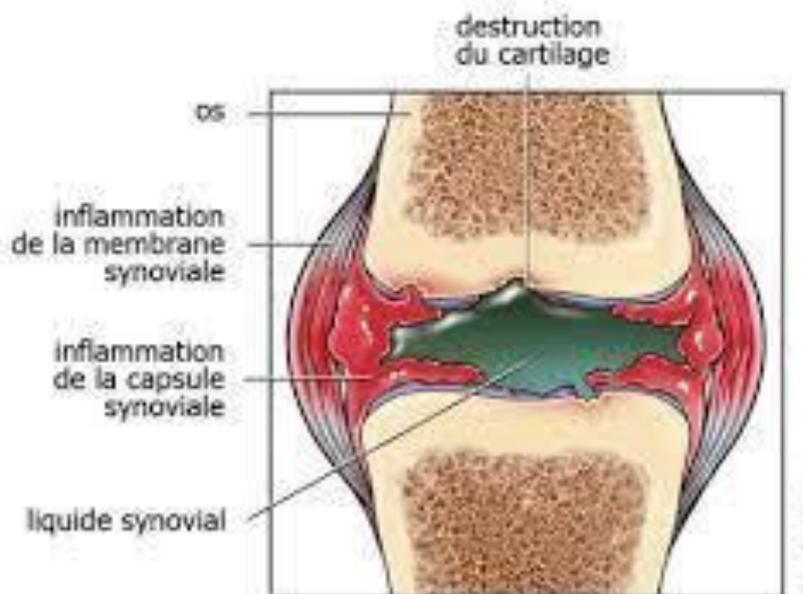


Figure 02 : Articulation inflammatoire (Grilo.,2007).

II. Aspect épidémiologique de la PR :

La première description de la PR en France date du XVIII^e siècle, alors que les observations antérieures ont pu être faites dans des populations d'Amérique.

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

de PR à sa phase de début. Les critères de classification ont varié dans le temps (critères de l'ARA en 1958, critères de Rome, critères de New York puis critères de l'American Collège of Rheumatology (ACR) révisés en 1987). Les critères de l'ACR 1987 (**tableau 1**) sont assez satisfaisants. Dans la description de ces critères(**Arnett FC et al., 1987**).

La polyarthrite est 4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Elle augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans avec un pic de fréquence maximale entre 35 -55 ans . elle peut aussi débuter chez le sujet âgé ou chez l'enfant, mais par définition, la dénomination de PR ne s'applique qu'aux patients de plus de 15 ans. Avant cet âge, l'inflammation articulaires chronique réalise plusieurs formes (arthrite juvénile, maladie de still) .

La PR est présent dans le monde entier. Certaines études ont rapporté une prévalence très élevée, peut-être due au fait qu'elles incluait des rhumatismes inflammatoires transitoires régressant spontanément après quelques années et qui n'étaient pas d'authentiques PR. Il y a de grandes variations en fonction des pays et des ethnies(**Saraux A,2000**).

En Europe, la prévalence est un peu plus importante dans le Nord que dans le Sud. Elle est de 0,81 % en Grande-Bretagne, 0,5 % en Espagne et 0,33 % en Italie. 23 Dans la population africaine ou asiatique la prévalence est basse, 0,1 à 0,3 %, tandis qu'elle est forte dans la population native d'Amérique du Nord (Indiens Pima en Arizona..) où le taux de consanguinité est important, près de 5,3 %(**SARAUX A et al.,1999**).

La guérison est possible surtout au début de la maladie. Les détériorations radiologiques concernant 80% des patients, sont précoces et rapides au cours des 2 à 3 premières années d'évolution. Le handicap à long terme est sévère et l'espérance de vie des polyarthritiques est raccourcie(**Contagrel, A., Mazieres,B, 1998**).

Tableau 01 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR/EULAR de 2010 (**Aletaha D.,2010**).

Critères de classification de l'ACR/EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde	
Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations	1
1 à 3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4 à 10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins une petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif ET ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif OU ACPA fortement positif	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1
ACPA : anticorps antiprotéines citrulinées ; CRP : protéine C-réactive ; FR : facteur rhumatoïde ; IPP : interphalangienne proximale ;	

III. Aspecte clinique de la PR :

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique polysynovial, qui conduit plus au moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et à terme, à l'incapacité fonctionnelle. Il réalise ainsi une atteinte acromélique à tendance symétrique évoluant par poussées permettant de décrire des formes de début, des formes avérées et des formes anciennes et séquellaires.

1. La phase d'initiation :

La polyarthrite rhumatoïde est une polyarthrite bilatérale, le plus souvent symétrique et nue (cela signifie qu'il n'existe aucun signe extra-articulaire ou axial associé) dans 70% des cas(**Raïssouni, N et al.,2005**).

1.1. La symptomatologie clinique :

C'est une arthrite qui se traduit à l'interrogatoire par des douleurs inflammatoires nocturnes, parfois insomniantes, réveillant le patient en seconde partie de la nuit, maximales

le matin au réveil. Un enraidissement articulaire avec un dérouillage articulaire dont la durée est importante accompagne ces douleurs nocturnes. Il existe au début aucune déformation.

Les signes objectifs sont discrets et dépendent de l'heure à laquelle on examine le patient. Cependant le matin les articulations peuvent être tuméfiées avec un aspect de gonflement de la main. Une discrète synovite peut être notée, avec une légère enflure et augmentation de la chaleur locale(Henry,2010).(Figure03)



Figure 03 : Polyarthrite rhumatoïde débutante avec un aspect de gonflement de la main (1).

Il est important de rechercher une atteinte tendineuse. Les ténosynovites sont fréquentes surtout aux mains et aux pieds. Elles peuvent intéresser les tendons extenseurs des doigts.(tuméfaction face dorsale du poignet mobile avec les tendons) ou des fléchisseurs des doigts(Raissouni, N et al.,2005).

1.2. Signes généraux :

Ils sont souvent une discrète altération de l'état général, fébricule à 38° parfois plus, amaigrissement et surtout une asthénie qui est fréquemment exprimée par la patient.

1.3. Les principaux modes de début :

Le mode de début d'une PR est important à connaître. Il s'agit le plus souvent d'une femme d'une cinquantaine d'année qui se plaint de manifestations articulaires inflammatoires

parfois dans les suites d'un traumatisme physique ou psychologique. La PR commence le plus souvent insidieusement et progressivement par un enraidissement douloureux à prédominance matinale et un gonflement des IPP, des MCP et des poignets. Ce début progressif par les mains est très évocateur du diagnostic. Souvent d'autres jointures des membres sont atteintes en même temps que les mains ou peu après : genoux, MTP, coudes, épaules (Ryckewaert A, 1987 ; Lipsky, 2001). Dans quelques cas le début est brusque par une inflammation polyarticulaire assez vive alitant le malade en quelques jours. Cette PR à début aigu ressemble au RAA, mais s'en distingue par :

- l'absence de signes de cardite ;
- la normalité du taux sérique des ASLO ;
- la fixité des arthrites ;
- l'atteinte des articulations des doigts.

Au lieu d'être vive, l'inflammation articulaire débutante peut être au contraire si discrète que quelques malades sont considérés pendant des mois comme souffrant d'arthralgies simples. Pour éviter cette erreur, il faut accorder toute l'importance qu'il mérite à la limitation douloureuse, maximale le matin, des mouvements articulaires douloureux, au gonflement articulaire, à l'augmentation habituelle de la VS globulaire. Parfois le début est atypique par la topographie des arthrites. La maladie peut commencer par une oligoarthrite des membres sans atteinte des mains, une hydarthrose bilatérale des genoux, un enraidissement douloureux des épaules etc. Encore plus trompeurs sont les cas où l'inflammation rhumatoïde reste pendant des semaines et même des mois cantonnée à une seule jointure : Poignets ou genoux notamment ; ce qui peut amener à faire une biopsie synoviale pour éliminer une tuberculose (Diarra R, 2007).

2. La phase d'état :

Les douleurs ont un rythme dit inflammatoire avec un dérouillage matinal supérieur à 30 min et des exacerbations nocturnes. L'affection évolue sur un mode chronique avec des périodes de poussées au cours desquelles l'ensemble des articulations ont tendance à gonfler et à s'enraidir. Ces phases durent quelques semaines.

Lorsque l'inflammation régresse, les articulations peuvent devenir instables et se déformer sous l'action des muscles ce qui aboutit parfois à des déviations articulaires.

C'est le stade où co-existent des signes inflammatoires (arthrites et ténosynovites) et des déformations articulaires. Les mains sont touchées dans 90% des cas (**Mazière et al.,1999**).

2.1. Manifestations articulaires :

Elles évoluent par poussées, et peuvent toucher toutes les articulations sauf le rachis dorsal, et lombaire et sacro-iliaques (**Arnett FC et al.,1987**).

2.2. Les mains :

L'atteinte des mains est la plus fréquentes (90% des cas) et le plus souvent inaugurale , on peut observer différentes déformations (**Pillon, Michiels, 2013**).

Déviation cubitale des doigts : il s'agit d'une déviation en "coup de vent " des quatre derniers doigts vers le bord cubital(**Figure04**). Elle prédomine toujours sur la main dominante. On note également un mauvais enroulement de l'index en flexion. Par contre, lors de l'extention des doigts, on ne constate aucune déviation cubitale.



Figure 04 : Déformation en coup de vent. (2)

La déviation cubitale est liée à l'atteinte inflammatoire des articulations métacarpo-phalangiennes des deuxième, troisième, quatrième et cinquième doigts. Initialement réductible, très rapidement la déformations se fixe. Les éléments de fixation sont musculotendineux et articulaires(**Diarra R, 2007**).

La déviation cubitale entraîne une gêne fonctionnelle variable en fonction des patients. Rarement isolée, elle est souvent associée à une atteinte du poignet .

Elle entraîne une perte des pinces pouce-index termino-terminales remplacées par des pinces termino latérales, ce qui concourt à l'accentuation de la déformation. Cependant, il est important de souligner qu'il n'y a pas de corrélation entre l'importance des déformations et la fonction de la main (**Meyer , 2011**).

Autre déformations de doigts : les doigts en boutonnière intéressent surtout les quatrième et cinquième doigts. Il s'agit d'une flexion progressive de l'inter phalangienne proximale (IPP) suivie secondairement d'une hyper extension de l'inter-phalangienne distale (IPD) (**Grilo , 2007**).

2.3. Les poignets :

L'atteinte du poignet dans la PR est fréquente au début et peut s'intégrer dans le mode de présentation de la maladie le plus souvent observé, (70%) sous forme d'une oligoarthritis distale d'apparition progressive intéressant une ou plusieurs articulations MTP (surtout le deuxième ou le troisième) ou IPP et le poignet (**Figure05**). En dehors des formes bénignes qui peuvent demeurer en rémission prolongée, l'évolution des lésions du poignet rhumatoïde se fait le plus souvent vers une aggravation. Elle peut se faire vers une ankylose qui, si elle se fait dans une bonne position, laisse au poignet et à la main une fonction satisfaisante et une relative indolence à long terme. Cette évolution peut aussi se faire vers une déstabilisation du carpe qui va compromettre fortement la fonction du poignet de la main (**Chammas, 2004**).



Figure 05: Des poignets atteints par la PR. (3)

2.4. Les pieds :

Près de 90% des patients souffrant de PR présentent des atteintes articulaires au niveau des pieds. Ces manifestations entraînent progressivement d'importants troubles de la marche. L'atteinte la plus caractéristique concerne l'avant-pied (Sany, 1999) .(Figure06)



Figure 06 : L'atteinte de l'avant pied. (4)

L'atteinte des avant-pieds est aussi fréquente que celle de la main mais souvent plus précoce, l'atteinte des avant-pieds est à l'origine de douleur et d'handicap. Il peut s'agir d'une déformation du gros orteil en dehors (hallux valgus), du cinquième orteil en dedans (quintus varus), avec avant-pied triangulaire.

Les orteils volontiers subluxés peuvent prendre un aspect en marteau ou en griffe.

L'ensemble du pied évolue en pied-plat valgus (**Figure07**).



Figure 07: Le pieds plat valgus chez l'adulte. (5)

L'arrière pied peut être le siège d'une arthropathie destructrice de la tibiotalienne et de la sous-talienne avec un Valgus du calcaneum associé à une rupture du tendon du Jambier postérieur(Diarra R, 2007). (Figure08)

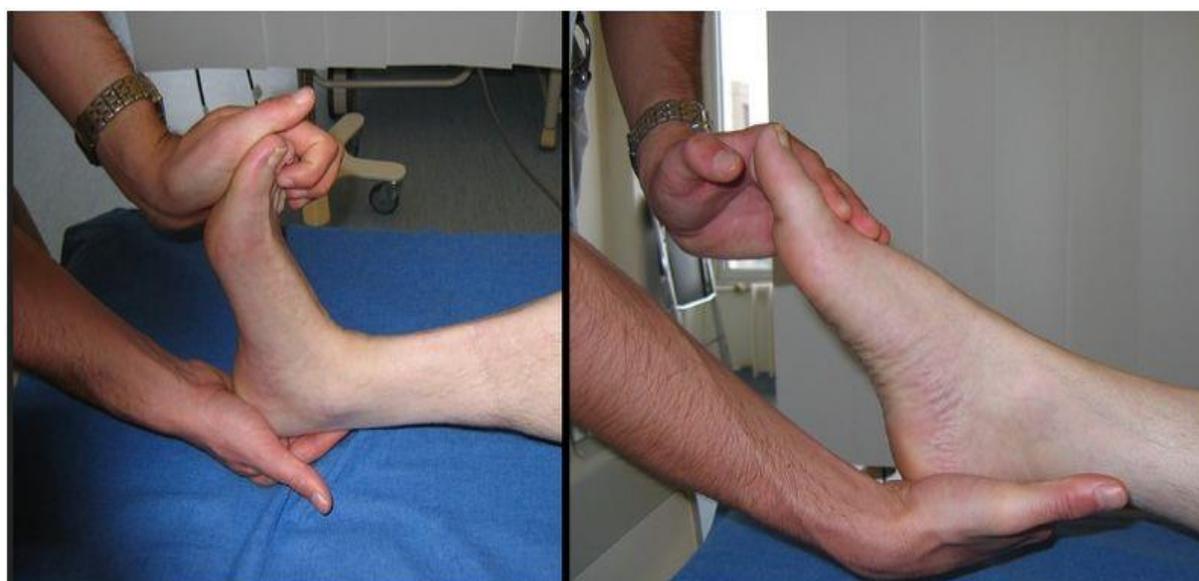


Figure 08 : L'atteinte de l'arrière pied .(6)

2.5. les genoux :

L'atteinte est souvent précoce, de type hydarthrodiale (avec épanchement). L'épanchement doit être ponctionné, permettant une analyse du liquide articulaire. L'hydarthrose peut se compliquer d'un kyste poplité, à l'origine de douleurs postérieures ou d'un tableau de pseudo-phlébite par compression des éléments vasculaires du creux poplité.

La déformation peut se faire en flexum, à l'origine d'un retentissement fonctionnel très invalidant (Mazières et al.,1999).(Figure09)



Figure 09: Kystes poplités . (7)

2.6. Les épaules :

la particularité de l'épaule rhumatoïde réside dans la difficulté à affirmer cliniquement son caractère inflammatoire. En effet, les douleurs d'épaule sont souvent mal systématisées et peuvent avoir un caractère nocturne lors d'une atteinte purement dégénérative. A l'inverse, le gonflement articulaire est rarement visible à l'examen en dehors d'une arthrite importante éventuellement accompagnée d'une bursite lors d'une rupture isolée siège d'une métaplasie synoviale. De plus les malades ne rapportent pas toujours spontanément les plaintes liées à une atteinte de l'épaule .L'incapacité fonctionnelle liée à une atteinte de l'épaule rhumatoïde est la résultante complexe de la douleur, de la faiblesse musculaire et de la réduction de la mobilité articulaire (Thomas et al.,2006).(Figure10)



Figure 10: Épaule atteinte la PR.(8)

2.7. Les coudes :

Le coude dans quelques cas est tuméfié et douloureux, il a tendance à s'enraidir en mauvaise position : demi flexion, demi pronation de l'avant bras, c'est l'attitude de repos prise par le malade, elle empêche de porter la main à la tête ou à la bouche, elle est anti-fonctionnelle (**Lucien et al.,2000**).(Figure11)



Figure 11: Un coude atteinte la PR.(9)

2.8. le rachis cervical :

Le rachis cervical, riche en synoviale est concerné dans près de 25% des cas. L'atteinte la plus caractéristique est de type diastasis atloïdo axoïdienne avec raideur du cou justifiant la réalisation des radiographies dynamiques et en particulier d'un cliché de rachis cervical en flexion en raison du caractère fonctionnelle du diastasis (diastasis considéré comme pathologie lorsqu'il est supérieur ou égale à 4 mm.). L'analyse de l'odontoïde et des articulations C1-C2 justifie l'incidence de face bouche ouverte. Les autres complications sont de type de subluxation latérale et/ou rotatoire. L'atteinte cervicale haute peut être responsable d'une compression médullaire (**Diarra R, 2007; Ryckewaert A,1987; Lucien et al.,2000**).(Figure12)



Figure 12 : Rachis cervical au cours de la polyarthrite rhumatoïde. (10)

2.9. Les autres atteintes :

- Atteinte de l'articulation temporo-maxillaire .
- Atteinte de l'articulation sterno-claviculaire.

2.10. Les manifestations tendineuses :

Les ténosynovites sont constantes à la phase d'état. Les tendons concernés sont surtout ceux des mains (extenseurs et fléchisseurs des doigts et cubital postérieur), de la cheville (péroniers latéraux, jambiers postérieur et antérieur) et des pieds (extenseurs des orteils et achilléens). Ces tendinites peuvent se compliquer de ruptures tendineuses spontanées ou provoquées par un traumatisme mineur (Scott, 2002). (Figure13)



Figure 13: Tenosynovite importante des extenseurs (Sany,2003).

2.11. Les manifestations extra-articulaires :

Elles traduisent la différence de l'inflammation aux autres structures du tissu conjonctif **(Diarra,2007)**.

- **Les signes cutanés:**

Les nodosités sous-cutanées (10-20% des cas) sont du volume d'un pois à une noix siégeant électivement à la face postérieure des avant-bras au voisinage du coude parfois en regard des os superficiels ; ce sont des petites masses mobiles sur le plan superficiel indolores. Ces nodosités sont souvent le témoin d'une relative sévérité.

La peau est modifiée. Elle est atrophiée parfois froide cyanosée avec hypersudation, elle peut être le siège d'un petit érythème rose vermillon à la peau et à la plante du pied, les poils tombent ou s'hypertrophient, les ongles sont striés, cassants, l'atteinte de la main se présente parfois comme une véritable algodystrophie. **(Diarra,2007)** .

- **L'atrophie musculaire :**

Elle est liée à l'immobilité à l'inflammation articulaire de voisinage plus qu'à une atteinte du muscle proprement dit. . **(Diarra,2007)**

- **L'hyperplasie lymphoïde :**

Les adénopathies superficielles se rencontrent dans 30% des cas ; elles siègent aux aisselles, aux aines, dans la région sus épitrochléenne, de volume inférieur à une amande indolore et ne suppurent jamais.

La splénomégalie : discrète, parfois perçus, elle peut s'accompagner dans quelques cas d'une leucopénie avec granulopenie. . **(Diarra,2007)**

- **Les atteintes oculaires :**

Elles accompagnent parfois la PR ; tarissement des sécrétions lacrymales en même temps que salivaires (syndrome de Gougerot – Sjögren), l'iritis est relativement rare, la scléromalacie perforante est exceptionnelle. . **(Diarra,2007)**

- **Les autres atteintes viscérales :** elles peuvent être :

Cardiaques : péricardite, elle est exceptionnelle, il n'y a pas de signe valvulaire, le cœur reste indemne cliniquement, radiologiquement et électriquement.

Nerveuses dans quelques rares cas : périphériques d'origine ischémique ou des lésions nécrotiques des extrémités, enfin parfois une surcharge amyloïde. Cet ensemble d'atteintes viscérales au demeurant rare est étudié dans le cadre des formes cliniques. . **(Diarra,2007)**

Pulmonaires :

Le syndrome de Caplan-Colinet : Certains mineurs de charbon atteints de PR développent une silicose particulière décrite sous le nom du dit syndrome. Ce syndrome est caractérisé radiologiquement par des opacités arrondies, situées à la périphérie des poumons. Leurs limites sont peu nettes et leur taille ne dépasse pas habituellement 5 cm. Ils correspondent anatomiquement à des nodules rhumatoïdes développés au tour des particules de charbon **(Diarra,2007)** .

- **Nodules rhumatoïdes :**

Localisation extraarticulaire exceptionnelle de la PR, le nodule rhumatoïde pulmonaire est souvent de découverte radiologique systématique **(Diarra,2007)**.

- **Pleurésie rhumatoïde :**

Survient essentiellement chez les hommes. Elles se traduisent par des signes pulmonaires discrets (douleurs thoraciques, dyspnées et toux) **(Diarra,2007)**.

- **Aspects radiologiques :**

La radiographie des poumons concerne en général un homme de 50 ans qui a eu 15 ans au paravent une tuberculose pulmonaire biapicale. Cet aspect radiologique s'est développé à la suite d'un empoussierage massif. La biopsie chirurgicale pulmonaire a confirmé l'empoussierage et a montré une fibrose interstitielle **(Diarra,2007)**.

L'état général : il est altéré ; il y a une fièvre légère, accompagnée d'une anorexie, d'un amaigrissement, d'une discrète pâleur, il s'agit de malade souvent déprimé, asthénique **(Ryckewaert,1987 ; Lipsky,2001)**.

IV. Aspecte étiologique de la PR :

1. Facteurs génétique :

L'existence d'une prédisposition génétique dans la PR a été mise en exergue suite à l'observation d'une agrégation familiale de la pathologie et de l'étude de concordance chez les jumeaux monozygotes et dizygotes. L'héritabilité de la PR est estimée entre 40 et 50% pour les PRACPA+ et entre 20 et 30% pour les PR-ACPA- (**Frisell et al., 2013; Frisell, Saevarsdottir and Askling, 2016**). De nombreuses études ont permis d'identifier des gènes de susceptibilité de la PR. Parmi eux, le plus connu est le locus HLA mais il existe d'autres facteurs génétiques non-HLA dans la prédisposition à la PR qui seront décrits dans cette partie (**Viatte and Barton, 2017**).

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

Les molécules HLA-DR sont des hétérodimères, constitués d'une chaîne alpha et beta présentant les peptides antigéniques aux lymphocytes T.

Ce sont les facteurs génétiques responsables de la polyarthrite rhumatoïde les plus importants puisqu'ils concourent à hauteur de 40% au risque familiale par la présence du locus HLA-DRB1 (HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0101 et DRB1*0102), sur le bras court du chromosome 6.

Ces allèles codent pour des molécules human leukocyte antigen (HLA) de classe II avec une séquence commune d'acides aminés (RAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond au site impliqué dans la reconnaissance antigénique des cellules présentant l'antigène (CPA).

Cette séquence commune formant la quatrième poche de présentation du peptide est aussi appelée « épitope partagé » (**Ghoulani I et al.,**).

Cet épitope partagé aurait un rôle dans la promotion d'une réponse auto-immune par dérèglement de la fonction de reconnaissance antigénique mais également par la sélection d'un répertoire de cellules T pathologiques particulières présentant une sénescence accrue. Il a également été prouvé qu'il existe de fortes similitudes moléculaires avec certains peptides microbiens ce qui provoquerait une réaction inflammatoire accrue. Une autre hypothèse est

que cet épitope partagé augmenterait la sénescence des cellules T et potentialiserait ainsi la signalisation pro-inflammatoire dans la PR.

Plusieurs études ont par ailleurs démontré que la présence des facteurs ACPA (Anticorps anti-peptides citrullinés) essentiels au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde est associée à la possession de l'allèle HLA-DRB1 dans les populations européennes et asiatiques (**Bax M et all., 2011; Catrina et all., 2016**).

L'allèle HLA DRB1*04 est retrouvé dans la majorité des PR agressives, avec des érosions ostéoarticulaires précoces et sévères(**Weyand et all., 1995**).

En résumé les allèles du HLA DRB1 portant l'épitope partagé prédisposent à la production d'anticorps contre les résidus citrullinés de protéines endogènes (telles que la vimentine ou la filaggrine). La présence d'un allèle multiplie par 3 le risque de PR et la présence de deux allèles par 20.

Néanmoins le typage HLA DRB1 n'est pas utilisé pour le diagnostic de PR en effet lorsque sa prévalence est de 70% dans les PR confirmées, celui-ci est également retrouvé chez 30% de la population générale, ainsi son intérêt diagnostique est limité.

La molécule HLA-DR4 et la position de la séquence SE(**Figure14**) La structure cristalline de HLA-DRB1 * 04: 01 / DRA1 * 01: 01 est complexée avec un peptide dérivé du collagène II humain (cercles gris foncé) .La liaison du peptide avec se fait dans le sillon créé par les structures hélicoïdales l'alpha et beta de la chaîne HLA-DR. le SE est indiqué en rouge.

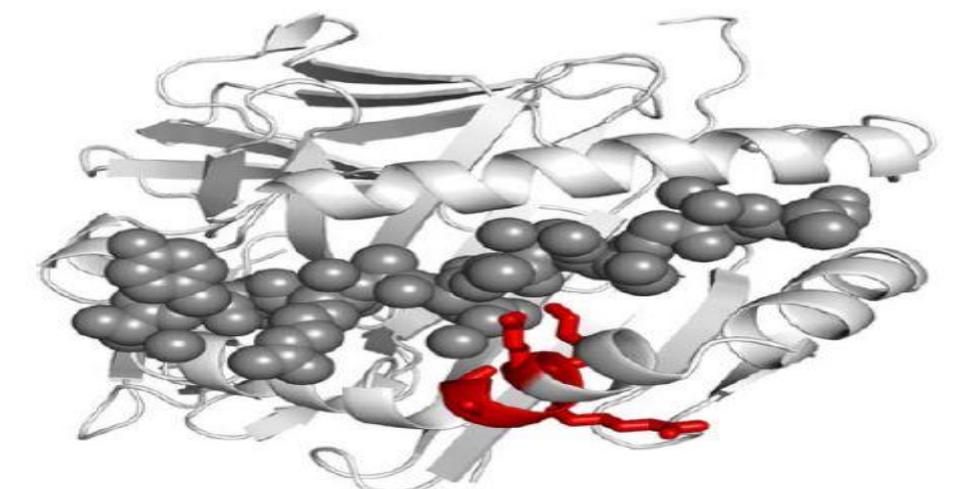


Figure 14: Configuration 3D du HLA DR4(**Bax et al.,2011**).

1.2. Autres loci :

Une association indéniable a été observée entre PR et HLA DR4 mais d'autres loci semblent également impliqués parmi eux : PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), PADI4 (peptidyl arginine désaminase, type 4), CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), et divers loci correspondant à des récepteurs aux cytokines (TNF, interleukin-1, 10 et 18), STAT 4.

Ces gènes ont été corrélés à la PR à un degré plus ou moins marqué avec des niveaux de preuves très variables aussi nous traiterons uniquement les loci du gène PTPN22 et PADI4 (**van der Helm et al.,2005 ; PhD thesis et al.,2009 ; Weyand et al., 1995**).

Il semblerait que ces gènes ont un effet réel mais modeste sur le risque de développer une PR : une augmentation modérée du risque ne pouvant être objectivée que dans des études de cohorte larges leur impact est encore sous-estimé aujourd'hui (**Burr et al., 2010 ; Caponi et al., 2005 ; Kang et al., 2006 ; Minichiello et al.,2017**).

- **Le gène PTPN22 :**

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre gène PTPN22 et déclenchement de la PR(**Lee YH et al.,2012**).

Le gène PTPN22 sera traduit en une protéine Lyp à activité tyrosine phosphatase (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22) qui inhibe l'activation des lymphocytes (B et T).

L'allèle à risque est deux fois plus présent chez les patients atteints de PR que chez les patients sans PR.

Ce gène n'est pas spécifique au développement d'une PR, en effet, ce polymorphisme est aussi associé à d'autres pathologies comme le diabète de type 1, la sclérose en plaque ou la sclérodermie(**Snir O et al., 2014**).

2. Facteurs hormonaux :

Les données épidémiologiques montrent que la PR est entre deux à cinq fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme (**Cross et al., 2014**), laissant supposer une implication hormonale dans le déclenchement de la pathologie. D'autre part, la grossesse possède un effet protecteur à la fois sur le déclenchement et l'activité de la PR. En effet, durant la grossesse, les taux circulants des hormones placentaires stéroïdiennes (i.e.

œstrogènes, progestérone et cortisol) pourraient supprimer directement ou indirectement l'inflammation synoviale en inhibant le système immunitaire maternel et induire une tolérance immune (**Hughes and Choubey, 2014**). Juste après la naissance, le risque de PR est augmenté chez la mère durant les 3 premiers mois et diminue durant les 9 mois suivants. On peut aussi noter que la PR se présente le plus souvent après la ménopause et qu'une ménopause à un âge jeune augmente le risque de PR (**Alpizar-Rodríguez et al., 2016**). Par contre, à l'heure d'aujourd'hui, aucune étude pertinente n'a pu montrer de lien significatif entre la prise d'un contraceptif hormonal oral ou d'une thérapie de remplacement hormonale et le développement d'une PR (**Alpizar-Rodríguez et al., 2016**). Les résultats quant aux rôles protecteur ou de facteur de risque dans la PR des hormones restent controversées car ils sont fortement dépendants de chacune des phases de la vie d'une femme ainsi que des phases de la pathologie.

3. Facteurs environnementaux :

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

3.1. Le tabac :

En plus de ses effets connus sur les maladies cardiovasculaires, pulmonaires et sur plusieurs formes de cancer, le tabagisme est le facteur de risque le mieux étudié et le plus puissant pour la PR. Depuis les premières études publiées il y a vingt ans, la cigarette a été maintes fois associée à une susceptibilité accrue de développer une PR (**Sugiyama et al., 2010**). Le risque est d'autant plus prononcé que la personne fume beaucoup et depuis longtemps (**Stolt et al., 2003**). Cependant, le risque de développer une PR en réaction au tabac existe surtout chez des personnes génétiquement prédisposées, en particulier les personnes présentant une ou deux copies de l'épitope partagé (**Linn et al., 2006; Padyukov et al., 2004**), ou les personnes qui ont un déficit héréditaire des enzymes impliquées dans la détoxification des agents cancérigènes et la protection contre le stress oxydatif (**Keenan et al., 2010**). Si l'épitope partagé est détecté dans le sang, fumer augmente le risque de développer la maladie d'environ vingt fois (**Klareskog et al., 2006**).

La consommation de tabac ne favorise pas toutes les formes de PR, mais seulement les PR classiques «séropositives», c'est-à-dire présentant des anticorps anti-CCP ou des facteurs rhumatoïdes (**Pedersen et al., 2007**). Ces résultats confirment le rôle de l'épitope partagé qui

interviendrait en favorisant la présentation antigénique des protéines citrullinées induites par le tabac, amplifiant ainsi la production d'anticorps antiprotéines citrullinées, probablement pathogènes (**Klareskog et al., 2006**). Globalement, on estime qu'un cas de PR sur six pourrait être directement dû à la fumée de cigarette.

3.2. Les infections :

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre infections bactériennes ou virales et le déclenchement de la PR : L'Epstein-Barr virus, les infections bactériennes à E. coli et les infections à mycobactéries sont les principaux agents en cause (**Toussirot, Roudier,2007**).

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des récepteurs Toll like (TLR). Le récepteur TLR4 est activé par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec les oligonucléotides CpG présents dans l'ADN bactérien. Ces dérivés bactériens pourraient déclencher une réaction inflammatoire à l'origine de la PR et également maintenir une stimulation de l'immunité innée avec la libération en cascade de nombreuses cytokines (l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α) auto alimentant le syndrome inflammatoire (**PICARD,2018**).

4. Facteurs immunologiques :

La PR est une maladie auto-immune, cela implique un rôle prépondérant du système immunitaire dans la physiopathologie de la maladie. Elle se développe sur un terrain immunitaire dont la réactivité est exagérée. Plusieurs facteurs immunologiques peuvent être impliqués dans l'apparition de la pathologie.

On peut constater un excès d'expression des antigènes HLA de classe II, et donc une surexpression des lymphocytes T auto-réactifs(**Hill et al.,2003 ; Martens et al.,1997**). De plus, la formation de complexes immuns, producteurs de cytokines pro-inflammatoires, joue un rôle dans l'immunité humorale(**Mathsson et al.,2006 ; Coulie et Van Snick,1985**).On observe aussi une anomalie de la solubilisation des complexes immuns. En effet, les facteurs rhumatoïdes améliorent leur précipitation(**Balestrieri et al.,1984 ; Mitchell et al.,1984**).

Les facteurs rhumatoïdes sont des immunoglobulines (Ig) le plus souvent de type IgM dirigées contre une IgG. Leur présence au niveau sérologique n'est pas constante. Environ 20 % des malades sont atteints de PR dite«séronégative»(**Coulie et Van Snick,1985**).

Des anticorps dirigés contre les peptides citrullinés, encore appelés anti-CCP sont aussi détectés(Hill et al.,2003).

5. Facteurs psychologiques :

Les facteurs psychologiques dans la PR semblent participer à l'évolution de la pathologie mais ne semble pas constituer un risque pour développer une PR en tant que tel. La dépression est plus fréquente chez les patients PR (avec une prévalence comprise entre 14 à 48% en fonction des études) et est associée à une augmentation de la douleur ressentie, du stress et de la fatigue conduisant à une diminution de la qualité de vie des patients. La PR est aussi connue pour augmenter l'anxiété chez les patients (Matcham et al., 2013; Sturgeon, Finan and Zautra, 2016).

V. L' Immunopathologies:

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie qui n'est pas spécifique à un organe. Les articulations sont atteintes dans la majorité des cas, alors que les manifestations extraarticulaires sont variables et inconstantes.

Les avancées scientifiques, notamment dans le domaine de l'immunopathologie de la PR ont fait de réels progrès, permettant d'améliorer la compréhension des mécanismes de la maladie. Cependant, des interrogations subsistent devant la complexité et les nombreuses interactions des acteurs impliqués. Néanmoins, ces progrès ont permis de mettre au point les thérapies ciblées, véritables révolutions dans la prise en charge du patient. (Wilfried,2014).

D'un point de vue immunologique, la PR fait intervenir des mécanismes distincts, ceux entraînant les lésions articulaires et ceux à l'origine des lésions extra-articulaires. (Wilfried,2014).

1. Immunopathologie des lésions articulaires:

La lésion articulaire trouve son origine dans la synovite rhumatoïde chronique autoentretenu. Cette manifestation provoque une prolifération synoviale s'accompagnant de la croissance d'un pannus synovial au bord de l'articulation. Les destructions ostéocartilagineuses sont généralement dues à ce pannus.

Nous pouvons distinguer 4 étapes dans ce processus (Husson, et al. 2003)(Figure15) :

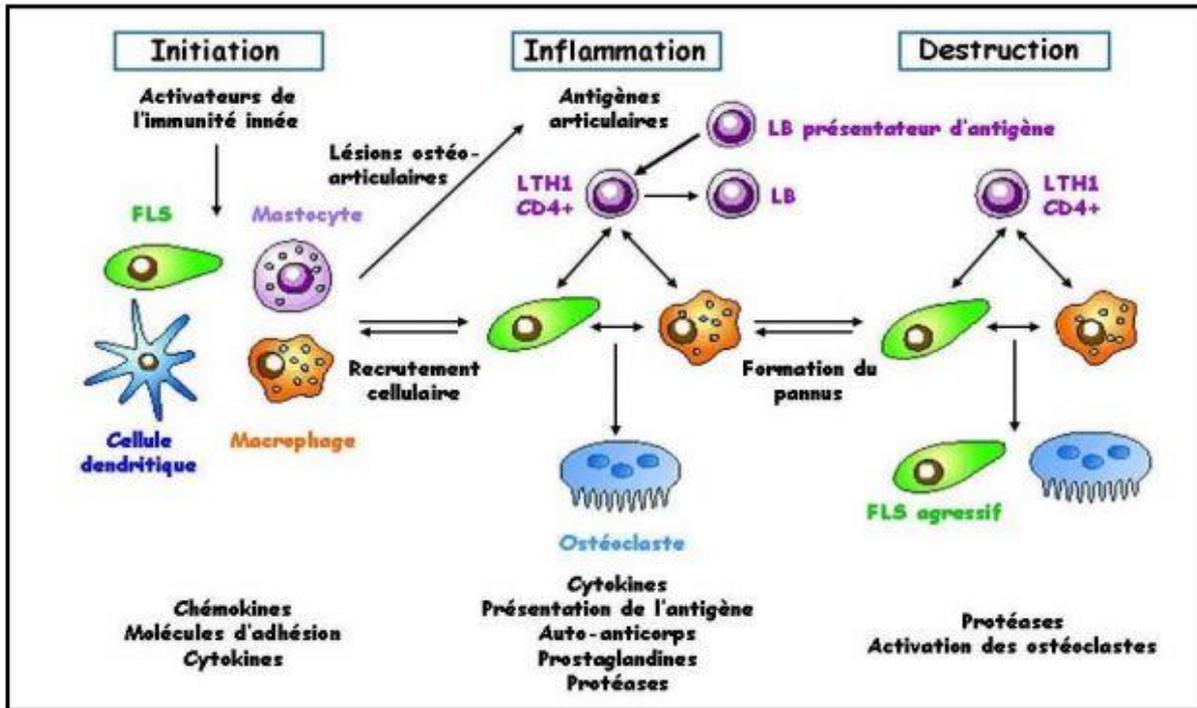


Figure15: Phases de la pathogénie de la PR (Firestein 2002, Firestein 2003).

- L'étape d'initiation.
- L'étape d'inflammation et du recrutement cellulaire comprenant la migration des cellules, l'infiltration de la synovite rhumatoïde et un trouble dans la régulation des cytokines.
- L'étape de propagation synoviale et de destruction articulaire.
- L'étape de réparation de l'articulation.

Le déroulement de ces 4 phases est exhaustif, sachant qu'elles peuvent avoir lieu en même temps à différents endroits de la même articulation. Les étapes d'initiation et d'inflammation avec regroupement cellulaire sont communes aux mécanismes de plusieurs rhumatismes inflammatoires, contrairement à la phase de prolifération synoviale qui n'est présente que dans ceux possédant un caractère érosif comme dans le cas de la PR.(Wilfried,2014).

1.1. La phase d'initiation :

C'est une phase non spécifique vraisemblablement, commune à beaucoup de rhumatismes inflammatoires et elle est totalement réversible. Le mécanisme d'initiation du processus pathologique reste inconnu (Anderson 2000, Baclé 2012, Cofer 2011).

Les lymphocytes T CD4 (LT CD4) ainsi que les processus de l'immunité innée seraient grandement impliqués dans cette initiation. Un antigène est présenté aux LT CD4 via une cellule présentatrice d'antigène (CPA) en faisant intervenir le système HLA de classe II (DR4 ou DR1) situé sur sa membrane cellulaire. Le complexe ainsi formé (HLA- Antigène LT) serait alors l'initiateur de la pathogénie de la PR (Radideau 2010). Les LT ainsi activés, vont alors inciter d'autres types cellulaires à produire l'interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 2 (IL2) renforçant la réponse immunitaire et amplifiant ainsi le phénomène inflammatoire.

Les fibroblastes, les macrophages et les lymphocytes B, vont être activés par l'IFN γ et l'IL 2, et seront par la suite à l'origine de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Cette production de cytokines spécifiques initiera l'inflammation et, à plus ou moins long terme, la dégradation de l'os et du cartilage. L'antigène impliqué dans cette réaction reste encore à découvrir. Son origine peut être aussi bien endogène qu'exogène (**Figure16**)(Radideau 2010, Husson 2003).

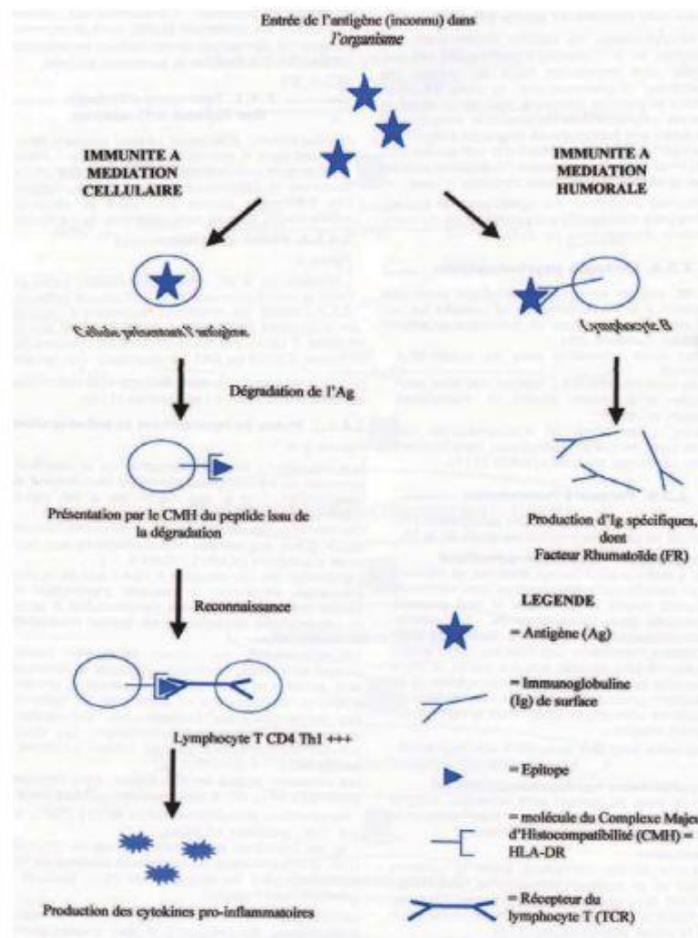


Figure 16: Reconnaissance de l'antigène dans la phase d'initiation de la PR (Husson, et al.2003).

1.2.La phase de recrutement et d'inflammation :

L'apparition de l'inflammation débute, dans la plupart des cas, avec l'apparition des symptômes de la PR. Contrairement à l'étape précédente, celle-ci est étroitement liée à l'immunité acquise. Il existe trois évènements importants qui expliquent le recrutement cellulaire ainsi que l'inflammation synoviale **(Benhamou et Fautrel 2009)** :

➤ la migration cellulaire du sang vers l'articulation(Figure17)

L'inflammation de la synovie requiert l'intervention de cellules présentes dans le sang et plus précisément des leucocytes (LT, LB, monocytes, granulocytes neutrophiles). Pour faciliter cette migration cellulaire du sang vers la synovie, on peut constater l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la synovie et cela, dès les stades précoces de la PR. **(Wilfried,2014).**

Cette création de nouveaux vaisseaux ou angiogenèse est dépendante de plusieurs acteurs, à savoir : le « vascular endothelial growth factor » (VEGF), l'endothéline, ou l'angiostatine.

Afin de pouvoir effectuer la migration du sang vers la synovie, les cellules concernées disposent de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium des capillaires de la synovie avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale. Une fois la migration cellulaire en cours, on retrouve principalement dans une synovie rhumatoïde : des lymphocytes T, des granulocytes neutrophiles et des macrophages.**(Wilfried,2014).**

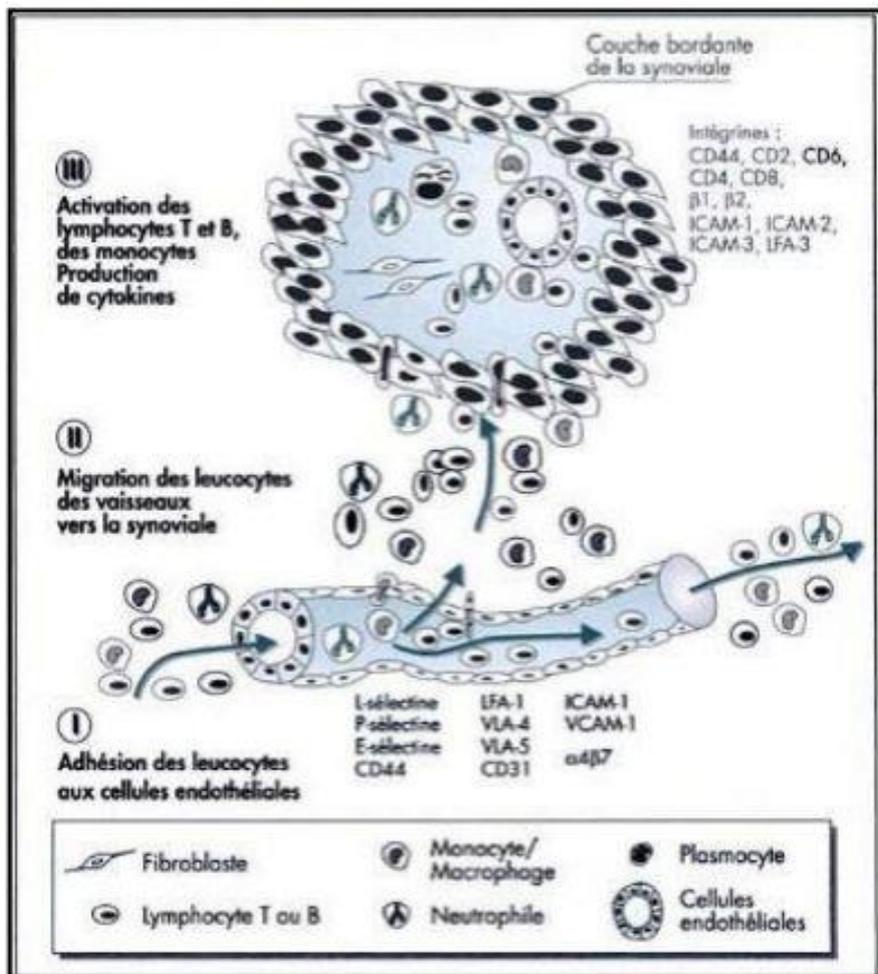


Figure 17: Migration cellulaire dans la PR (Sany 2003).

➤ **l'infiltrat des cellules de la synoviale(Figure18)**

Les nouvelles cellules ayant migré dans la synovie constituent l'infiltrat synovial qui est à l'origine de l'inflammation articulaire et donc engendre les premiers symptômes de la PR. La synovie présente alors un nombre important de cellules différentes toutes impliquées dans des interactions complexes dont certaines encore mal connues. L'illustration suivante présente de manière simplifiée les différents acteurs et mécanismes présents dans la synovie(Wilfried,2014).

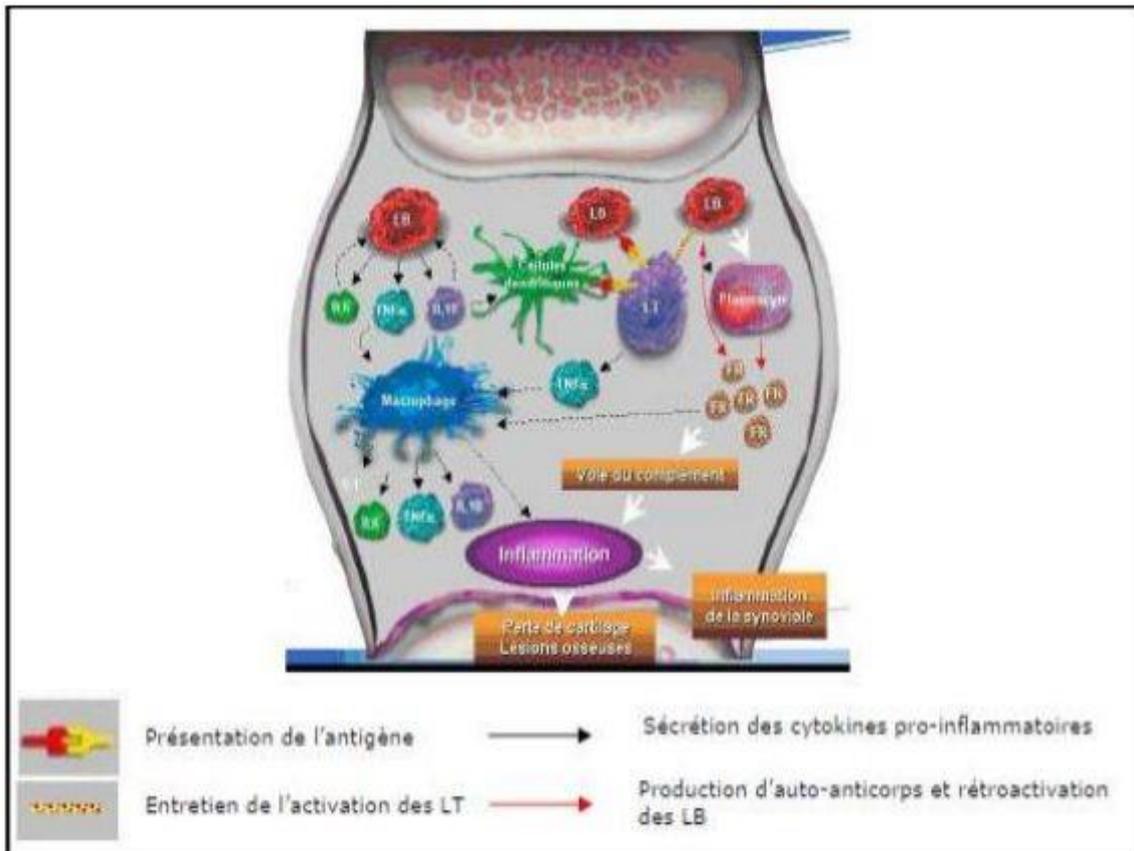


Figure 18 : Acteurs et mécanisme cellulaire de la PR (Husson 2003).

1. Lymphocytes T (LT):

Les lymphocytes T ont un rôle principal dans la phase initiatrice et dans la formation de l'infiltrat cellulaire par leur grande capacité à activer les autres cellules immunitaires comme les lymphocytes B ou encore les macrophages. La cascade d'activation des cellules immunitaires du synovial rhumatoïde est dépendante de l'activation des LT. Cette activation des LT se fait en deux étapes:

Le premier signal : Comme nous l'avons vu, il s'agit de la présentation de l'antigène par le système HLA de classe II de la CPA et le récepteur du LT (TCR).

Le second signal : Interaction entre les molécules CD40 et B7 de la CPA avec la molécule CD28 du LT. Ce deuxième signal est systématiquement secondaire au premier. L'absence de ce deuxième signal aboutit à l'induction d'une tolérance de l'antigène (combe,2007).

Les LT impliqués dans cette activation sont les LT auxiliaires CD4+ issus de la famille des LT dits « helpers » (L_{Th}) mémoires. Le caractère « mémoire » signifie que le LT

a déjà été présenté à un antigène. Les LTh peuvent se différencier en 4 sous-types en fonction de la réponse immunitaire.

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4+ ; CD45RO. Ils vont se différencier en 4 sous-types induisant chacun une réponse immunitaire et une synthèse de cytokines différentes:

- Les LTh1 sont responsables de l'activation des LT cytotoxiques. Ils sont proinflammatoires, et produisent l'IFN- γ et l'IL-2.
- Les LTh2 sont responsables de l'activation des lymphocytes B et de la sécrétion des IL-4, IL-5 et IL-10.
- Les LTh 17 sécrètent l'IL-17 qui joue un rôle dans la destruction de l'os et du cartilage. Ils produisent également des interleukines pro-inflammatoires : l'IL- 73 21 et l'IL-22. Ils jouent un rôle primordial dans le recrutement des granulocytes neutrophiles.
- Les LTh reg permettent de créer une tolérance à l'antigène, et ont un rôle antiinflammatoire(**Wilfried,2014**).

Parmi ceux présents dans la synovie, on retrouve majoritairement les LT de type LTh1 dont la présence en quantité importante supplante l'action régulatrice des LTh rég, notamment dans leur aptitude à interrompre l'activation au niveau du second signal.

En plus des LT « helpers », d'autres types de LT interviennent dans le mécanisme induisant les lésions :

- Les LT CD8 sont de type cytotoxique et provoquent la mort cellulaire.
- Les LT CD4+,CD28- aussi appelés « Natural Killers » ou NK sont également de type cytotoxique. Leur activation ne dépend pas du second signal vu précédemment. Ces cellules sont impliquées dans diverses manifestations extra-articulaires de la PR notamment dans les lésions viscérales, et dans la rupture de plaques d'athérome responsable des accidents vasculaires cérébraux.
- Les LT cK sont impliqués dans une production massive de TNF α et dans le caractère chronique des lésions de la PR.(**Wilfried,2014**).

2. Les lymphocytes B :

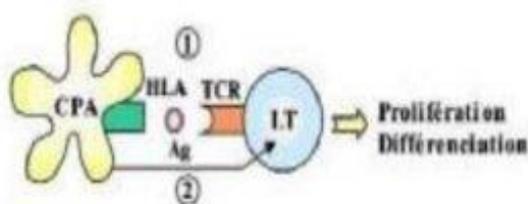
Sont largement impliqués dans l'immunopathologie de la PR. Bien que secondaire à l'activation induite par les LT, d'autres voies peuvent les activer (**Figure19**).

1 er signal : Le lymphocyte B reconnaît l'antigène via son BCR (B Cell Receptor)

2 nd signal : Le LB joue le rôle d'une CPA et interagit avec le LT en lui présentant l'antigène

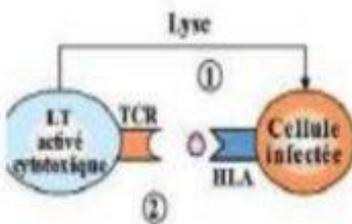
3 ème signal : Indépendamment du premier signal, les LB sont activés via des interleukines produites par les LTh2.

4 ème signal : Co-stimulation des LB via diverses molécules issues de l'immunité innée comme les TLR (Toll Like Receptor)(Wilfried,2014).



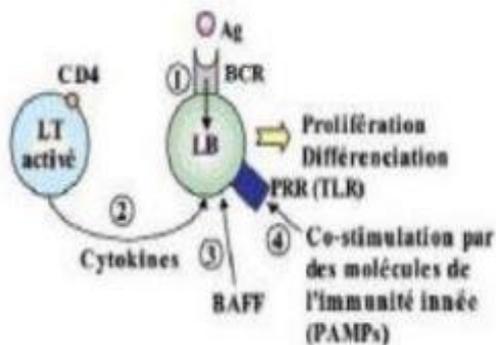
L'activation des LT

- ① 1^{er} signal : reconnaissance de l'antigène par le TCR du LT
- ② 2^{ème} signal : co-stimulation par différentes voies (CD40/CD40 ligand et CD28 (CTLA-4)/B7)



L'activation des LT cytotoxiques

- ① 1^{er} signal : reconnaissance de l'antigène présenté par une molécule HLA (le plus souvent de classe 1) par le TCR
- ② Des signaux de co-stimulation ne sont pas nécessaires car ces cellules sont programmées pour détruire les cellules infectées



L'activation des LB

- ① 1^{er} signal : reconnaissance de l'antigène par le BCR du LB
- ② 2^{ème} signal : co-stimulation par un LT activé par différentes voies (CD40/CD40 ligand et CD28 (CTLA-4)/B7)
- ③ Signal cytokinique : BAFF (BlyS) est un signal cytokinique original (produit par des CD et des monocytes) capables d'activer un LB, indépendamment du 1er signal antigénique via le BCR
- ④ Signal de co-stimulation par différentes molécules de l'immunité innée (PAMPs), notamment via les récepteurs appelés PRR (comme les TLR)

CPA : cellule présentatrice de l'antigène (cellule dendritique, macrophage, LB)
 BCR : récepteur à l'antigène du LB
 TCR : récepteur à l'antigène du LT
 TLR : Toll-like receptor

PAMPs : pathogen-associated molecular patterns
 PRRs : pattern recognition receptors

Figure 19: Les différentes stimulations des lymphocytes (Husson 2003).

3. Les cellules dendritiques :

Ces cellules ont deux origines possibles, ce qui détermine leur activité :

- Les cellules dendritiques d'origine lymphoïde induisent une réponse immunitaire de type Th1 et secrètent l'IL-12.
- Les cellules dendritiques d'origine myéloïde qui induisent une tolérance vis-à-vis de l'antigène

Les cellules dendritiques en plus d'être d'excellentes CPA, sont aussi porteuses à leur surface des molécules de co-stimulation B7 qui sont responsables du deuxième signal d'activation des LT par leurs interactions aux molécules CD28 de ces derniers (**kusunoki et al.,2010**).

4. Les synoviocytes :

Les synoviocytes sont les cellules les plus abondantes dans la couche bordante de la synoviale. On distingue deux types de synoviocytes : les macrophagiques et les fibroblastiques.

Les synoviocytes fibroblastiques retrouvés dans la PR ont pour particularité une surexpression de facteurs anti-apoptotiques entraînant une prolifération accrue et une durée de vie plus longue de ces cellules dans la couche bordante de la synoviale.

Les synoviocytes macrophagiques ont un rôle pro-inflammatoire qui va pérenniser l'inflammation locale : ces cellules vont produire des radicaux libres délétères pour l'articulation, des cytokines pro- inflammatoires et des médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes etc.).(**Benfreha ,2018**).

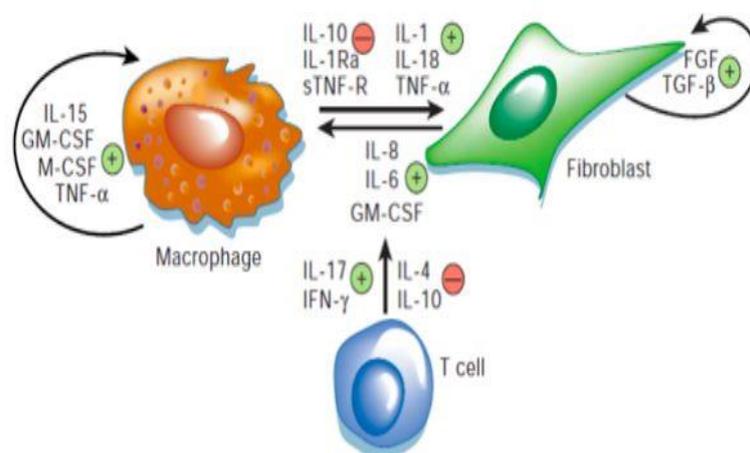


Figure 20: Activation des synoviocytes, macrophages et fibroblastes(**Firsten et al. 2003**).

L'activation des synoviocytes ainsi que celle des macrophages et des fibroblastes est décrite par des boucles d'auto-activation par les macrophages et fibroblastes via la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance (**Figure20**).

➤ **le trouble de la régulation des cytokines :**

Les cytokines sont les messagers de la communication entre cellules et ont un rôle primordial dans l'immunopathologie de la PR. Les patients atteints présentent un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires.

Les cytokines disposent de récepteurs solubles qui résultent d'un clivage du récepteur transmembranaire et qui possèdent la faculté d'inhiber leurs actions. Dans les cas de PR, les taux de ces récepteurs solubles sont moindres et contribuent ainsi au déséquilibre des cytokines. (**Wilfried,2014**).

Ce déséquilibre est accentué également par un excès de sécrétion des cytokines Th1 et un défaut des Th2. Cette différence va stimuler les macrophages et ainsi créer une production massive de cytokine IL-1 et TNF α .

Les rôles des cytokines permettent de les classer selon 3 catégories : pro inflammatoires, anti-inflammatoires et régulatrices. Nous détaillerons par la suite les principales.

1. Cytokines pro –inflammatoires :

Leur présence majoritaire au niveau de la synovie est à l'origine des effets délétères sur l'articulation. Les cytokines des macrophages, l'IL-1 et le TNF α sont les plus importantes dans le mécanisme physiologique de la PR.

1.1.TNF α :

Chez un patient sain, les taux sériques de TNF α sont faibles et la cytokine joue un rôle défensif contre les infections. À l'opposé, chez un sujet atteint de PR, le TNF α se retrouve en quantité importante dans le liquide synovial, et dans des concentrations moindres dans le sérum. Ce phénomène traduit une production localisée.

Ces dernières années, le TNF α est devenu la cible de prédilection des avancées thérapeutiques avec notamment la création des biothérapies. Cet engouement se base sur les multiples effets biologiques que la cytokine engendre : l'inflammation, l'induction des

lésions du cartilage, la perte de poids ou bien encore l'asthénie (**Figure21, Figure22**). Précisons également que le $TNF\alpha$ est le premier messenger chimique libéré et induirait la régulation des autres cytokines. (**Wilfried,2014**).

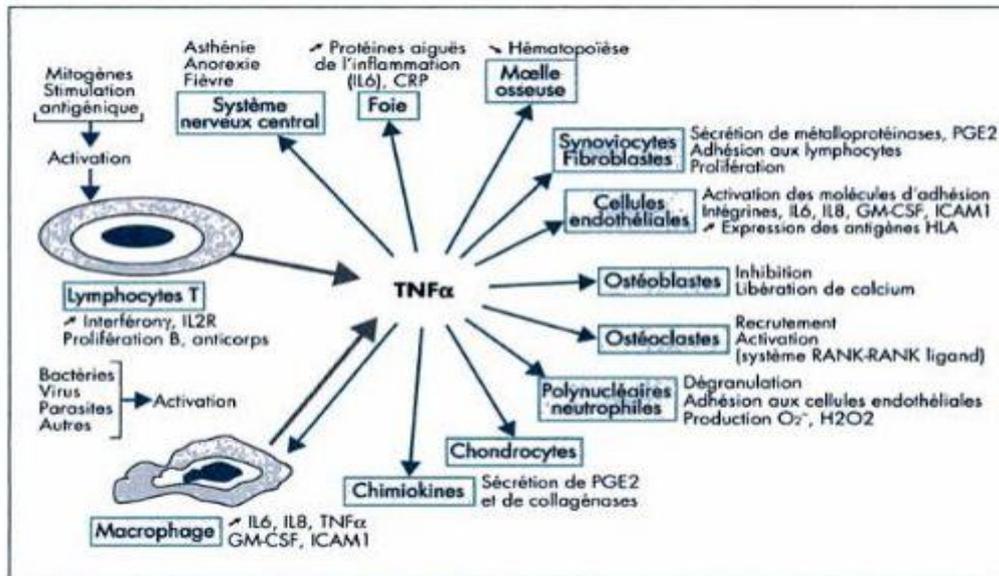


Figure 21 : Activités du $TNF\alpha$ (Sany,2003).

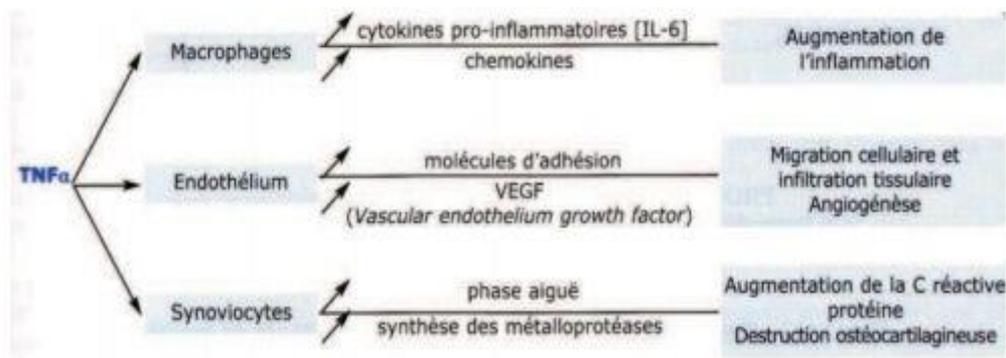


Figure 22 : conséquences de l'action des cellules par le $TNF\alpha$ (Menkes, et al. 2004).

1.2. Interleukine 1 (IL-1) :

L'interleukine 1 possède des propriétés similaires au $TNF\alpha$. Leurs actions simultanées induisent une synergie des effets délétères (**Figure23**).

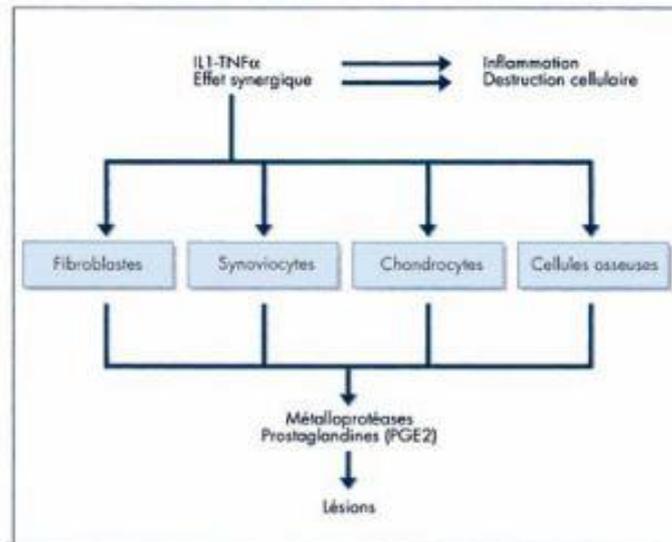


Figure 23: Roles du TNF α et de IL-1 dans les lésions (Sany2003).

Contrairement au TNF α , l'IL-1 possède une activité locale et notamment au sein de l'articulation. Son rôle dans les lésions cartilagineuses et dans leurs délais de guérison est conséquent. L'IL-1 est également responsable :

- de l'induction d'une production massive de PGE2 et de metalloprotéase,
- de l'inhibition de la synthèse du collagène et des protéoglycanes bloquant ainsi la réparation du cartilage,
- de la stimulation de l'activité des ostéoclastes.

Pour les mêmes raisons que celles du TNF α , l'IL-1 est une cible des nouvelles thérapies.(Wilfried,2014).

1.3.IL-15 :

Sécrétée par les macrophages et fibroblastes synoviaux, elle est surtout responsable de l'attraction des LT CD4, de la maturation des LB et d'une diminution des phénomènes d'apoptose (Baclé,2012).

1.4.IL-6 :

L'interleukine 6 a la faculté d'être soit pro-inflammatoire soit anti-inflammatoire, son activité dépendant de son environnement. Chez un patient atteint de PR, l'IL-6 est soumise

aux stimulations de type Th1 et aura ainsi un rôle induisant l'inflammation. Elle sera à l'origine de la sécrétion de protéine C réactive (CRP) par le foie.(Wilfried,2014).

1.5.Le Rank ligand(Receptor activator of nuclear factor Kappa B) :

Cette molécule appartient à la superfamille du TNFa. Il active les ostéoclastes et ainsi participe grandement à la résorption osseuse.

Dans la PR, il est surtout exprimé dans la membrane synoviale. Le taux de son antagoniste naturel, l'ostéorotégérine (OPG) sont de plus anormalement faibles chez les patients atteints de PR (Nishimoto et al., 2000).

2. Cytokines Anti –inflammatoires :

Un patient atteint de PR connaît un déficit de l'ensemble de ses cytokines. Chacune d'entre elles constitue une hypothèse thérapeutique dans le traitement de la maladie.

- L'IL-1 Ra : cette molécule est le récepteur soluble de l'IL-1 et possède donc une aptitude inhibitrice sur cette cytokine par mécanismes d'antagonismes compétitifs.
- Les IL-4, IL-10 et IL-13 inhibent la sécrétion d'IL-1 et du TNF α .
- D'autres cytokines de cette classe existent mais leurs actions sont encore mal connues. C'est le cas de l'IL-11, IL-19, IL-20 et IL-22.(Wilfried,2014).

3. Cytokines Régulatrices :

Le phénomène de régulation de ces cytokines vis à vis de l'inflammation s'exerce de différentes façons.

- L'IL-2 permet de maintenir les cellules activées et constitue un facteur de croissance pour les LT.
- L'IL-7 est sécrétée par les fibroblastes et favorise la croissance des LB et LT. Elle joue également un rôle dans la stimulation des LB pour la sécrétion des anticorps.
- L'IFN- γ induit une élévation de l'expression des molécules HLA de classe II sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et contribue à une augmentation de la libération d'IL-1 et de TNF α .(Wilfried,2014).

1.3. La phase de prolifération synoviale et des lésions articulaires :

Les lésions observées sont dues à une atteinte micro-vasculaire et à un infiltrat de cellules myéloïdes et de lymphocytes en péri vasculaire. L'atteinte vasculaire inclut des micro thromboses et une néo vascularisation. Les cytokines provoquent une inflammation de la membrane synoviale on parle alors de synovite. Cette synovite s'accompagne d'un épanchement synovial : accumulation de liquide sécrété par la membrane. Les cytokines pro-inflammatoires entraînent une multiplication anormale des cellules de la membrane synoviale et un épaissement de celle-ci on parle alors de pannus synovial. Le « pannus », recouvre le cartilage articulaire et devient le siège de la production d'enzymes détruisant le cartilage et de l'os. (Benfreha ,2018).

1.4. Phase de réparation :

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction. Elle fait participer des facteurs de croissance et le TGFβ(Benfreha ,2018).

2. Immunopathologie des lésions extra-articulaires :

Les manifestations extra-articulaires de la PR sont très inconstantes et variées. Elles sont majoritairement observées chez les sujets masculins présentant une PR ancienne avec un fort taux de facteurs rhumatoïde.

Notons que les mécanismes des lésions tendineuses est assez proche de celui vu précédemment pour les lésions articulaires. Cependant , la vascularité rhumatoïde, la péricardite rhumatoïde ou encore les nodules rhumatoïdes ne s'expliquent pas uniquement par ces memes phénomènes. Bien que les mécanismes immunopathologiques incriminés pour ces lésions extra-articulaires ne soient que très partiellement connus, divers phénomènes parfois associés sont avancés pour tenter d'expliquer ces manifestations telles que des dépôts de complexes immuns (contenant des facteurs rhumatoïdes), des taux élevés d'IgA sériques ou encore des infiltrats de PN, d'éosinophiles et de LT CD8 cytotoxiques (Baclé,2012).

VI. Evolution et pronostic de la PR :

1. Evolution général et hétérogénéité de la PR :

La PR une fois installée, tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires . cette extension se fait souvent à l'occasion de poussées évolutives au cours desquelles les articulations, jusqu'alors indemnes , sont atteintes, tandis que celles déjà intéressées se détériorent. Ces poussées successives sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies. Le déclenchement des poussées reste mal compris. Cependant, il peut s'agir d'infections intercurrentes, de traumatismes, ou souvent de chocs ou de conflits psychologiques.

La PR engendre un handicap fonctionnel variable selon les individus .près de la moitié des maladies ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution, nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle (**Jantti et al., 1999**). Dans 10% des cas , la PR engendre une invalidité grave en moins de 2 ans . certaines études ont montré que après 5 ans d'évolution , les patients atteints de PR perdaient plus de 10% de leurs activités initiales (**Combe et al., 2003**).

La PR est une pathologie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre .il existe des formes sévères, avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital , soit des destruction articulaires rapides source d'un handicap fonctionnel important. A l'opposé , la PR peut être bénigne , pouvant soit guérir complètement , soit entrainer peu ou pas de gêne fonctionnelle , avec des lésions radiographiques et des déformations minimales, voire inexistantes même après de longues années d'évolution .

Des rémissions sont fréquentes au cours de la PR (**Gossec et al., 2004**). elles surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer quelques mois à quelques années . selon les études , 10à25% des patients au maximum entrent en rémission . ils n'ont plus de douleur , plus d'inflammation articulaire , plus de perturbation biologique et leur maladie paraît éteinte .

D'autres évènements peuvent favoriser une rémission , tout particulièrement la grossesse , pendant laquelle une rémission es notée dans plus de 75% des cas dès la fin du premier trimestre , permettant l'arrêt des thérapeutiques . en revanche, classiquement , il

existe une reprise évolutive de la maladie en moyenne 6 semaines après l'accouchement , ais parfois très précocement .

1.1.manifestations articulaires à la phase d'état :

la « phase d'état » ou « phase déformante» correspond à l'évolution de la maladie vers une atteinte articulaire.

- **Aspect cliniques :**

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec une infiltration anormale du liquide synovial dan l'articulation ou hydarthrose , et parfois un épaissement considérable de la synoviale , et secondairement des lésions ligamentaires et ostéocartilagineuses , ainsi que des déformations irréversibles . les déformations articulaires de la PR sont prévisibles . toutes ces lésions initialement réversibles , se fixent secondairement , entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques.

L'atteinte des mains est la plus fréquente et souvent inaugurale . les déformations classiques les plus caractéristiques de la main sont la déviation cubitale des doigts « en coup de vent » (**Figure24**) , la déformation en « col de cygn » (**Figure25**) , qui touche plus particulièrement l'index et le médus , la déformation en boutonnière qui est particulièrement , fréquente , la déformation « en maillet » qui est plus rare et enfin la déformation du pouce



Figure 24 : des doigts en coup de vent –kinotes.fr



Figure 25 : la déformation en col de cygn –mainet sport.com

L'atteinte des pieds survient chez 90% des patients. Les arthrites métatarsophalangiennes sont souvent inaugurales, entraînant progressivement un avant-pied plat, puis rond avec des luxations plantaires des métatarsiens.

Les autres articulations pouvant être touchées sont principalement : les genoux, les coudes, les épaules ou encore le rachis cervical

2. pronostic :

L'identification de marqueurs pronostiques dans la PR serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de modifier son approche thérapeutique. Ceci lui permettrait de dépister plus facilement les formes à fort potentiel évolutif, pouvant justifier d'emblée une thérapeutique agressive, actuelle ou surtout à venir.

Ceci lui permettrait également de mieux gérer les formes de PR a priori plus bénignes, en évitant les traitements potentiellement les plus toxiques et en diminuant ainsi le risque iatrogène (Combe, 1996).

Parmi les facteurs prédictifs d'évolution vers la chronicité et la destruction articulaire, on peut citer :

- **Sur le plan clinique :** le début à un âge jeune, l'atteinte poly-articulaire d'emblée, la durée d'évolution au delà de trois mois, le handicap fonctionnel initiale reflète par le HAQ et la présence au départ des critères ACR de PR

- **Sur le plan biologique :** on trouve l'importance du syndrome inflammatoire (VS et surtout CRP à , la forte positivité du FR et la présence des AC anti-CCP , en particulier les anti CCP 2
- **Sur le plan génétique :** la présence des Ag HLA DR4
- **Sur le plan radiologique :** la présence d'érosions précoces a l'échographie et surtout à l'IRM

Enfin , visser et al ont proposé récemment un score composite (score de leiden) qui comporte en fait deux scores , l'un permettant de prédire l'évolution vers la chronicité , l'autre les érosions articulaires . ce score est calculé sur un certain nombre de critères cliniques biologiques et radiologiques (**Visser et al., 2002**).

VII. Diagnostic de la PR:

1. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante :

Le diagnostic de PR débutante repose sur les données issues de l'examen clinique et d'examens biologiques et radiographiques, complétés par un examen échographique en cas de doute sur l'existence d'une ou plusieurs synovites.

Le diagnostic de PR doit être aussi précoce que possible afin d'initier, dès la confirmation diagnostique par le rhumatologue, un traitement de fond visant à obtenir et à maintenir un état de rémission, ou à défaut de faible niveau d'activité de la maladie, permettant de prévenir les signes radiographiques, le handicap fonctionnel et les complications systémiques de l'inflammation, tout en préservant la qualité de vie et les capacités socioprofessionnelles du patient. **(13)** .

2. les signes cliniques :

Dans 70 à 80 % des cas, le tableau est celui d'une polyarthrite acromélique, bilatérale et globalement symétrique, sans manifestations extra-articulaires ou systémiques (polyarthrite « nue »), évoluant sur un mode chronique (> 6 semaines), caractérisée par des douleurs

articulaires inflammatoires (réveil en fin de nuit et raideur matinale > 30 minutes), le plus souvent localisées aux poignets, aux articulations métatarsophalangiennes et aux articulations interphalangiennes proximales, mais aussi aux chevilles et aux articulations métatarsophalangiennes. Les articulations spontanément douloureuses sont le plus souvent douloureuses à la pression (notamment lors de la compression latérale des articulations métatarsophalangiennes ou métatarsophalangiennes, dénommée « squeeze test »), inconstamment le siège d'un gonflement articulaire (traduisant la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien intra-articulaire), souvent responsable d'une limitation de la mobilité articulaire (**Figure26**). Il n'existe habituellement pas de rougeur cutanée majeure en regard des articulations douloureuses et/ou gonflées au cours de la PR, contrairement à ce qui est observé au cours du rhumatisme psoriasique, des Arthrites septiques ou des arthrites microcristallines. Les épaules, les coudes, les hanches et les genoux peuvent être concernés par les douleurs et les gonflements articulaires.

Les articulations interphalangiennes distales sont habituellement respectées au cours de la PR, contrairement à ce qui est observé au cours du rhumatisme psoriasique, de la goutte ou de l'arthrose. Des téno-synovites peuvent être observées autour des tendons extenseurs des doigts, visibles à la face dorsale du poignet ; en regard de l'extenseur ulnaire du carpe, visible sur le versant ulnaire de la face dorsale du poignet ; autour des tendons fléchisseurs des doigts pouvant occasionner un syndrome du canal carpien ; ou sur les tendons fibulaires, en arrière de la malléole externe. (13)

Tableau 02 : Principaux éléments du diagnostic positif et du diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutant (13)

Diagnostic positif d'une polyarthrite rhumatoïde débutante

<p>Signes clinique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs articulaires inflammatoires et gonflements articulaires - Atteinte préférentielle des poignets, articulations métatarsophalangiennes, interphalangiennes des doigts et articulations métatarsophalangiennes - Topographie bilatérale et globalement symétrique - Évolution > 6 semaines
<p>Signes biologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Élévation inconstante de la vitesse de sédimentation globulaire - Élévation inconstante de la protéine C réactive - Positivité inconstante de la recherche du facteur rhumatoïde - Positivité inconstante de la recherche des auto anticorps anti-protéines citrullinées
<p>Signes d'imagerie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Présence inconstante d'érosions osseuses ou de pincements des interlignes articulaires sur la radiographie standard : - des mains et des poignets de face - des avant-pieds de face et des avant-pieds de trois-quarts - des autres articulations inflammatoires

Diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutante

Signes clinique	Absence de manifestations extra rhumatologiques pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques
Signes biologique	- Absence d'anomalies de l'hémogramme, de la bandelette urinaire, du dosage des transaminases ou de la recherche d'anticorps anti-nucléaires pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques
Signes d'imagerie	- Absence d'anomalies des radiographies standard des articulations ou de la radiographie thoracique pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques



Figure 26: Gonflements des articulations métacarpophalangiennes et des articulations interphalangiennes proximales de l'index et du majeur (aspect en fuseau) dans le cadre d'une polyarthrite débutante. (13).

D'autres formes cliniques sont possibles dans 20 à 30 % des cas.

- **Forme polyarticulaire aiguë fébrile :**

avec une altération de l'état général évoquant un processus infectieux.

- **Forme rhizomélique :**

concernant principalement les hanches et les épaules, le plus souvent après 65 ans, évoquant une **pseudo-polyarthrite rhizomélique**.

- **Forme monoarticulaire :**

évoquant une arthrite septique ou une arthrite microcristalline.

- **Forme palindromique :**

caractérisée par des poussées inflammatoires mono- ou oligoarticulaires, récidivantes, de périodicité variable, régressives en 2 à 3 jours, sans séquelle.

- **Forme arthralgique :**

Sans gonflement articulaire évident, dont le risque d'évolution vers une PR est d'autant plus important qu'il existe un antécédent de PR chez un apparenté au premier degré, une localisation aux articulations métacarpophalangiennes, une raideur matinale articulaire

≥ 60 minutes, des gonflements articulaires rapportés par le patient, une difficulté à serrer le poing, une positivité du squeeze test des articulations métacarpophalangiennes. De telles arthralgies justifient la recherche d'une élévation de la protéine C réactive (CRP), d'une présence de FR et/ou d'ACPA et de signes inflammatoires à l'échographie articulaire ou à l'IRM. . (13)

3. signes biologique :

3.1.Syndrome biologique inflammatoire :

Il existe une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou de la CRP chez la majorité des patients, cependant la présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la PR et son absence n'élimine pas le diagnostic.

L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose ou une anémie inflammatoire légère à modérée, s'intégrant dans le cadre de l'inflammation chronique. . (13)

3.1.1. facteur rhumatoïde:

Le FR est une immunoglobuline le plus souvent de classe IgM, ayant une activité anticorps dirigée contre des immunoglobulines animales ou humaines de classe IgG. Les tests historiques de détection des FR étaient basés sur le pouvoir agglutinant des IgM, vis-à-vis de globules rouges de mouton sensibilisés par un sérum de lapin antiglobules rouges de mouton (réaction de Waaler-Rose) ou vis-à-vis de particules de polystyrène recouvertes d'IgG humaines (test au latex).

Ces tests historiques ont été remplacés par de nouvelles techniques ayant une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité : néphélobimétrie laser ou test ELISA, avec des résultats quantifiés en unités internationales et un seuil de positivité établi et validé en fonction du test utilisé.

La sensibilité du FR est de l'ordre de 60 à 80 %. Les cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants ont montré que le FR est habituellement présent dès les premiers signes cliniques de la maladie. La positivité du FR peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années. Le FR ne se positive au cours des premières années d'évolution de la PR que chez une faible proportion de patients (< 10 %) chez qui il était initialement négatif.

La spécificité du FR est de l'ordre de 65 à 85 %. Elle est plus élevée chez des patients présentant un tableau de polyarthrite acromélique, bilatérale et globalement symétrique, que chez des patients présentant d'autres types de manifestations articulaires. La positivité du FR peut être observée dans d'autres affections rhumatologiques, notamment au cours de la maladie de Gougerot-Sjögren (50 à 80 %), du lupus systémique (20 à 30 %), de la sclérodermie systémique (10 à 20 %) ou de la cryoglobulinémie mixte (> 90 %). La positivité du FR peut aussi être observée au cours de maladies infectieuses bactériennes (endocardite infectieuse, syphilis), mycobactériennes (tuberculose, lèpre), virales (infections à EBV, VHC...) ou parasitaires (leishmaniose) ; d'hémopathies lymphoïdes (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique) ; de pneumoconioses (silicose, asbestose), d'hépatites chroniques (virales, auto-immunes) ou de granulomatoses (sarcoïdose). La positivité du FR peut être observée chez des sujets « sains », plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, avec une fréquence croissante selon l'âge (< 5 % avant 30 ans, 5 à 10 % entre 30 et 65 ans, \geq 10 % après 65 ans).

La positivité du FR n'est pas spécifique de la PR et son absence n'élimine pas le diagnostic. En cas de positivité initiale, il n'est pas utile de répéter la recherche. En cas de négativité initiale, il peut être utile de répéter la recherche à une reprise au cours des premières années d'évolution de la maladie. (13)

3.1.2. les anticorps anti peptide cyclique citrullinés:

Les ACPA, aussi connus sous les noms de facteur anti-périnucléaire, d'anticorps anti-kératine, d'anticorps anti-filaggrine ou d'anticorps anti-fibrine citrullinée, sont dirigés contre des protéines déiminées, dont des résidus d'arginine ont été transformés en citrulline sous l'action de peptidylarginine déiminase.

Ils sont actuellement détectés avec des tests ELISA, utilisant notamment des peptides cycliques citrullinés comme substrat, commercialisés sous le nom de test anti-CCP de première, deuxième ou troisième génération (anti-CCP1, 2 ou 3), avec des résultats quantifiés en unités internationales et un seuil de positivité établi et validé en fonction du test utilisé.

La sensibilité des ACPA au cours de la PR est de l'ordre de 60 à 75 %. Les cohortes de rhumatismes inflammatoires débutants ont montré que les ACPA sont habituellement présents dès le début de la maladie. La positivité des ACPA peut précéder l'apparition des signes cliniques de plusieurs mois à plusieurs années. Les ACPA ne se positivent au cours des premières années d'évolution de la PR que chez une faible proportion de patients (< 10 %) chez qui ils étaient initialement négatifs.

Leur spécificité est plus élevée que celle des facteurs rhumatoïdes, de l'ordre de 90 à 95 %. Des ACPA peuvent être détectés au cours d'autres affections rhumatologiques : rhumatisme psoriasique (< 10 %), maladie de Gougerot-Sjögren (< 10 %), lupus systémique (< 10 %) ou sclérodémie systémique (< 10 %), mais aussi au cours d'affections non rhumatologiques, telle la tuberculose.

La positivité des ACPA n'est pas spécifique de la PR et leur absence n'élimine pas le diagnostic. En cas de positivité initiale, il n'est pas utile de répéter la recherche. En cas de négativité initiale, il peut être utile de répéter la recherche à une reprise au cours des premières années d'évolution de la maladie. . (13)

3.1.3. Anticorps antinucléaires :

Dont la positivité conduit à la recherche d'anticorps anti-DNA ou d'anticorps anti-ENA et, dont la présence oriente vers un lupus systémique ou une autre connectivite. (13)

Les anticorps antinucléaires sont détectés chez 40 % des patients atteints de PR à des taux faible.(15)

3.1.4. Intérêt clinique du typage HLA de classe II :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. D'autres facteurs en dehors du HLA favorisent la survenue de la maladie (sexe féminin, hormones, facteurs génétiques, infections). C'est une maladie retrouvée exceptionnellement dans les populations sub-sahariennes et asiatiques. Dès 1977, on met en évidence une liaison incomplète avec la spécificité sérologique DR4. Au début des années 80, les techniques moléculaires vont affiner cette association avec certains allèles DR4 et DR1 (allèles DRB1*0401, 0404 présents dans 60% des cas et allèle DRB1*0101 présent 35 % des cas). L'étude génétique est sans intérêt majeur pour le diagnostic, on observerait un plus mauvais pronostic pour les porteurs hétérozygotes DRB1*0401/ DRB1*0404. (14)

3.2. Liquide synovial :

La ponction articulaire d'une moyenne ou d'une grosse articulation est réalisée chaque fois que possible. Elle permet une analyse cytologique, bactériologique et une recherche de cristaux. Au cours de la PR, le liquide synovial est inflammatoire, riche en cellules, avec une majorité de polynucléaires neutrophiles non altérés, stérile, sans cristaux. . (13)

3.3. Examen radiographique :

Les radiographies standard à demander systématiquement dans le cadre d'une PR débutante sont celles des mains et des poignets de face et des pieds de face et de trois-quarts. Elles sont complétées par des clichés comparatifs des autres articulations inflammatoires de face et de profil. Elles sont le plus souvent normales dans la PR débutante et servent d'examen de référence. Elles peuvent montrer de façon précoce des lésions structurales à type d'érosions osseuses ou des pincements des interlignes articulaires, notamment sur les carpes, les articulations métacarpophalangiennes et les articulations inter phalangiennes proximales des doigts et les articulations métacarpophalangiennes, en particulier en regard des têtes des 5e métatarsiens . (13)



Figure 27 : Érosions de la tête du 5e métatarsien dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde débutante.

Dans le cadre d'une PR débutante, il est utile de répéter les radiographies des mains, des pieds et des autres articulations inflammatoires, tous les 6 mois au cours de la première année, puis tous ans au cours des 3 premières années. La périodicité des contrôles est ensuite adaptée en tenant compte de l'existence ou de la progression des lésions structurales et de l'atteinte de l'objectif thérapeutique de rémission ou à défaut de faible niveau d'activité de la maladie qui se traduit, chez la grande majorité des patients atteignant ces objectifs, par l'absence de progression des lésions structurales. En cas de doute sur la présence d'une synovite ou d'une ténosynovite, le rhumatologue peut compléter l'examen clinique par la réalisation d'une échographie articulaire, permettant de visualiser l'épaississement synovial,

associé ou non à un épanchement liquidien intra-articulaire, avec une hyperhémie synoviale en mode Doppler couleur ou énergie signant le caractère actif de la synovite. L'échographie peut par ailleurs détecter des érosions osseuses infra radiographiques, une chondrolyse, une ténosynovite ou documenter la nature rhumatoïde d'un nodule sous-cutané. (14)

VIII. Traitement :

Principes généraux

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, mais surtout la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires, facteur essentiel influant sur la qualité de vie, le maintien de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle (**Bingham et Miner,2007**) .

Dès lors, la rémission clinique, ou au moins le plus petit niveau d'activité de la maladie doit être un des objectifs prioritaires pour le clinicien, condition nécessaire mais non suffisante pour assurer une évolution favorable à long terme.

Les moyens thérapeutiques utilisés dans la PR comportent les traitements médicamenteux généraux et locaux, l'information du malade, la réadaptation fonctionnelle et les appareillages, l'approche médico-psychologique et la chirurgie.

Le traitement médicamenteux de la PR comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes), d'autre part des traitements dits de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie, notamment la progression des lésions radiographiques.

1. Traitement médicamenteux :

1.1. Traitements symptomatiques d'action immédiate

Les traitements d'action immédiate sont à visée symptomatique contre la douleur et l'inflammation. Ils sont surtout utiles au début de la prise en charge en attendant l'effet du traitement de fond.

Tableau 03: Tableau récapitulatif des principaux médicaments symptomatiques utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde

DCI	Présentation	Posologie
Paracétamol	Comprimés 500 mg, 1 g	3-4 g/j
Acide Acétylsalicylique	Comprimés 200 mg, 400 mg	800-2400 mg/j
Ibuprofène	Comprimés 200 mg, 400 mg	800-2400 mg/j
Kétoprofène	Comprimés 50 mg, 100 mg	100-300 mg/j
Fénoprofène	Comprimés 300 mg	300-1200 mg/j
Tramadol	Comprimés 50 mg, suppositoires 100 mg	150 mg/j
Fentanyl	Patchs 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h	1 patch/72 heures (maximum 75 µg/h)
Amitriptyline	Comprimés 25 mg, 50 mg, gouttes 40 mg/ml	5-100 mg/j
Prégabaline	Géllules 75 mg, 150 mg	150-300 mg/j
Gabapentine	Comprimés 300 mg	900 mg/j
Prédnisone	Comprimés 1 mg, 5 mg, 20 mg	1-60 mg/j (le plus souvent < 10 mg/j)
Méthylprédnisolone	Ampoules 120 mg, 500 mg	240-1000 mg/j x 3 jours
Buprénorphine	Ampoules (0,3 mg) ou comprimés (0,2 mg)	0,3-0,6 mg/j
Clonazépan	Comprimés 2 mg, gouttes de 2,5 mg/ml	0,05-0,1 mg/Kg/j

1.1.1. Les antalgiques :

Les antalgiques ont une place importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais moindre pour les spondylarthropathies La classification OMS permet de classer les antalgiques suivant leur puissance d'action afin d'adapter le traitement à l'intensité des douleurs (**tableau04**) (**Ventafridda et al.,1985**).

Il existe trois niveaux :

- **Le niveau I** : correspond à une douleur modérée et fait appel à un antalgique simple de type paracétamol ;
- **Le niveau II** : représente une douleur forte nécessitant l'utilisation d'opiacés faibles (codéine, dextropropoxyphène) ;
- **Le niveau III** : correspond à une douleur intense nécessitant l'utilisation de morphiniques.

Tableau 04 :Classification OMS des antalgiques :

Niveau I : non-opioïdes (douleur légère à modérée)	Acide acétylsalicylique	Paracétamol	Noramidopyrine
Niveau II : opioïdes faibles (douleur modérée à sévère)	Dextropropoxyphène	Codéine	Tramadol
Niveau III : opioïdes forts (douleur intense)	Morphinique agoniste- antagoniste : buprénorphine	Morphiniques agonistes purs : sulfate de morphine , chlorhydrate de morphine, péthidine	

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

Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles à court terme du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique (tableau 3). Cet effet est dû principalement à l'inhibition de la cyclooxygénase.

Il n'y a pas de hiérarchie entre les AINS au cours de la PR. Généralement, différents AINS sont essayés jusqu'à ce que les symptômes soient contrôlés. On peut proposer soit des dérivés propioniques (kétoprofène, naproxène, ibuprofène), des indoliques (indométacine), des arylacétiques (diclofénac), des oxicams (piroxicam, ténoxiam, méloxicam). On utilise volontiers des formes retard qui permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes.

Les coxibs sont des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) de type 2 c'est à dire qu'ils possèdent l'effet antalgique et anti-inflammatoire des AINS mais pas l'effet inhibiteur sur la COX-1 qui est responsable de l'effet antiagrégant plaquettaire et de l'effet délétère sur la muqueuse digestive (**Blandizzi et al.,2009**).

La plupart des AINS classiques ont obtenu une AMM dans la PR établie, mais n'ont pas été récemment évalués dans cette maladie. Les études récentes évaluant les AINS dans la PR concernent essentiellement les Coxibs(**Chen et al.,2008**) .

Tableau 05 : Tableau récapitulatif des principaux AINS utilisés dans la PR

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Présentation en mg	Posologie quotidienne en mg	
			D'attaque	D'entretien
Salicylés	Acide acétylsalicylique	Cp eff 500-1000	6000	2000-3000
	Acétylsalicylate de lysine	Sachet 500-1000	6000	2000-3000
Pyrazolés	Phénylbutazone	Cp 100 Suppo 250 IM 600	600	100 - 300
Indolés	Indométacine	Gel 25 Suppo 50-100	150	75

Aryl carboxyliques	Diclofénac potassique	Cp 25-50	150	75-100
	Diclofénac sodique	Cp 25-50 Cp LP 100 150 75-100 Suppo 25-100 IM 75	150 <48 h	75-100
	Aceclofénac	Cp 50	150	100
	Acide tiaprofénique	Cp 100-200	600	300-400
	Kétoprofène	Gel 50	300	100-200
		Cp 100 Cp LP 200 Suppo100 IM 100	<48 h	
		Cp 150	300	150
	Alminoprofène	Cp 300	900	300 à 600
	Fénoprofène	Cp 300	1500	900
Ibuprofène	Cp 200	2400	1200	
	Suppo 250			
Naproxène	Cp 500-1000	1000	500	
	Suppo 500			
Fénamates	Acide méfénamique	Cp 500	1500	750
	Acide niflumique	Gel 250	1500	750
Oxicams	Piroxicam	Gel 10-20	40	10 à 20
		Cp disp 20 Suppo 20 IM 20	< 48 h	
	Ténoxiam	Cp 20 Suppo 20 IM 20	20	10

	Méloxicam	Cp 7,5-15	15	7,5
Coxibs	Célécoxib	Cp 100-200	400	200
	Étoricoxib	Cp 60-90-120	90	60

1.1.2.1. Indications

Les AINS (coxib inclus) sont des médicaments symptomatiques, utiles pour traiter la douleur et la raideur notamment matinale. Dans la PR, ils peuvent être prescrits en association aux traitements de fond, si ceux-ci ne permettent pas de contrôler complètement la douleur et la raideur. Les AINS ne peuvent être prescrits seuls que dans les PR séquellaires non actives et non évolutives. Il n'est pas possible de recommander une molécule plus qu'une autre.

1.1.2.2. Précautions

Il est recommandé de prescrire les AINS (coxib inclus) en tenant compte de leurs effets indésirables possibles (Sostres et al., 2010). Il est nécessaire de prescrire ces médicaments :

- à la posologie minimale efficace et pendant la durée la plus brève possible ;
- en évaluant le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans ayant des comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, HTA, consommation de tabac, diabète, dyslipidémie, antécédent d'ulcère gastro-duodéal), en associant si nécessaire des mesures préventives, notamment digestives (Van Dieten et al., 2000).

1.1.3. Corticothérapie générale :

1.1.3.1. Indications

La corticothérapie par voie générale est efficace sur les symptômes de la PR et notamment sur la douleur, la raideur et l'inflammation articulaire ou ténosynoviale (Gorter et al., 2010). À l'inverse de la PR débutante où un effet structural modeste a été démontré, il n'y a pas de données disponibles qui permettent de démontrer une efficacité structurale de la corticothérapie dans la PR en phase d'état (Bijlsma et al., 2010).

La corticothérapie a des effets indésirables constants à moyen et long terme, notamment de type cardio-vasculaire, métabolique et osseux, augmentant à long terme la morbidité en particulier cardio-vasculaire, voire la mortalité.

En tenant compte de ces éléments, dans la PR la corticothérapie par voie générale peut être proposée :

- soit à faible dose et de manière transitoire pour contrôler les symptômes articulaires de la maladie en cas de PR active, en attendant l'efficacité des traitements de fond, ou lors d'une poussée expliquée par un événement intercurrent (stress, etc.). Elle doit alors toujours être prescrite en association aux traitements de fond ;
- soit plus rarement à visée palliative, à faible dose de manière plus prolongée, avec ou sans traitement de fond, en cas de contre-indication aux traitements de fond classiques et aux biothérapies, aux AINS ou en cas d'échec de la plupart de ces traitements ;
- soit à posologie modérée ou élevée en cas de manifestations extraarticulaires systémiques : vascularite ou atteinte pleuro-pulmonaire cardiaque ou neurologique.

1.1.3.2. Molécule utilisée, posologie, fractionnement

Il est recommandé d'utiliser dans la polyarthrite rhumatoïde une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale telle que la prednisone ou ses dérivés (accord professionnel).

Il est fortement recommandé d'utiliser la posologie minimale efficace qui, à titre d'indication, peut être au maximum :

- en attendant l'efficacité d'un traitement de fond ou en cas de survenue d'une poussée : 0,2 mg/kg/j ;
- en cas de traitement au long cours : 0,15 mg/kg/j ;
- en cas de manifestations cliniques extra-articulaires systémiques (vascularite ou atteinte pleuro-pulmonaire cardiaque ou neurologique) : 0,5 à 1 mg/kg/jour.

Il est habituellement recommandé d'utiliser la corticothérapie orale en dose unique le matin, pour respecter le rythme nyctéméral du cortisol. Dans certains cas, la prédominance nocturne ou matinale des symptômes justifie le fractionnement de la corticothérapie journalière en une dose matinale et une dose vespérale

1.1.3.3. Durée

La durée de la corticothérapie générale doit toujours être la plus courte possible, en tenant compte de l'indication retenue.

Il est recommandé de toujours envisager une réduction progressive de la posologie avec comme objectif un sevrage complet. Si la corticothérapie générale est retenue pour le traitement des symptômes articulaires inflammatoires, dans l'attente de l'effet du traitement de fond, la durée de la corticothérapie doit être de 2 à 6 mois au maximum.

En cas de corticodépendance (qui peut être définie comme une impossibilité de diminuer la posologie sans réactivation de la maladie sous un seuil de 0,1 à 0,15 mg/kg/j d'équivalent prednisone), il est fortement recommandé d'envisager une modification du traitement de fond pour permettre la réduction de cette corticothérapie.

2. Traitement de fond :

2.1. généralités

Le terme de traitement de fond désigne un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Les Anglo-saxons parlent de DMARD pour « Disease Modifying Anti Rheumatic Drug » (**Dougados et al., 2002**).

L'efficacité clinique des traitements de fond de la PR a été appréciée dans la plupart des cas dans des études contrôlées randomisées sur des périodes de six mois étant donné l'effet retardé de ces médicaments.

Aucun critère clinique ou biologique ne permet actuellement de prévoir la réponse d'un patient donné à l'un de ces traitements de fond ni de prédire la survenue des effets indésirables.

Actuellement, l'évaluation clinique des traitements de fond de la PR est parfaitement codifiée et repose soit sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'on parle de patients répondeurs ACR 20%, ACR 50% ou ACR 70 % en fonction de l'importance de cette réponse, soit sur les critères Européens de l'EULAR basés sur le score d'activité

DAS (Disease Activity Score).(score DAS évalué sur 28 articulations) (**Pinals et al., 1981;** **Prevo et al., 1996**).

- **méthotrexate (MTX)**

A faible dose hebdomadaire est utilisé dans la PR à une posologie varient de 7,5 mg à 25 mg par semaine(**Carli et al., 2009**). il constitue actuellement le traitement de référence de la PR ‘ GOLD STANDARD ‘ à l’échelon mondiale (**Combe,Flipo, 2008**). De nombreuse étude ont démontré son efficacité dans la PR , sur les symptômes biologiques et cliniques de la maladie . il est utilisé en monothérapie au début de la maladie , puis en association aux autres traitement de fond conventionnels et aux biothérapie en cas d’efficacité insuffisante

– **La sulfasalazine (SLZ) :**

est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l’acide 5- aminosalicylique et d'un sulfamide, la sulfapyridine (molécule active), reliés entre eux par un pont azoïque. Le mécanisme d’action de cette molécule est mal connu.

La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires. De plus cette molécule inhibe in vitro l’activité Natural killer et diminue le chimiotactisme des polynucléaires.

La posologie recommandée et celle habituellement utilisée dans la PR est de 2 g/j. Elle est atteinte progressivement par paliers réguliers d’1cp (cp 500 mg).

La sulfasalazine, comme le méthotrexate, a démontré un effet structural dans la PR en phase d’état. Elle peut être proposée comme traitement de fond à la posologie initiale de 1 g/jour. La posologie est ensuite augmentée par palier hebdomadaire jusqu’à 2 à 3 g/jour.

– **Les anti-paludéens de synthèse (APS) :**

dérivés 4-aminoquinoléines, sont des bases faibles qui altèreraient les fonctions physiologiques à pH acide et qui inhiberaient les divers processus intracellulaires (intra-lysosomal en particulier). Ils permettent aussi d’inhiber le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont un effet immunosuppresseur (inhibition sélective de la libération d’IL 1 par les monocytes).

La posologie habituelle est de 2 comprimés par jour pour l'hydroxychloroquine.

-Le leflunomide (LEF) :

est un antimétabolite qui permet d'inhiber la synthèse de novo des pyrimidines de façon sélective en bloquant une enzyme (dihydro-orotate déshydrogénase) et par conséquent il inhibe la prolifération lymphocytaire T dans la PR active en bloquant la synthèse d'ADN et le cycle cellulaire.

La posologie recommandée est de 20 mg/j dans la PR.(**El Maghraoui et al.,2014**)

-La ciclosporine :

La ciclosporine est le premier médicament à avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. Elle module en effet l'activité des lymphocytes T-CD4 qui jouent un rôle central dans la pathogénie de la PR. Dans ces lymphocytes, elle inhibe notamment la transcription du gène de l'IL2 et d'autres cytokines (IL4, Interféron...). La posologie initiale recommandée est de 2.5mg/kg/jour en 2 prises orales. Cette posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg/kg/jour en fonction de la tolérance rénale. La ciclosporine a fait la preuve de son efficacité dans la PR dans des études contrôlées contre placebo (**Dougados,Amor, 1986**).

Elle est indiquée dans les formes sévères de PR réfractaires aux autres traitements de fond. Elle peut être utilisée en association au MTX. Elle a un probable effet limitant la progression radiographique de la PR (**Tugwell et al.,2004**).

-Les sels d'or :

Cet agent est de plus en plus délaissé et se présente maintenant comme une alternative en cas d'échec ou d'une contre indication aux autres agents de rémission (ex : lorsque le patient présente une maladie hépatique empêchant l'administration de MTX) (**Perdriger, Cortillon, 2004**) .

-Minocycline :

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline, à la dose de 200 mg/jour a une efficacité confirmée mais modeste sur les paramètres cliniques usuels. Si la tolérance de la minocycline est globalement bonne, il reste difficile aujourd'hui de définir de

façon précise la place de la minocycline dans l'arsenal thérapeutique de la PR (molécule qui par ailleurs ne dispose pas d'AMM dans cette indication) (Combe,2004 ;Sany,2003) .

3. Autres moyens thérapeutiques :

3.1. Biothérapies :

3.1.1.Rituximab:

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique du CD 20, récepteur situé à la surface du lymphocyte B. Il est donné à la dose de 1g par cure répétée au bout de 15 jours.

3.1.2.Tocilizumab :

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 humaine. Il est donné à la dose de 8mg/kg en intraveineux tous les mois.

3.1.3 Anti-TNF alpha :

Ils sont représentés par l'Infliximab qui est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF alpha. Il est donné à la dose de 3 mg/Kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines.

L'Etanercept est un autre antiTNF alpha qui constitue un anticorps anti-récepteur soluble du TNF alpha. Il est utilisé à la dose de 25 mg x2 /semaine en sous cutané.

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe de façon spécifique le TNF alpha. La posologie recommandée dans la PR est de 40 mg/15jours en sous cutanée en association au Méthotrexate.

D'autres anti-TNF alpha peuvent être utilisés comme le Golimumabet le Certolizumab

3.2. La réadaptation fonctionnelle :

- **Education du malade :** l'éducation et l'information du malade doivent être personnalisées. Les principes généraux sont les suivants : maintien du mouvement, vie aussi normale que possible, poursuite de l'activité professionnelle si elle est

compatible avec l'état articulaire, réduction des interdits. Contrairement à l'idée reçue, le maintien du mouvement est bénéfique(**Sany,2003**).

- **Rééducation** : elle doit être proposée le plus tôt possible car il est plus facile de prévenir une déformation ou une raideur que de les corriger. Elle doit être douce, indolore, cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. Elle est globale et non localisée à une articulation. Elle est évidemment personnalisée et nécessite une excellente coopération de la part du malade. Les séances sont courtes, répétées et alternées avec des plages de repos.

La rééducation est réalisée par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes spécialisés dans le cadre de la prise en charge globale. Elle est facilitée par des agents physiques comme la fangothérapie, le froid, la paraffinothérapie pour les mains et la balnéothérapie. Il s'agit d'une mobilisation de type actif ou passif aidé, éventuellement associée à quelques massages peu appuyés à visée antalgique ou décontractante (**Sany,2003 ;Pattison et al.,2004**) .

4.Les traitements chirurgicaux :

La chirurgie vient compléter une prise en charge par les traitements médicamenteux dans le cas de PR active et évoluées . C'est une chirurgie fonctionnelle qui vise à rétablir une fonction défaillante et à apporter l'indolence (**Combe,Flipo, 2008**) ces objectifs sont les suivants :

- Le contrôle de la douleur
- L'amélioration de la fonction articulaire et la réduction d'handicap fonctionnelle
- La prévention des ruptures tendineuses ou des désaxations articulaires

Les techniques proposées sont :

- La synovectomie arthroscopie ou chirurgicale est indiquée en cas de synovite persistante malgré le traitement médical général et local
- L'arthroplastie 'le plus souvent total ' permet d'apporter l'indolence et de rendre la fonction à une articulation détruite telle que la hanche, le genou ou l'épaule
- L'arthrodèse arthroscopique ou chirurgicale permet d'apporter l'indolence et la stabilité à une articulation détruite lorsqu'une arthroplastie est difficilement réalisable (poignet, cheville , arrière-pied)(Sany,2003)

Chapitre 2 :

Etude épidémiologique

3. Population d'étude

La population totale de la wilaya est estimée au 31/12/2013 à 518.224 Habitants. La densité de population de la wilaya de Guelma est donc de 141 habitants par km² [11].

Notre étude a été menée sur une population dont toutes les personnes résidaient ou séjournaient à Guelma au cours de la période d'intérêt.

4. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique concernant les cas de la Polyarthrite Rhumatoïde diagnostiqués depuis l'année 2018 jusqu' à l'année de 2019 sur une période de 12 jours menée au service de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'Hôpital IBN ZOHR de Guelma.

5. Collecte des données :

La collecte de données a été effectuée au niveau de service de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'établissement public hospitalier IBN ZOHR de Guelma du : 01/03/2020 au 12/03/2020.

L'accès aux archives et aux registres de données et les dossiers des malades nous a permis de collecter les données concernant la maladie de la PR pendant les années 2018-2019 .

Les informations que nous avons obtenu sont :

- Le nombre des malades
- Le Nom/Prénom
- Le sexe
- L'âge



Figure 29: Fiche Kinesithérapie- service de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'établissement public hospitalier IBN ZOHR de Guelma

Chapitre 3 :

Résultats et discussion

Présentation et discussion des résultats :

1. Répartition des malades atteints par la Polyarthrite Rhumatoïde dans la wilaya de Guelma durant la période 2018-2019

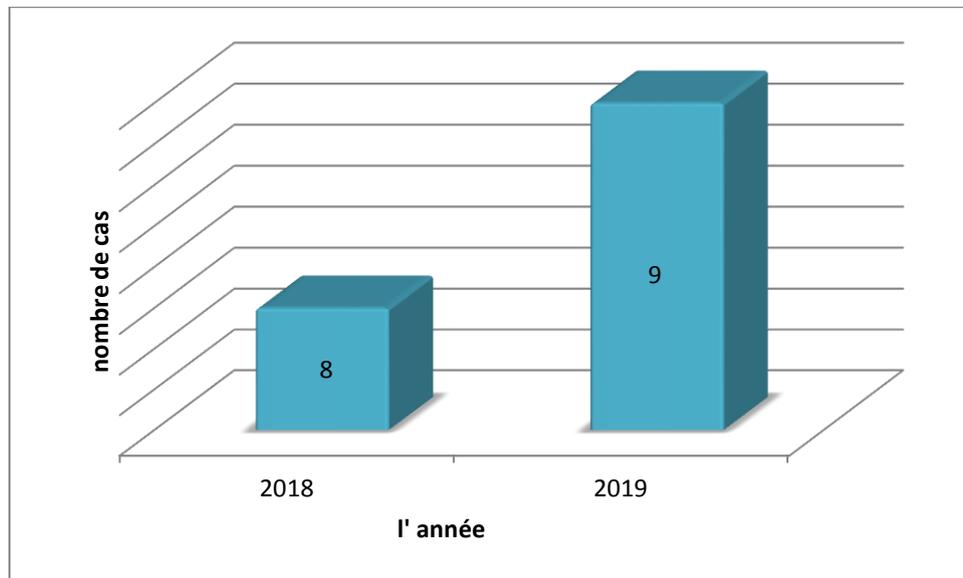


Figure 30 : Répartition du nombre annuel des patients enregistrés durant la période 2018-2019.

Le nombre de malades suivis pour la polyarthrite rhumatoïde est de 17 retrouvés dans les archives du service de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'Hôpital IBN ZOHR de Guelma durant la période 2018-2019

On observe que Le profil épidémiologique de la maladie dans la région de Guelma est en augmentation.

2. Répartition des malades selon le sexe :

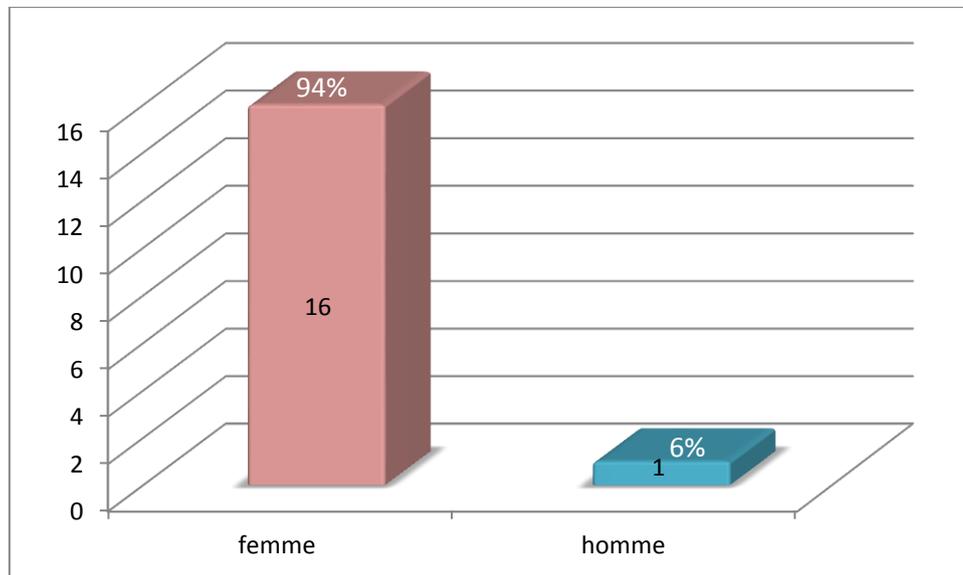


Figure 31 : Répartition de cas de la Polyarthrite Rhumatoïde en fonction de sexe entre 2018-2019 dans la wilaya de Guelma

Dans notre série , nous avons noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 94% (16 patients) alors que le sexe masculin représente 6% (1 patient).

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le changement hormonal que la femme subit le long de sa vie, notamment pour le cycle de reproduction (puberté, grossesse et ménopause) et aussi par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'auto immunité.

Ces résultats nous confirment que les femmes sont plus touchées que les hommes par la polyarthrite rhumatoïde.

3. Répartition des malades selon les tranches d'âge :

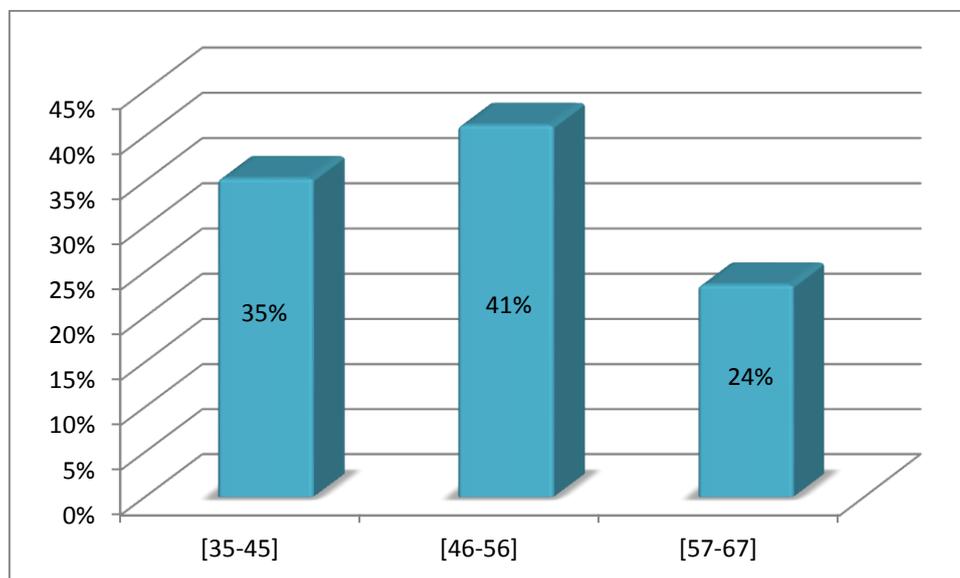


Figure 32 : répartition des malades selon les tranches d'âge entre 2018-2019 dans la Wilaya de Guelma

D'après les résultats obtenus, la polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge mais la prévalence augmente surtout à la tranche d'âge [46-56] avec un pourcentage de 41%. Ces résultats sont concordants avec ceux de littérature (**Sany., 2003**).

Conclusion

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

L'importance de son diagnostic et de son traitement précoces est majeure. Dans le cadre thérapeutique la polyarthrite rhumatoïde a changé de visage depuis l'arrivée des biothérapies, permettant d'atteindre l'objectif de la rémission de la maladie et de stopper la progression structurale

L'avenir des biothérapies passe avant tout par les progrès de la biologie moléculaire, de la génétique et de l'immunologie, qui permettront d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Mais l'utilisation croissante des biothérapies ne doit pas faire oublier le rôle central que joue l'immunité dans le contrôle des processus infectieux et tumoraux. Le développement de ces nouvelles molécules doit donc impérativement s'accompagner d'une évaluation à court, moyen et surtout long terme des risques liés à leur utilisation.

Références bibliographiques

Alpízar-Rodríguez, D. et al. (2016) 'The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis', *Rheumatology*, p. kew318. doi: 10.1093/rheumatology/kew318.

Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000.

Arnett FC, Edworthy SM, Block DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988

Baclé M. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine président. UF.R DE Médecine et de pharmacie de ROUEN 2012.

Balestrieri.G, A. Tincani, P. Migliorini, C. Ferri, R. Cattaneo, et S. Bombardieri, « Inhibitory effect of IgM rheumatoid factor on immune complex solubilization capacity and inhibition of immune precipitation », *Arthritis Rheum.*, vol. 27, no 10, p. 1130-1136, oct. 1984.

Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* [Internet]. août 2011 [cité 29 mars 2018];63(8):459-66.

Benfreha ,2018. Polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie à la thérapie.Université de limoges.

Benhamou M, Fautrel B. Biothérapies et rhumatismes inflammatoires. *Médecine thérapeutique* ,vol 15, n° 3, juillet- aout –septembre. 2009

Bijlsma JW, van der Goes MC, Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F, Kirwan J. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:123-6.

Bingham CO, 3rd, Miner MM. Treatment, management, and monitoring of established rheumatoid arthritis. *J Fam Pract* 2007;56:S1-7; quiz S8.

Blandizzi C, Tuccori M, Colucci R, et al. Role of coxibs in the strategies for gastrointestinal protection in patients requiring chronic non-steroidal anti-inflammatory therapy. *Pharmacol Res* 2009;59:90-100.

Burr ML, Naseem H, Hinks A, Eyre S, Gibbons LJ, Bowes J, et al. PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Ann Rheum Dis*. avr 2010;69(4):666-70.

Contagrel, A., Mazieres, B. 1998. Polyarthrite rhumatoïde: données épidémiologiques; devenir a long terme et cout de la prise en charge . *Rev Rhum*.65 (5bis),158-160.

Caponi L, Petit-Teixeira E, Sebbag M, Bongiorno F, Moscato S, Pratesi F, et al. A family based study shows no association between rheumatoid arthritis and the PADI4 gene in a white French population. *Ann Rheum Dis*. avr 2005;64(4):587-93.

Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmström V. Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* [Internet]. janv 2016 [cité 29 mars 2018];269(1):162-74.

Chammas, M. 2004. Le poignet rhumatoïde. *Chirurgie de la main*.24,275-298.

Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal antiinflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12:1-278, iii.

Combe, B.(2007), Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde . *Revue du Rhumatisme* ; 74 Paris, Masson.

Combe B , Cantagrel A , Goupille P , Bozonnet MC , Sibilla J, Eliaou JF et al. Predictive factors of 5 year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis *J Rheumatoid* 2003 ;30

Combe, B .(1996) les facteurs de pronostic des rhumatismes inflammatoires au début de la maladie *Rev Med Interne* ; 17 :224-230

Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritides receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004;

COMBE B ,FLIPO RM , Traitement De LA Polyarthrite Rhumatoïde De L'Asulte. DIU WEB Etudes Aprofondies Des Polyarthrite Et Maladies Systémiques 2008

Coulie.P.G. et J. Van Snick, « Rheumatoid factor (RF) production during anamnestic immune responses in the mouse. III. Activation of RF precursor cells is induced by their interaction with immune complexes and carrier-specific helper T cells », *J. Exp. Med.*, vol. 161, no 1, p. 88-97, janv. 1985.

Cross, M. et al. (2014) 'The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(7), pp. 1316–1322. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204627.

Diarra R, 2007. La polyarthrite rhumatoïde: caractères clinique, biologique et radiographique dans le service Rhumatologie au CHU du point G, université de Bamako.

Dougados M, Amor B. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la ciclosporine. *Rev Rhum* 1986

El Maghraoui A, Niamane R, Achemlal L, Allali F, Bahiri R, Benbouazza K, et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour 2014. *Rev Mar Rhum* 2014

Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003

Frisell, T. et al. (2013) 'Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anticitrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age.', *Arthritis and rheumatism*, 65(11), pp. 2773–82. doi: 10.1002/art.38097.

Frisell, T., Saevarsdottir, S. and Askling, J. (2016) 'Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments.', *Nature reviews. Rheumatology*, 12(6), pp. 335–43. doi: 10.1038/nrrheum.2016.52.

Grilo R .M. Modèle clinique de la polyarthrite rhumatoïde. In : douleur, inflammation 2007 :pp45-59.

Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, Mounach A, Bezza A, Maghraoui AE. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010

GOSSEC L , DOUGADOS M ,GOUPILLE P , CANTAGREL A , SIBILIA J ,MEYER O , et AL Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis : a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:675-80

Grilo R .M. Modèle clinique de la polyarthrite rhumatoïde. In : douleur, inflammation 2007 :pp45-59.

Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.

Henry, I.D. (2010). Histoire de la polyarthrite. Pp: 42.

Hill J.A, S. Southwood, A. Sette, A. M. Jevnikar, D. A. Bell, et E. Cairns, « Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule », *J. Immunol.* Baltim. Md 1950, vol. 171, no 2, p. 538-541, juill. 2003.

Hughes, G. C. and Choubey, D. (2014) 'Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone', *Nature Reviews Rheumatology*, 10(12), pp. 740–751. doi: 10.1038/nrrheum.2014.144.

Husson, M.C., et al. «Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique.» Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament), Août-septembre 2003: XXIV, 5.

JANTTI J , AHO K , KAARELA K , KAUTIANIEN H . Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study . *Rheumatoid* 1999;38:1138-41

Kang CP, Lee H-S, Ju H, Cho H, Kang C, Bae S-C. A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans. *Arthritis Rheum.* janv 2006;54(1):90-6.

- Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659- 72.
- Kokkonen, H. et al. (2010) 'Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis.', *Arthritis and rheumatism*, 62(2), pp. 383–91. doi: 10.1002/art.27186.
- Kusunoki, K, Kitahara, F., Kojima,N., Tanaka, K., Kaneko, H.,Endo,T.,Suquero,S., Kawai. (2010).Adiponection stimulates prostaglandin F(2). Production in rheumatoidarthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*.
- Lard, L. R., H. Visser, et al. (2001). "Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies." *Am J Med* 111(6): 446-51.
- Lee YH, Bae S-C, Choi SJ, Ji JD, Song GG. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. *Mol Biol Rep. avr* 2012;39(4):3453-60.
- Lipsky P E Polyarthrite rhumatoïde. In Harrison, principe de médecine interne 14eme édition Paris :Médecinescience Flammarion. Tome 2, 2001 : 2164-73.
- Lucien S, Francis B, Joseph C Abrégé de rhumatologie N° 3014, 4e édition revue et corrigée. 2000 : 236-78.
- Martens.P.B., J. J. Goronzy, D. Schaid, et C. M. Weyand, « Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis », *Arthritis Rheum.*, vol. 40, no 6, p. 1106-1114, juin 1997.
- Matcham, F. et al. (2013) 'The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis', *Rheumatology*, 52(12), pp. 2136–2148. doi: 10.1093/rheumatology/ket169.
- Mathsson.L., J. Lampa, M. Mullazehi, et J. Rönnelid, « Immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluid induce FcγRIIIa dependent and rheumatoid factor correlated production of tumour necrosis factor-α by peripheral blood mononuclear cells », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 8, no 3, p. R64, 2006.
- Mazière B, Contagrel A, Constantin A . la polyarthrite rhumatoïde Guide pratique de rhumatologue 1999;307-327 .

Menkès, C.J., Y. Allanore, J-S. Giraudet-Le Quintrec, P. Hilliquin, H. Judet, et A. Kahan. La polyarthrite humatoïde de l'adulte. Paris: Elsevier Masson, 2004.

Meyer. (2011). Polyarthrite rhumatoïde. Service de rhumatologie de Pr Meyer. CHU Bichat. Pp : 1-19.

Minichiello É, Semerano L, Boissier M-C. Évolution dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde : incidence, prévalence, gravité. Revue systématique de la littérature. /data/revues/11698330/v84i1/S116983301630103X/ [Internet]. 7 janv 2017 [cité 29 mars 2018] .

Morel J, P.Miossec, B. Combe. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Encyclopédie Médicochirurgicale, Paris 2004, 218-230.

Nell, V. P., K. P. Machold, et al. (2004). "Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* 43(7): 906-14

Padyukov, L. et al. (2004) 'A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLADR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis.', *Arthritis and rheumatism*, 50(10), pp. 3085–92. doi: 10.1002/art.20553.

Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 2004

Perdriger , A , cortillon ,A, (2004) Actualités sur la polyarthrite Rhumatoïde EMC – podologie Kinésithérapie

PhD thesis Vitor Hugo Teixeira 2009.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2018].

PICARD 2018. Polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie à la thérapie. Université de Limoges 2018.

Pillon, F., Michiels, Y. (2013). Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. In : la polyarthrite rhumatoïde . actualité pharmaceutique, No : 531. Elsevier SAS. Doi : 10.1016.pp : 35.

Raissouni, N., Gossec, L., Ayrat, X, Dougados, M. (2005). Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une PR récente. *Rev Rhum*;72:195-200.

Rat, A, C, Bissier, M, C (2004) la polyarthrite rhumatoïde : couts directs et indirects .*Rev Rhum* ;71 :1122-1129.

Ryckewaert A. *Rhumatologie, pathologie osseuse et articulaire/ Ryckewaert, Antoine Paris : Flammarion 1987, 5549 Rhumatologie 492 p.*

Sany, J. (1999). *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Ed John Libbey Eurotext, Paris: 283 p.

Sany J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. John Libbey Eurotext Ed. 2003

Sany J (2003) *polyarthrite de l'adulte : conception actuelle* John Libby eurotext Montrouge .
in thèse maclé marc, *la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte , place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge de la délivrance des biothérapies à l'officine UFR de médecine et de pharmacie de ROUEN*

Saraux A. *Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde*. *La Lettre du Rhumatologue* 2000, 1999; 253, 18-21.

SARAUX A, GUEDES C, ALLAIN J, DEVAUCHELLE V, LE GOFF P. *Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde en France et dans le monde*. *Lett Rhumatol*. juin 1999;(253):18-21.

Scott, D.L.(2002). *The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria*. *Arthritis Rheum*, 46: 289-90.

Snir O, Gomez-Cabrero D, Montes A, Perez-Pampin E, Gómez-Reino JJ, Seddighzadeh M, et al. *Non-HLA genes PTPN22, CDK6 and PADI4 are associated with specific autoantibodies in HLA-defined subgroups of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res Ther*. 20 août 2014;16(4):414.

Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. *Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010

Stolt, P. et al. (2003) 'Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases.', *Annals of*

the rheumatic diseases, 62(9), pp. 835–41. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12922955> (Accessed: 27 February 2018).

Sturgeon, J. A., Finan, P. H. and Zautra, A. J. (2016) ‘Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways.’, *Nature reviews. Rheumatology*, 12(9), pp. 532–42. doi: 10.1038/nrrheum.2016.112.

Thomas T, Noel E, Goupille P. The rheumatoid shoulder : current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone spine* 2006;73(2):139-43.

Toussirot E, Roudier J. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* oct 2007;74(5):418-26.

Tugwell P, Pincus T, Yocum D. Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995

Van Aken, J., L. R. Lard, et al. (2004). "Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* 63(3): 274-9.

van der Helm-van Mil AHM, Wesoly JZ, Huizinga TWJ. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2005;17(3):299-304.

van Dieten HE, Korthals-de Bos IB, van Tulder MW, Lems WF, Dijkmans BA, Boers M. Systematic review of the cost effectiveness of prophylactic treatments in the prevention of gastropathy in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis taking non-steroidal antiinflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2000 .

Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7:93-6.

Viatte, S. and Barton, A. (2017) ‘Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response.’, *Seminars in immunopathology*. Springer, 39(4), pp. 395–408. doi: 10.1007/s00281-017-0630-4.

Visser, H, le Cessie S ,Vos, K. (2002) how to diagnose rheumatoid arthritis early a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheumatism* , 46:357-65

Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* mai 1995;95(5):2120-6.

Wilfried Gerhard. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: Stratégies Thérapeutiques et concept du patient-expert. Université de lorraine 2014.

Webographie

(1)

Mark hazeltine 2014: Polyarthrite rhumatoide débutante avec un aspect de gonflement de la main

<http://www.rhumatologie.org/client/publications/12PAR2014.pdf> (consulter le 10/07/2020).

(2)

Anonyme : Déformation en coup de vent

<http://lejournalducarabin.e-monsite.com/album-photos/image-diagnostique/coup-de-vent.html> (consulter le 10/07/2020) .

(3)

Anonyme : Des poignets atteints par la PR.

<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-polyarthrite-rhumatoide-rhumatisme-chronique-898/page/2/> (consulter le 10/07/2020) .

(4)

Anonyme : L'atteinte de l'avant pied

<http://diapothèque.lecofer.org/picture.php/1200> (consulter le 11/07/2020) .

(5)

Stephan et all., 2017 : Le pieds plat valgus chez l'adulte

<https://medicalforum.ch/fr/article/doi/fms.2017.02988> (consulter le 11/07/2020).

(6)

Anonyme : L'atteinte de l'arrière pied

<http://www.diapothèque.lecofer.org/picture.php/1203/category/6-pieds> (consulter le 11/07/2020).

(7)

Billières et all.,2014 : Kystes poplités

<https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-432/Kystes-poplites-approches-etiologicalue-et-therapeutique> (consulter le 11/07/2020).

(8)

Anonyme : Épaule atteinte la PR

<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Symptomes/Fiche.aspx?doc=douleurs-epaule-symptome> (consulter le 11/07/2020) .

(9)

Anonyme : Un coude atteinte la PR

<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-manifeste-la-polyarthrite-rhumatoide> (consulter le 11/07/2020).

(10)

Anonyme : Rachis cervical au cours de la polyarthrite rhumatoïde

<http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1622-imagerie-du-rachis-cervical-au-cours-de-la-polyarthrite-rhumatoide> (consulter le 11/07/2020).

(11)

<http://monographies.caci.dz/index.php?id=606> (Consulté le 1/ 09/ 2020).

(12)

Dieppe P. Epidemiology of the Rheumatic Diseases Second Edition. AJ Silman, MC Hochberg (eds). Oxford: Oxford University Press, 2001, pp. 377, £95.00. ISBN: 0192631497. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ije/article/31/5/1079/745833>

(13)

Anonyme 2017 : polyarthrite rhumatoïde

http://www.lecofer.org/item-cours-1-19.php?fbclid=IwAR1QvOIqxnOJo4y88cxoP41h0sE5v92zApjNj2-u0cgfYBZ_NUvqe7dts(CONSULTER LE 18/08/2020)

(14)

Anonyme : polyarthrite rhumatoïde

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/HLA2/&ved=2ahUKEwiOg6fnrafrAhVRDWMbHVIYA2EQFjAAegQIARAB&usq=AOvVaw1OqD9Mm20NEW_gtb0T24HI

(15)

Collège français (Sébastien Faure et Béatrice Bouvard) des enseignants en rhumatologie (COFER), Rhumatologie. 4e édition. Masson; 2011. Haute Autorité de santé (HAS). Diagnostic et prise en charge initiale de la polyarthrite rhumatoïde, 2007.

www.has-sante.fr/portail/jcms/c_606479/polyarthrite-rhumatoide-diagnostic-et-prise-en-charge-initiale