

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
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 : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Immunologie /Sciences biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliqué

Département : Biologie

Contribution à l'étude épidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde dans la région de l'Est algérien

Présenté par :

- BELKHEIR Aya
- SATHA Khaoula
- TAYOUDJ Selsabil

Devant le jury composé de :

Président : Pr. BEN DJEDDOUD Université de Guelma

Examineur : Dr. HEMICI Ahmed M.C.B Université de Guelma

Encadreur : Dr. YOUNSI Mourad M.C.A Université de Guelma



Remerciements

À Dieu, qui m'a accordé le courage, la force et la volonté dans les moments difficiles pour mener à bien ce travail et le publier avec succès.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre encadrant, Dr. Younsi Mourad, pour l'honneur qu'il nous a fait en dirigeant ce travail. Les mots ne suffiront jamais à exprimer toute notre reconnaissance pour la confiance qu'il a placée en nous afin de poursuivre cette recherche, pour son savoir en tant que biologiste, sa patience, sa bienveillance, ainsi que pour son aide et ses précieux conseils tout au long de l'élaboration de ce modeste travail.

Nous souhaitons également adresser nos sincères remerciements à la présidente du jury, Dr. Ben Djeddou D, qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le comité d'évaluation de ce mémoire. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude sincère.

À l'examineur, Dr. Hemici Ahmed, qui a eu l'amabilité d'évaluer ce travail, nous exprimons notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

Dédicace

Grace à Dieu le tout puissant, j'ai pu aboutir à ce modeste et Je dédie ce travail
Pour moi-même.

À celui qui a résisté, qui a été patient et qui a continué malgré tout, à celui qui
était épuisé mais qui n'a pas été vaincu... Je te dédie ce travail en remerciement
pour ta persévérance et ta conviction que tu mérites d'y parvenir.

A mes parents

Mon premier battement de cœur, et mon plus vrai soutien, et à toi je dédie
cette réussite... Alors sois patient pendant que tu endures la fatigue, et avec ton
amour ma détermination est renforcée

A mes frères **Mouayed** et **Mouaz** et mon adorable jumeau **Selsabil**
Vous êtes l'espace qui ne rétrécit jamais, la patrie qui ne te laisse jamais tombe.

A tout les membres de la famille **Belkheiret Ghellab**

A mes fidèles amis **Selsabil, Chahrazed** et **Khaoula**

A tout les personnes que j'aime spécialement ma kiné **Nardjes**
Avec beaucoup d'amour de respect je dis merci.

Aya

Dédicace

Louange à **Allah**, en premier et en dernier, en apparence et en profondeur, pour Sa grande grâce, Sa bienveillance et Sa miséricorde qui m'ont entourée à chaque instant de ce parcours. Sans Son aide et la force qu'Il a insufflée dans mon cœur, je ne serais jamais arrivée là où je suis aujourd'hui.

À **moi-même**... Merci de ne pas avoir abandonné, merci pour ta patience dans l'ombre, et pour ta détermination à te relever chaque fois que la chute était dure. Cette réussite est le fruit de ta force, de ta résilience et de ton courage à continuer.

À **ma mère**... Ô paradis de mon cœur et chaleur de mon âme, toi qui as prié pour moi dans le silence, qui as porté mes soucis comme s'ils étaient les tiens, et qui as cru en moi lorsque j'avais perdu foi en moi-même. Chaque pas dans ce chemin a été imprégné de ta tendresse, et chaque succès reflète tes sacrifices. Je te dédie ce travail du plus profond de mon cœur : tu en es le secret, la lumière et l'âme.

À **mon père**... Mon pilier, celui sur qui je me suis appuyée, mon soutien silencieux et constant. Merci pour cet amour que tu ne dis pas, mais que je ressens, et pour ta présence rassurante qui m'a donné force et sérénité.

À **mon frère Abdelaziz**... Mon premier ami, la moitié de mon cœur qui me ressemble. Tu as été l'abri où je me suis réfugiée, l'épaule sur laquelle je me suis reposée dans mes silences et mes faiblesses. Ton amour et ton attention ont été un baume discret dans les moments de fragilité. Merci d'avoir toujours été là, avec ta compréhension et ta tendresse inestimables.

À **mon amie Ikram**... La compagne choisie par mon cœur. Tu as été plus qu'une amie, un soutien, une lumière, une voix qui me disait "tu peux le faire" quand la mienne faiblissait. Merci pour ta fidélité, ta chaleur, et cette amitié qui a été une bénédiction sur mon chemin.

À **mon amie Sara**... Ta gentillesse, ton optimisme et ton soutien discret m'ont donné une force subtile mais profonde. Merci pour ta belle présence tout au long de ce parcours ; tu as rendu les jours difficiles plus doux et les beaux moments encore plus lumineux.

Et à **mes amies Aya et Salsabil**, mes compagnes de route dans ce travail, vous avez été une partie intégrante de cette aventure. Nous avons partagé rêves, fatigue et soutien. Merci pour votre présence constante et pour la belle énergie que vous avez apportée à chaque instant.

Khaoula

Dédicace

Grace à DIEU « ALLAH » le tout puissant, j'ai pu aboutir à ce modeste
et

Je dédie ce travail

À mon cher père **DJAMEL** et ma tendre mère **MANEL**, piliers de ma vie,
Pour leur amour inconditionnel, leurs sacrifices silencieux et leur soutien
sans faille.

À ma grand-mère bien-aimée **HAKIMA**, pour son amour et ses prières.

À mes chers grands-parents défunts **EL BACHIR**, **HOUCIN** et
ARDJOUNA, que Dieu ait paix de leurs âmes, vous restez à jamais
gravés dans mon cœur.

À mon frère **EL MOUATASSIM-BILLEH** et mes
sœurs **IBTIHEL** et **ANFEL** pour votre présence réconfortante.

À mes chères tantes **LOUBNA**, **BOUCHRA**, **SAMIHA** et **IBTISSEM**,

À mes amies fidèles **AYA**, **HADIL** et **KHAOULA**, qui ont toujours été
présentes dans les moments de tristesse comme dans ceux de joie.

À **NARDJES**, amie d'enfance précieuse, avec qui j'ai partagé tant de
souvenirs.

À mon chat **ENZO**, petite boule d'amour et de réconfort au quotidien.

Et à toutes les personnes qui ont cru en moi, m'ont soutenue et
encouragé tout au long de mon parcours universitaire.

Je vous dédie ce travail, humble fruit de mes efforts, avec tout mon
amour, ma gratitude et mon affection sincère.

Selsabi L

Résumé

Ce mémoire intitulé « *Contribution à l'étude épidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde dans la région de l'Est algérien 2023-2025* » vise à analyser la fréquence et les facteurs de risque de cette maladie dans une région caractérisée par des particularités environnementales et génétiques. Une étude épidémiologique prospective a été menée à partir de données cliniques recueillies dans les structures de santé locales, selon les critères diagnostiques ACR/EULAR 2010. L'analyse statistique porte sur la répartition des cas selon l'âge et le sexe, les liens avec les facteurs de risque, et l'évolution dans le temps. Les résultats attendus devraient révéler des tendances propres à l'Est algérien. L'étude propose des recommandations pour améliorer la prise en charge, notamment par la sensibilisation et un meilleur accès aux soins. Elle ouvre aussi la voie à de futures recherches sur les biomarqueurs et les interventions personnalisées.

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde, épidémiologie, facteurs de risque, HLA-DRB1*04, Est algérien, ACR/EULAR 2010, pollution, tabagisme, biomarqueurs, sensibilisation, prise en charge.

Abstract

This thesis, titled “*Contribution to the Epidemiological Study of Rheumatoid Arthritis in Eastern Algeria 2023–2025*” aims to analyze the prevalence and risk factors of the disease in a region marked by distinct environmental and genetic characteristics. A prospective epidemiological study was conducted using clinical data from local health institutions, based on ACR/EULAR 2010 diagnostic criteria. Statistical analysis focused on case distribution by age and gender, correlations with risk factors, and temporal trends. The results are expected to highlight specific epidemiological patterns in Eastern Algeria. The study offers recommendations for improving disease management through awareness and better treatment access, while also paving the way for future research on regional biomarkers and targeted interventions.

Keywords: Rheumatoid arthritis, epidemiology, risk factors, HLA-DRB1*04, Eastern Algeria, pollution, smoking, biomarkers, awareness, disease management.

الملخص

يهدف هذا البحث، المعنون بـ "مساهمة في دراسة وبائية لالتهاب المفاصل الروماتويدي في المنطقة الشرقية من الجزائر 2023-2025"، إلى تحليل مدى انتشار المرض والعوامل المؤثرة فيه ضمن منطقة ذات خصوصيات بيئية وجينية. أُجريت دراسة وبائية استباقية اعتمادًا على بيانات سريرية جُمعت من مؤسسات صحية محلية، ووفقًا لمعايير التشخيص شملت التحاليل توزيع الحالات حسب الجنس والعمر، والارتباط بالعوامل المؤثرة، ACR/EULAR 2010 المعتمدة والتطور الزمني للمرض. يتوقع أن تكشف النتائج عن أنماط وبائية خاصة بالمنطقة. تقترح الدراسة إجراءات لتحسين التكفل بالمرضى، منها التوعية وتوسيع التغطية العلاجية، كما تمهد لأبحاث مستقبلية حول المؤشرات البيولوجية والتدخلات الموجهة.

التلوث، الشرق الجزائري، HLA-DRB1*04 عواملا لخطر، علما لأوبئة، التهاب المفاصل الروماتويدي، الكلمات المفتاحية: التكفل العلاجي التوعية، المؤشرات الحيوية، التدخين،

Liste desabréviations :

ACPA : Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés

ACR/EULAR : American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALAT : Alanine Aminotransférase

ANA : Anticorps Anti-Nucléaires

anti-CCP : Anticorps anti-protéines citrullinées

anti-CarP : Anticorps Anti-Carbamylés

anti-RA33 : Anticorps anti-RA33

anti-Sa : Anticorps spécifiques anti-Sa

ASAT : Aspartate Aminotransférase

ASLO : Antistreptolysines O

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

C5 : Protéine du complément C5

CCL2 : Chimiochine (famille des cytokines)

CD20 : Cluster of Differentiation 20

CD4+ : Sous-type de lymphocytes T

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COX : Cyclooxygénase

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes

CRP : Protéine C-Réactive

CTX : Téloptide C-terminal

CXCL8 : Chimiochine (famille des cytokines)

DALYs : Disability-Adjusted Life Years

DAMP : Damage-Associated Molecular Patterns

DAS28 : Disease Activity Score in 28 joints

DMARDs : Disease-Modifying Anti-RheumaticDrugs

ELISA : Enzyme-LinkedImmunsorbentAssay

ER α :EstrogenReceptor alpha

FLS : Fibroblast-Like Synoviocytes

FR : Facteur Rhumatoïde

HAQ : HealthAssessment Questionnaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA-DR4 : Human LeukocyteAntigen DR4

HLA-DRB1 : Human LeukocyteAntigen DRB1

HLA-DRB1*04 : Human LeukocyteAntigen DRB1*04

HLA-DRB104 : Human LeukocyteAntigen DRB104

HPA : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis

IFN- γ :Interférongamma

IgG : Immunoglobuline G

IL-1 : Interleukine 1

IL-17 : Interleukine 17

IL-21 : Interleukine 21

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPP : Interphalangiennes Proximales

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JAK : Janus Kinase

JAK/STAT : Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription

κ : Kappa

LES : Lupus Érythémateux Systémique

MCP : Métacarpophalangiennes

MMP : Métalloprotéinases Matricielles

MMP-1 : Métalloprotéinase Matricielle 1

MMP-3 : Métalloprotéinase Matricielle 3

MTP : Métatarsophalangiennes

NF- κ B : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NR : Nodules Rhumatoïdes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PAMP : Pathogen-Associated Molecular Patterns

PM2.5 : Particules fines de diamètre $\leq 2,5$ microns

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PTPN22 : Protéine Tyrosine Phosphatase, non récepteur type 22

QKRAA : Séquence d'acides aminés (Gln-Lys-Arg-Ala-Ala)

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

R : Langage R

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand

RR : Risque Relatif

SAR : Spondylarthrite Ankylosante Rhumatoïde

SF-36 : Short Form Health Survey

SSA/SSB : Types d'anticorps anti-nucléaires

STAT-4 : Signal Transducer and Activator of Transcription 4

T1 / T2 : Séquences IRM

Th1 / Th17 : Sous-types de lymphocytes T auxiliaires

TK : Tyrosine Kinase

TLR / TLR4 / TLR9 : Toll-Like Receptors

TNF / TNF- α : Tumor Necrosis Factor

TRAF1 : TNF Receptor Associated Factor 1

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation

Liste des figures

Figure1 :Articulation synoviale saine (Grillo.,2007)	4
Figure2: Articulation inflammatoire (Grillo.,2007)	5
Figure 3:Polyarthrite rhumatoïde débutante avec un aspect de gonflement de la main	14
Figure 4:Topographie des lésions de la PR comparée à L'arthrose (Besset, et al.2004)	16
Figure 5 : Déformation de la main en "COUP DE VENT" cubital (Diapothèque du cofer 2011)	17
Figure 6: Trouble de rotation a l'enroulement des doigts (Diapothèque du cofer 2011)	17
Figure 7: Mécanisme de déformation des doigts	18
Figure 8:Atteinte du "POUCE EN Z" (Diapothèque du cofer 2011)	20
Figure 9:Atteinte dite du "POUCE ADDUCTUS" (Diapothèque du cofer 2011).	20
Figure 10: Epaule atteinte la PR.	21
Figure 11: Rachis cervical au cours de la polyarthrite rhumatoïde.	22
Figure 12: l'attente de l'avant pied.	23
Figure 13: L'attente de l'arrière pied.	24
Figure 14: Teno synovite importante des extenseurs (Sany,2003)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 15: Processus physipathologique de la polyarthrite rhumatoïde.(McInnes et Schett 2011)	35
Figure 16: Processus de citrullination et rôle des anticorps anti-CCP dans la polyarthrite rhumatoïde (Adapté de Vossenaar,2004)	37
Figure 17: Activation immunitaire et inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde	40
Figure 18: Interaction entre les réponses immunitaires innée et adaptative dans la polyarthrite rhumatoïde	42
Figure 19: Interaction entre HLA et tabagisme dans la polyarthrite rhumatoïde	44
Figure 20: Illustration d'une coupe histologique montrant la composition d'un pannus dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde	46
Figure 21: Mécanisme cellulaires et moléculaires de l'inflammation et de la destruction articulaire dans la PR	49
Figure 22: Comparaison entre l'articulation saine et l'articulation atteinte de PR: mécanisme de l'érosion cartilagineuse et osseuse.	51
Figure 23: Polyarthrite rhumatoïde -IRM sagittale de la cheville montrant un pannus inflammatoire et un nodule rhumatoïde.	52

Figure 24: Comparaison échographique d'une articulation normale et d'une articulation inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde (mode Doppler).	53
Figure 25: Etapes du développement de la polyarthrite rhumatoïde.	54
Figure 26: Facteur de risque de la polyarthrite rhumatoïde.	58
Figure 27: Structure moléculaire des différentes anti-TNF.	59
Figure 28: L'anticorpsmonoclonal anti-IL-6 récepteur tocilizumab.	60
Figure 29: Mécanismes d'action de la voie JAK-STAT et activation des récepteurs de cytokines.	61
Figure 30: Mécanisme d'action des AINS sur les enzymes COX-1 et COX-2 et leurs effets physiopathologiques	81
Figure 31: Mécanisme d'action des corticostéroïdes dans la régulation de l'inflammation	82
Figure 32: Mécanismes d'action des différents biomédicaments	83
Figure 33: Kinésithérapie Rhumatologique	84
Figure 34: Synovectomie du poignet rhumatoïde	85
Figure 35: Arthroplastie de (Hanche, genou)	86
Figure 36: La polyarthrite rhumatoïde.	88
Figure 37: Localisation de la wilaya de Guelma.	90
Figure 38: Situation géographique de la zone d'étude	90
Figure 39: Les entrées de la wilaya de Guelma.	92
Figure 40: Répartition du nombre annuel des patients enregistrés durant la période 2023-2025.	96
Figure 41: Répartition de cas de polyarthrite rhumatoïde en fonction de sexe entre 2023-2025.	97
Figure 42: Répartition des malades selon les tranches d'âge entre 2023-2025 (Guelma et El Taraf).	98

Liste des tableaux

Tableau 1: Avancées chronologiques majeures dans la compréhension, le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde	7
Tableau 2: Prévalence, incidence et mortalité liées a la polyarthrite rhumatoïde selon les régions géographiques	9
Tableau 3: Disponibilité et cout mensuel des traitements de la polyarthrite rhumatoïde	11
Tableau 4: Liste des principales manifestations extra-articulaires de la PR (Hayem, 2012) ..	25
Tableau 5: Diagnostic positif d'une polyarthrite rhumatoïde débutante	65

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Chapitre I : Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

I .Définition et historique :	4
1. Définition :	4
2. Historique :	6
II. Aspect Épidémiologique de la Polyarthrite Rhumatoïde :	9
1. Introduction Générale	9
2. Épidémiologie Mondiale	9
3. Épidémiologie en Algérie	10
4. Méthodologie Approfondie	11
III. Aspecte clinique de la PR	13
1. La phase d'initiation :	13
2. La phase d'état :	15
IV. Aspecte étiologique de la PR :	29
1. Facteur génétique :	29
2. Facteurs hormonaux :	31
3. Facteurs environnementaux :	32
4. Les facteurs immunologiques :	33
5. Facteurs psychologiques :	33
V. La Physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde	34
5.1. Mécanismes immunologiques de base dans la polyarthrite rhumatoïde	36
5.2. Immunopathologie des atteintes articulaires	45
5.3. Immunopathologie des Manifestations Extra-Articulaires	54
5.4. Interaction entre les facteurs génétiques, environnementaux et la physiopathologie	56
5.5. Implications physiopathologiques pour le traitement	59
VI. Diagnostic et Impact Socio-économique :	63

1. Généralités concernant le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde :	63
Diagnostic positif d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) débutante :	64
1.2.1. Marqueurs de l'inflammation :	68
1.2.2. Auto-anticorps	70
1.2.3. Autres paramètres biologiques	72
1.2.4. Analyse du liquide synovial	74
1.2.5. Interprétation et limites	74
1.2.6. Stratégie diagnostique pratique	75
2. Conséquences sur la qualité de vie et le coût de la maladie :	76
2.1. Conséquences sur la qualité de vie	76
2.2. Coûts économiques de la PR	77
2.3. Solutions pour réduire l'impact	78
VII. Le traitement	80
7.1. Traitement médicamenteux	80
7.2. Traitement de fond	82
7.3. Autres moyens thérapeutiques	84
Chapitre II: Etude épidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde dans l'Est Algérien	
I. Objectif de l'étude :	88
II. méthodologies de l'enquête :	89
Chapitre III: Résultats et analyses statistiques	
1. Présentation et discussion des résultats :	96
2. Répartition des malades selon le sexe :	97
3. Répartition Des Malades Selon Les Tranches d'âge :	98
Conclusion	
Les références bibliographiques	

Introduction

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire chronique touchant principalement la membrane synoviale des articulations. Elle provoque une destruction progressive du cartilage et des os, accompagnée de manifestations systémiques telles que la fatigue, la fièvre et les atteintes extra-articulaires (**McInnes & Schett, 2011**). La prévalence mondiale est estimée entre 0,5 et 1 %, avec une prédominance féminine, et une incidence variable selon les régions (**Alamanos & Drosos, 2005**).

Dans le contexte algérien, et plus particulièrement dans la région de l'Est — comprenant les wilayas de Guelma et El Tarf —, la PR semble influencée par une combinaison de facteurs génétiques (comme la prévalence élevée de l'allèle HLA-DRB1*04), hormonaux (notamment le rôle des œstrogènes dans la modulation de la réponse immunitaire), immunologiques (hyperactivation des lymphocytes T et production d'autoanticorps comme le facteur rhumatoïde), environnementaux (pollution industrielle, tabagisme, pesticides), et psychologiques (stress chronique, troubles anxiodépressifs), qui agissent de manière synergique dans le déclenchement et l'aggravation de la **maladie (El-Gabalawy et al., 2010 ; Deane & Holers, 2014)**.

L'absence de données épidémiologiques récentes dans cette région rend difficile l'adaptation des stratégies de prise en charge. Les délais de diagnostic sont souvent prolongés, et l'accès limité aux traitements de fond, notamment les biothérapies, contribue à une morbidité accrue (**Burmester & Pope, 2017**).

Ce travail vise à caractériser le profil épidémiologique de la PR dans cette région spécifique de l'Est algérien pour la période 2023–2025. Les objectifs spécifiques incluent :

- Cartographier la distribution des cas selon les variables sociodémographiques.
- Identifier les corrélations entre les facteurs de risque susmentionnés et la sévérité de la PR.
- Proposer des pistes d'interventions cliniques et préventives adaptées au contexte local.

La méthodologie repose sur une étude prospective multicentrique dans les établissements de santé des trois wilayas, selon les critères ACR/EULAR 2010 (**Aletaha et al., 2010**). Les données seront collectées à travers l'analyse des dossiers médicaux, des questionnaires

standardisés et des tests génétiques, puis traitées par des analyses statistiques rigoureuses (Altman, 1991).

En résumé, cette recherche vise à approfondir la compréhension scientifique et locale de la PR afin d'optimiser les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et préventives dans une région encore peu explorée mais vulnérable.

Chapitre I :
Généralités sur la
Polyarthrite Rhumatoïde

I. Définition et historique :

1. Définition :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection inflammatoire chronique qui affecte principalement les articulations. Elle touche en particulier les femmes âgées de 40 à 50 ans et a une prévalence d'environ 1 % dans la population générale. **(Guidelines, 2002).**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) découle d'une réaction inflammatoire locale affectant la membrane synoviale, entraînant des synovites. Ces synovites, également appelées pannus synovial, sont formées par des cellules inflammatoires telles que les monocytes, macrophages, lymphocytes et polynucléaires, ainsi que des cellules fibroblastiques provenant des synoviocytes. L'ensemble de ces cellules produit divers médiateurs de l'inflammation. **(Klareskog L et al., 2009).**

L'inflammation chronique de la synoviale est un élément central de la polyarthrite rhumatoïde (PR). La synoviale est la membrane qui recouvre l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour rôle de produire le liquide synovial, un fluide qui sert à lubrifier l'articulation. **(Figure 1) (Grillo., 2007).**

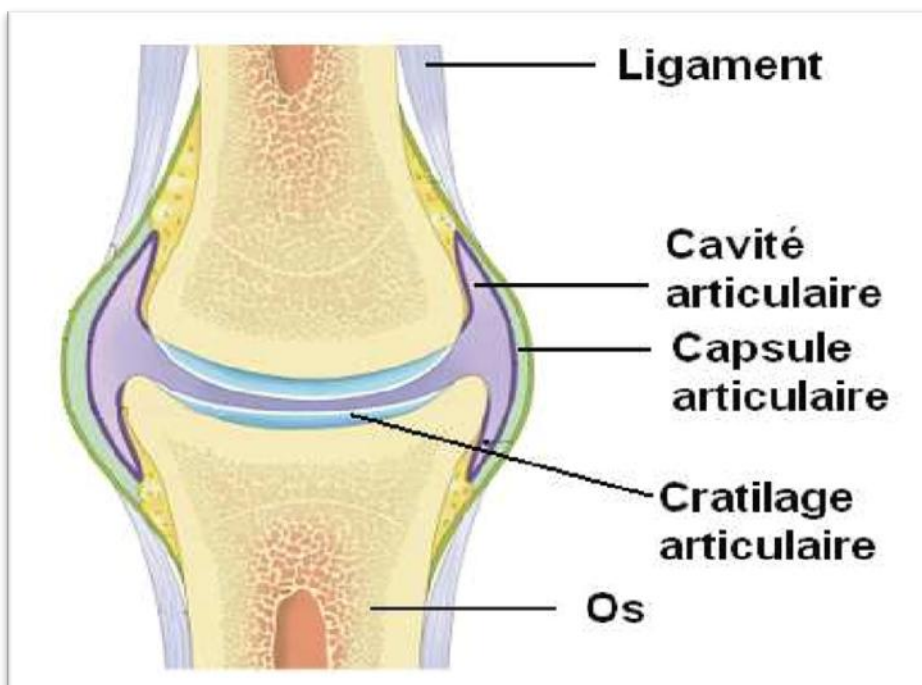


Figure1 : Articulation synoviale saine **(Grillo.,2007)**

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la membrane synoviale devient le siège d'une inflammation, entraînant une production excessive de liquide qui s'accumule dans l'articulation. Cela provoque un gonflement et des douleurs articulaires. Ce phénomène, appelé épanchement de synovie, se produit dans tous les rhumatismes où une articulation est inflammée. Cependant, dans le cas de la PR, il se distingue par la multiplication anormale des cellules de la membrane synoviale, ce qui entraîne un épaissement de cette membrane, appelé pannus synovial. (Baclé, 2012).

Les lymphocytes T jouent un rôle dans l'initiation de la synovite, mais les lymphocytes B pourraient également être tout aussi impliqués, de manière significative. Cela conduit à un processus inflammatoire chronique qui, au fil du temps, entraîne la destruction des articulations. (Figure 2) (Grillo, 2007).

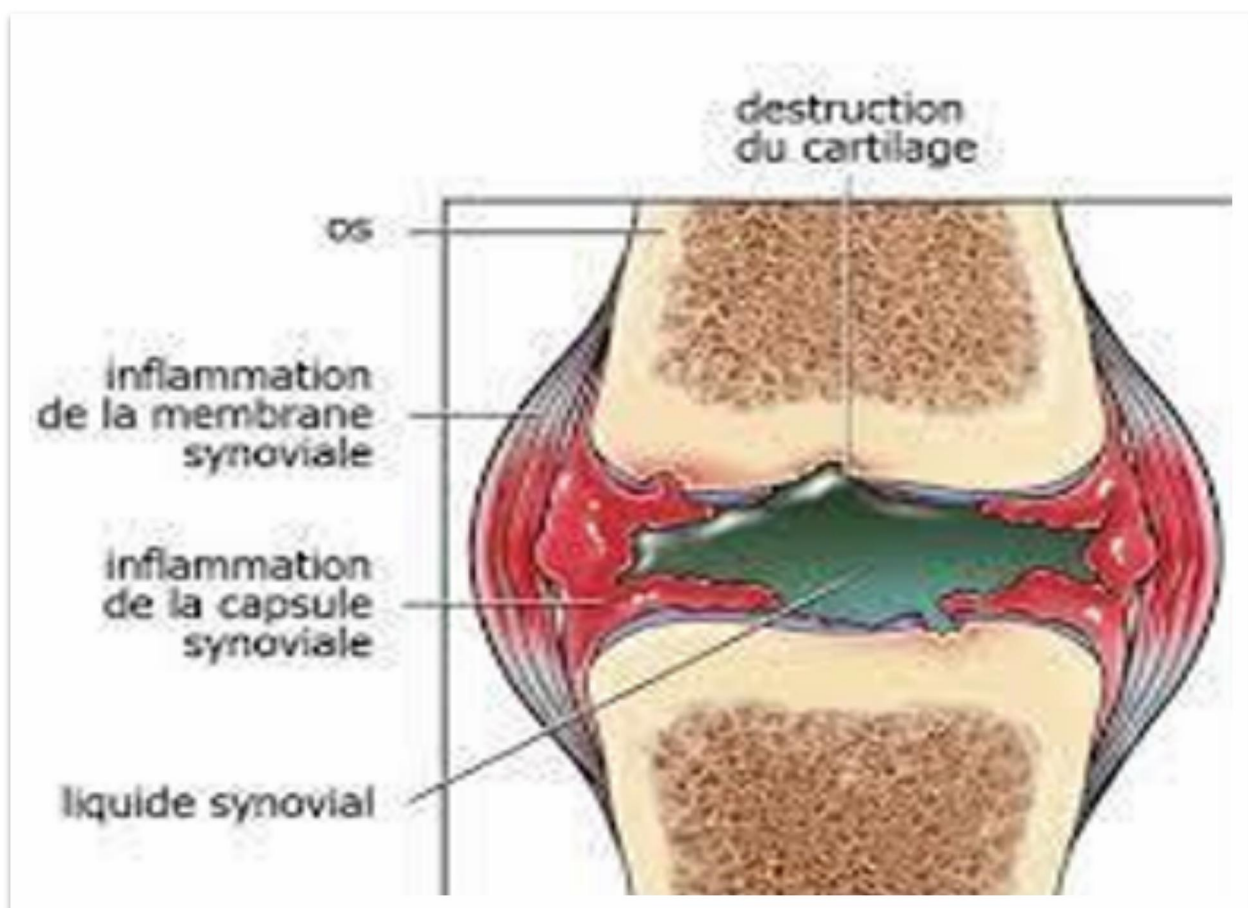


Figure2: Articulation inflammatoire (Grillo.,2007)

2. Historique :

2.1. Les Origines Antiques (Avant 1600)

2.1.1. Civilisations anciennes : Les premières indications de maladies articulaires similaires à la PR sont visibles dans :

- **L'Égypte ancienne :** Le papyrus Ebers (1550 av. J.-C.) évoque les inflammations articulaires symétriques soignées grâce à des compresses de plantes.
- **La Grèce antique :** Hippocrate emploie le terme 'arthrite' pour faire référence à différentes maladies articulaires dans son Corpus Hippocraticum.

(Nunn JF, 2002).

2.1.2. Apport de la médecine arabo-musulmane : Ibn Sīnā (Avicenne), dans son ouvrage Le Canon de la Médecine (1025), met en place une classification innovante :

- Différenciation entre les arthrites aiguës et chroniques
- Définition détaillée de la rigidité matinale
- Usage innovant de la colchicine en tant que thérapie (Avicenne, 1025).

2.2. Période Pré-scientifique (1600-1800)

2.2.1. Premières observations cliniques : Guillaume de Baillou (1538-1616) a introduit l'idée du 'rhumatisme' dans son ouvrage Liber de Rheumatismo :

- Détaille les cas d'arthrite symétrique chronique
- Mentionne l'aggravation en période humide
- Suggère une probable origine systémique (Copeman WS, 1964)

2.2.2. Approches thérapeutiques : Les traitements du XVIIe au XVIIIe siècle combinent :

1. Saignées et purgatifs (théorie des humeurs)
2. Application de sangsues

3. Bains thermaux (comme à Aix-les-Bains)
4. Préparations à base de mercure (dangerosité méconnue)
(Porter R, 1997)

2.3. Ère Scientifique (XIX^e-XXI^e siècles)

2.3.1. Fondations nosologiques :

Landré-Beauvais (1800) : Son étude de cas détaillée, comprenant 25 exemples, définit des critères distinctifs :

- Implication bilatérale des petites articulations
- Progression chroniques
- L'absence de cristaux d'urate est notée
- Elle se distingue clairement de la goutte

(Landré-Beauvais A, 1800).

2.3.2. Découvertes majeures

Tableau 1: Avancées chronologiques majeures dans la compréhension, le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Année	Découverte	Portée	Auteur(s)
1858	Différenciation PR/goutte	Nosologie	Garrod
1940	Facteur rhumatoïde	Diagnostic	Waller-Rose
1987	Méthotrexate	Traitement	Weinblatt
2001	Anti-TNF (infiximab)	Révolution thérapeutique	Maini

(Scott DL, 2020)

2.4. Contexte Algérien et Perspectives

2.4.1. Données épidémiologiques récentes :

Les études algériennes (2015-2020) révèlent :

- Prévalence : 0.58% (contre 1% en Europe)
- Délai diagnostic moyen : 3.2 ans
- Facteurs de risque spécifiques :
 - Tabagisme (OR 1.8)
 - Consanguinité (OR 2.3)
 - Carences en vitamine D (75% des cas)(Khellaf M, 2021)
- **b. Prise en charge actuelle :**

En Algérie, les défis incluent :

- Accès inégal aux biothérapies
- Coût élevé des anti-JAK
- Nécessité de registres nationaux
(Ministère de la Santé Algérien, 2022)

II. Aspect Épidémiologique de la Polyarthrite Rhumatoïde :

1. Introduction Générale

Définition et Enjeux :

La PR constitue un enjeu de santé publique considérable, avec une augmentation de sa prévalence à l'échelle mondiale, notamment dans les pays en développement tels que l'Algérie, où les informations épidémiologiques demeurent partielles.(WHO, 2023)

Concepts Clés :

- **Prévalence vs Incidence**
- **DALYs** (Disability-Adjusted Life Years) : 3.5 millions d'années perdues/an
- **Coût économique** : 20-30% du budget santé dans certains pays

2. Épidémiologie Mondiale

2.1. Données Globales (2023) :

Tableau 2: Prévalence, incidence et mortalité liées a la polyarthrite rhumatoïde selon les régions géographiques

Région	Prévalence	Incidence/100,000	Mortalité Liée
Europe du Nord	1.2%	45	1.8%
Afrique Subsaharienne	0.4%	12	3.2%
Maghreb	0.6%	18	2.5%

(Global Burden of Disease Collaborative Network, 2023)

2.2. Facteurs de Risque :

- **Génétiques** :

- Allèles HLA-DRB1*04 (OR = 4.1 en Europe, OR = 3.2 en Afrique du Nord)
- Polymorphisme PTPN22 (30% des cas européens) (Okada et al., 2014)
- **Environnementaux :**
 - **Tabagisme** : RR = 2.1 (≥ 20 paquets-années)
 - **Silice** : Risque professionnel (mines, BTP)
 - **Obésité** : IMC $>30 \rightarrow$ RR = 1.7 (Sparks et al., 2020)

2.3. Tendances Émergentes :

- Augmentation de 12% des cas dans les pays à revenu intermédiaire (2010-2020)
- Impact du changement climatique (pollution atmosphérique $\rightarrow$ +15% de risques) (WHO, 2022)

3. Épidémiologie en Algérie

3.1. Données Nationales :

- Prévalence : 0.58% (Ministère de la Santé, 2022)
 - Est Algérien :
 - Guelma : 0.69%
 - Oued Zenati : 0.54% (zone semi-rurale)
 - El Tarf : 0.47%
- (Registre National Algérien de Rhumatologie, 2023)

3.2. Études Locales Clés :

- Étude TRANSLATE-EST (2021) :
 - Échantillon : 1,200 patients dans 6 CHU
 - Résultats :
 - Délai diagnostique moyen : 3.8 ans

- 68% des cas avec érosions articulaires au diagnostic
- 42% exposés aux pesticides (OR = 2.3)
(Boumaza et al., 2021)

3.3. Accès aux Traitements :

Tableau 3:Disponibilité et cout mensuel des traitements de la polyarthrite rhumatoide

Traitement	Disponibilité	Coût Mensuel (DA)
Méthotrexate	95%	1,200
Anti-TNF (infliximab)	30%	45,000
Inhibiteurs de JAK	10%	60,000

(Ministère de la Santé, 2023)

4. Méthodologie Approfondie

4.1. Sources de Données

a) Données primaires :
Collecte prospective (2023–2025) dans 3 établissements hospitaliers : Guelma, Oued Zenati, El Tarf.

- **Dossiers médicaux** : 650 dossiers analysés (2015–2023), selon les critères ACR/EULAR 2010 et données démographiques complètes (Ministère de la Santé, 2021).
- **Enquête terrain** :
 - Questionnaire validé par la Société Algérienne de Rhumatologie
 - 400 patients interviewés
(OMS, 2020)

b) Données secondaires :

- Registre national de la SAR (2018–2022)

- Données de l’OMS sur la PR (2023)
- 5 thèses locales (Facultés de médecine de Guelma, Annaba, et El Tarf)

4.2. Contrôle Qualité

- Double saisie des données
- Test Kappa : $\kappa = 0.82$ (bonne concordance inter-observateurs)
- Échantillonnage : aléatoire stratifié par wilaya
(Algérie Santé, 2022)

III. Aspecte clinique de la PR

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique qui touche plusieurs articulations et provoque progressivement la destruction du cartilage et des os, conduisant à une perte de la fonction articulaire. Elle touche souvent les articulations périphériques, mais peut aussi avoir des manifestations extra-articulaires, ce qui permet de distinguer différentes étapes de la maladie : formes débutantes, formes établies et formes anciennes avec séquelles.

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 (Raissouni, N et al.,2005).

1.1. La symptomatologie clinique :

Il s'agit d'une arthrite qui, selon l'interrogatoire, se manifeste par des douleurs inflammatoires nocturnes, parfois perturbantes du sommeil, réveillant le patient dans la seconde moitié de la nuit, à leur maximum.

Le matin à votre réveil. Ces douleurs nocturnes sont accompagnées d'un raidissement articulaire et d'un déroulement articulaire prolongé. Au commencement, il n'y a aucune déformation.

Les signes objectifs sont subtils et varient en fonction du moment où l'on évalue le patient. Toutefois, le matin, les articulations peuvent présenter un aspect tuméfié et enflé au niveau de la main. On peut observer une synovite subtile, accompagnée d'un léger gonflement et d'une hausse de la température locale. (Henry,2010). (figure)



Figure 3: Polyarthrite rhumatoïde débutante avec un aspect de gonflement de la main (Henry, 2010)

Il est crucial d'examiner une éventuelle lésion tendineuse. Les ténosynovites se rencontrent souvent, en particulier au niveau des mains et des pieds. Il est possible que les tendons extenseurs des doigts soient concernés. (tuméfaction du poignet sur le côté dorsal mobile avec les tendons) ou des fléchisseurs des doigts (Raissouni, N et al., 2005).

1.2. Signes généraux :

La fièvre est courante : elle est généralement une légère élévation de température entre 38 et 38,5 °, mais dans certains cas, la maladie s'accompagne de fièvres plus élevées. Détérioration de l'état général accompagnée de fatigue et d'enflure, ainsi que d'un déverrouillage matinal de toutes les articulations, en particulier celles des mains et des pieds.

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 certains cas, le début est brutal avec une inflammation polyarticulaire assez intense qui rend le patient alité en quelques jours. Cette PR aiguë semblable au RAA se différencie par :

- L'absence de manifestations cardiaques.
- Un taux sérique d'ASLO normal.
- La constance des arthrites.
- L'implication des articulations des doigts.

L'inflammation articulaire débutante peut parfois être si discrète qu'elle passe inaperçue, et certains patients sont pendant des mois diagnostiqués à tort avec de simples arthralgies. Pour éviter cette confusion, il est crucial de prêter une attention particulière à la douleur articulaire, qui est souvent maximale le matin, ainsi qu'à la restriction des mouvements, au gonflement articulaire et à l'élévation habituelle de la vitesse de sédimentation des globules rouges (VS). Parfois, l'apparition de la maladie peut être atypique, notamment en raison de la localisation des arthrites. La maladie peut commencer par une oligo-arthrite affectant les membres sans toucher les mains, une hydarthrose bilatérale des genoux, ou encore un enraidissement douloureux des épaules, etc. Il est encore plus difficile de poser un diagnostic dans les cas où l'inflammation rhumatoïde reste confinée pendant des semaines, voire des mois, à une seule articulation, comme les poignets ou les genoux. Cette situation peut conduire à la réalisation d'une biopsie synoviale pour écarter un diagnostic de tuberculose (Diarra R, 2007).

2. La phase d'état :

La polyarthrite rhumatoïde, après une phase initiale variable, évolue vers une phase stable marquée par des atteintes articulaires spécifiques. Elle est généralement bilatérale, symétrique et progresse lentement vers une déformation, une dégradation articulaire et une perte de fonction.

Il convient de noter que 30% des cas identifiés jusqu'à présent ne présenteront ni déformation articulaire, ni caractéristique radiographique. Il est fréquent que ces problèmes articulaires soient liés à des lésions tendineuses ou d'autres symptômes extra-articulaires. (Wilfried Gerhard, 2014).

2. 1. Manifestations articulaires :

Pendant cette phase d'État, les synovites chroniques se distinguent par des gonflements qui entraînent la dégradation et la déformation de l'articulation. La PR traverse des phases de poussées successives, déclenchées par des facteurs externes, et des phases de rémission partielle. Chaque apparition successive de la maladie provoque habituellement une détérioration des dommages articulaires préexistants et aussi, l'apparition de nouveaux sites affectés. Par conséquent, dans les cas les plus graves, la succession de poussées entraîne une augmentation de l'incapacité fonctionnelle.

La PR peut atteindre toutes les articulations du corps, mais certaines ne sont que très rarement touchées (rachis dorsal, lombaire), contrairement à celle des pieds et des mains...(Wilfried Gerhard, 2014) (Figure4).

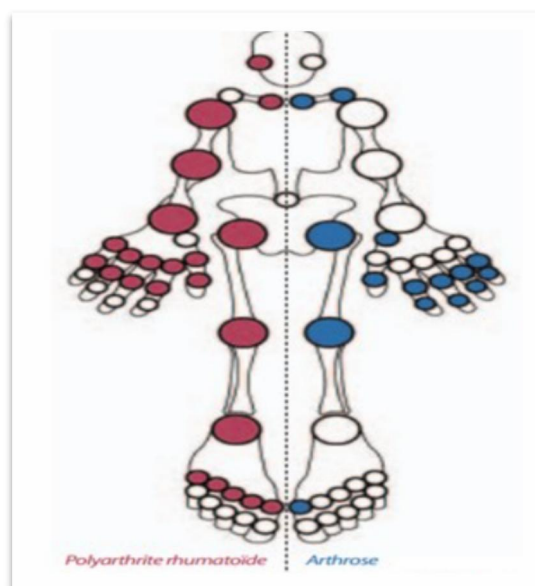


Figure 4:Topographie des lésions de la PR comparée à L'arthrose (Besset, et al.2004)

2.1.1. Atteinte des 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).

- **DEVIATION CUBITALE DES DOIGTS** « en coup de vent » (Figure) : Elle est caractérisée par une anomalie de déviation vers le bord cubital pour tous les doigts, à l'exception du pouce.

Elle affecte principalement la main dominante du patient et est provoquée par l'inflammation des articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) des doigts. On peut repérer cette anomalie

lors de ses premiers stades, quand la flexion des doigts se produit par un enroulement défectueux de l'index qui recouvre partiellement le majeur (Figure). Si cette dégradation est identifiée précocement, il est possible de fournir au patient un appareil auditif pour ralentir sa progression. . (Wilfried Gerhard, 2014).

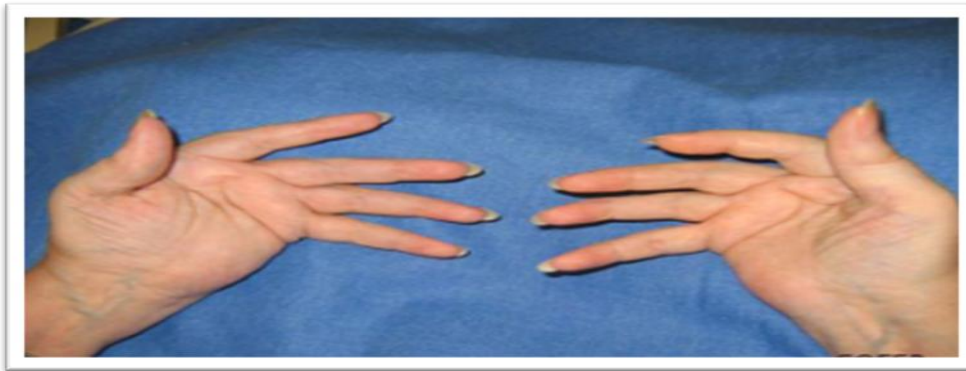


Figure 5 : Déformation de la main en "COUP DE VENT" cubital (Diapothèque du cofer 2011)



Figure 6: Trouble de rotation à l'enroulement des doigts (Diapothèque du cofer 2011)

- **DEFORMATION DITE EN MAILLET OU EN MARTEAU :** Chez 5 % des sujets atteints de PR, on retrouve une flexion continue de l'inter phalangienne distale. Elle n'implique pas d'importants troubles fonctionnels. . (Wilfried Gerhard, 2014).
- **DEFORMATION DITES EN COL DE CYGNE :** Altérant principalement l'index et le majeur, cette déformation est présente seulement dans 14 à 30 % des cas: elle est moins fréquente mais bien plus sévère. D'un point de vue fonctionnel, elle est la plus invalidante.

Le patient atteint perd progressivement sa faculté de préhension. Elle est induite par l'effet inverse de la précédente déviation, à savoir : une flexion de l'interphalangienne distale et hyper extension de la proximale.

- **DEFORMATION DITE EN BOUTONNIERE** : Les quatrième et cinquième doigt sont les principaux concernés. On la retrouve dans la plupart des cas de PR (de 36 à 60 %). Elle est induite par une hyper extension de l'inter phalangienne distale et d'une flexion de la proximale. . (Wilfried Gerhard, 2014).

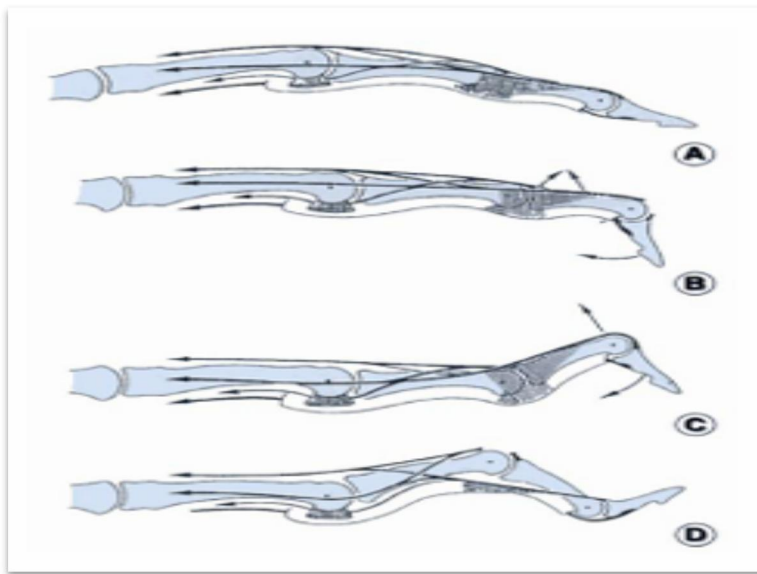


Figure 7: Mécanisme de déformation des doigts

A) BALANCE TENDINEUSE NORMALE ; B) DOIGT DIT « EN MAILLET » ; C): DOIGT DIT « EN COL DE CYGNE » ; D) DEFORMATION « EN BOUTONNIERE » (AFPRIC 2012)

- **Atteinte du pouce** : Près de 59 % des patients sont également atteints au pouce par une altération dite « du pouce en Z » et quelquefois celle du « pouce adductus ». Le caractère handicapant provoqué par ces deux altérations est conséquent car le patient voit sa faculté de préhension considérablement réduite. Le « pouce en Z » se développe graduellement pour devenir une hyper extension de l'interphalangienne et une flexion de la métacarpo-phalangienne (MCP) du pouce (Figure). En ce qui concerne le « pouce adductus », qui se

révèle être plus rare mais clairement invalidant, la déformation résulte d'un défaut d'extension et d'abduction du pouce (Figure 8). **(Wilfried Gerhard, 2014).**

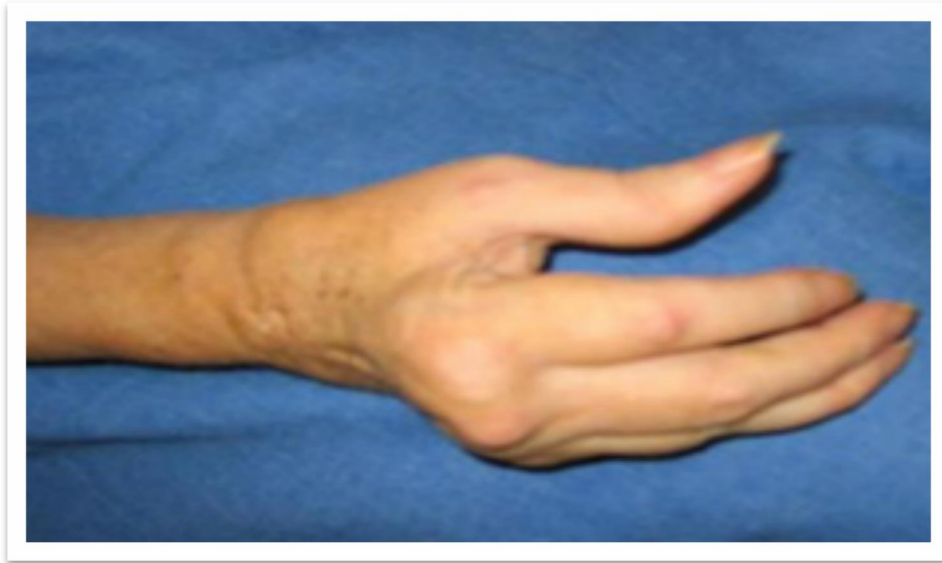


Figure 8:Atteinte du "POUCE EN Z" (Diapothèque du cofer 2011)



Figure 9:Atteinte dite du "POUCE ADDUCTUS" (Diapothèque du cofer 2011).

2.1.2 : Atteinte des 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 Oligo arthrite 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**).

2.1.3. Atteinte des épaules : La spécificité de l'épaule rhumatoïde tient à la complexité de confirmer cliniquement son aspect inflammatoire. Effectivement, les douleurs à l'épaule sont fréquemment mal classées et peuvent présenter un aspect nocturne lorsqu'elles sont d'origine entièrement dégénérative. Par contre, l'enflure articulaire est rarement perceptible lors de l'examen, sauf dans les cas d'une arthrite sévère qui pourrait être accompagnée d'une bursite en présence d'une rupture isolée localisée dans une métaplasie synoviale. De surcroît, les patients ne signalent pas toujours de leur propre initiative les problèmes liés à une affection de l'épaule. La déficience fonctionnelle associée à une affection de l'épaule rhumatoïde découle de manière complexe de la douleur, de la diminution de la force musculaire et de la limitation du mouvement articulaire. (**Thomas et al.,2006**). (**Figure 10**)



Figure 10: Epaule atteinte la PR (**Thomas et al.,2006**).

2.1.4. Atteinte du rachis cervical : Dans près de 25% des situations, c'est le rachis cervical, qui contient beaucoup de synoviale, qui est touché.

L'anomalie la plus typique est une diastasis atloïdo-axoïdienne accompagnée d'une rigidité cervicale, ce qui justifie la nécessité de réaliser des radiographies dynamiques. Notamment, une image du rachis cervical en flexion est particulièrement importante à cause de la nature fonctionnelle du diastasis (ce dernier étant considéré comme une pathologie lorsqu'il dépasse ou égale à 4 mm). L'utilisation de l'incidence de face bouche ouverte pour l'examen de l'odontoïde et des articulations C1-C2 est justifiée. Les complications additionnelles incluent les subluxations de type latéral et/ou rotatoire. Une compression de la moelle épinière peut être causée par une atteinte cervicale haute. (Diarra R, 2007; Ryckewaert A, 1987; Lucien et al., 2000). (Figure 11)



Figure 11: Rachis cervical au cours de la polyarthrite rhumatoïde (Diarra R, 2007; Ryckewaert A, 1987; Lucien et al., 2000).

2.1.5. Atteinte des genoux : Plus de 50% des patients présentent un compromettre au niveau des genoux caractérisé par des accumulations de liquide articulaire, des risques potentiels de désaxation et de luxation de la rotule.

Le kyste de Baker, qui peut présenter différentes tailles, est une caractéristique du genou touché par la polyarthrite. Sa taille peut provoquer une déformation mécanique pendant la flexion.

Sa complication majeure est le risque de rupture, bien que ce soit généralement sans conséquence grave. Ses manifestations symptomatiques sont identiques à celles d'une phlébite de la jambe, elles doivent donc être considérées lors du diagnostic différentiel. (Wilfried Gerhard, 2014).

2.1.6. Atteinte des pieds : Dans le cas des polyarthrites rhumatoïdes naissantes, l'avant-pied est fréquemment la première zone touchée (35 à 67 % des patients), bien qu'elle puisse souvent ne pas présenter de symptômes. Il convient de surveiller les érosions marginales débutantes sur le bord médial des têtes métatarsiennes, toutefois, principalement sur le contour latéral de la tête du cinquième métatarsien, Les IPP sont peu touchés, à l'exception de l'articulation interphalangienne du gros orteil. L'aggravation des érosions et du rétrécissement articulaire se stabilise après deux ans de progression, ce qui justifie le fait que, au-delà de cette période, la surveillance par radiographie des patients pourrait être moins informative qu'en personne. Les déformations comprennent une dorsiflexion et un coup de vent latéral des orteils, qui nécessitent fréquemment une arthrodèse du premier rayon et une résection des têtes métatarsiennes ou des bases phalangiennes. (Fig. 12) (cotten A., 2005).



Figure 12: l'atteinte de l'avant pied (cotten A., 2005).

La chondrolyse est principalement ce qui se produit lors de l'atteinte de l'arrière-pied. La bursite rétro calcanéenne est courante, parfois liée à une légère érosion calcanéenne adjacente. Cependant, les érosions sur la surface inférieure du calcaneus sont considérablement moins fréquentes et moins marquées que dans les spondylarthropathies séronégatives. L'évolution

peut conduire à une ankylose du tendon ou un affaissement de l'arrière-pied suite à la rupture du tendon du muscle tibial postérieur. (fig 13) (cottenA., 2005).

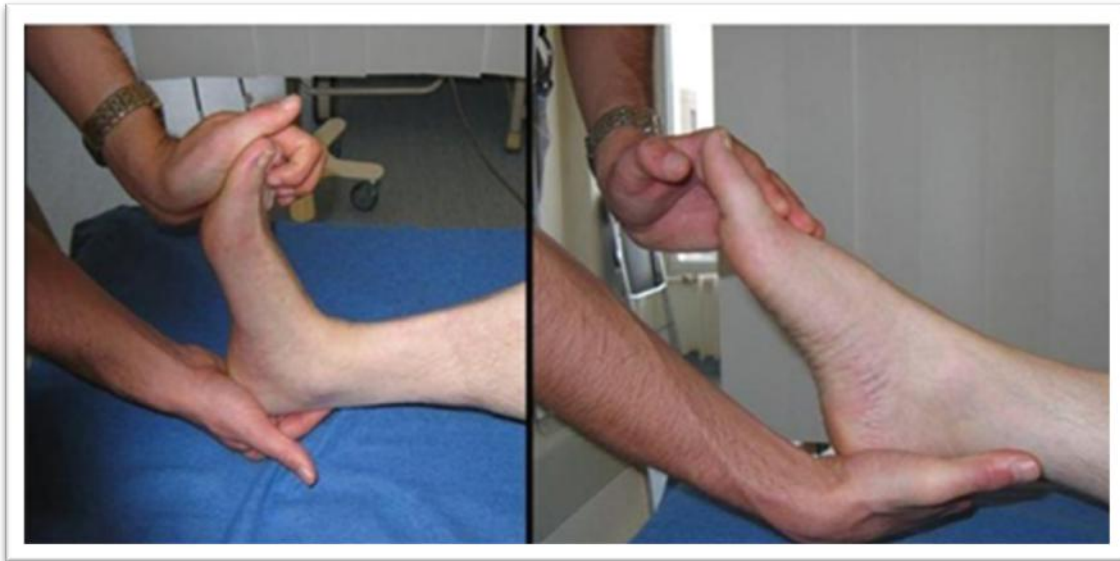


Figure 13: L'attente de l'arrière pied (cotten A., 2005).

2.1.7. Autres atteintes moins fréquentes :

- **Les coudes** : L'articulation du coude est impactée dans 50% des cas, mais l'atteinte se résume à une perte d'amplitude d'extension du bras, devenant douloureuse dans les cas les plus sévères. (Wilfried Gerhard, 2014).
- **Les hanches** : L'atteinte coxo-fémorale est plutôt rare, ne représentant que 15% des cas et se manifestant rarement à un stade précoce. Identifiée aux phases avancées de la PR, elle requiert habituellement une opération chirurgicale. (Wilfried Gerhard, 2014).
- **Les chevilles** : Les douleurs articulaires à la cheville causent un inconfort lors des flexions dorsales et plantaires, ainsi que pendant la marche. On ne constate ces atteintes que dans moins de 7% des situations. Les douleurs articulaires ressenties sont généralement plus liées aux arthralgies du pied. (Wilfried Gerhard, 2014).

2.2. Manifestations extra-articulaires :

Les symptômes extra-articulaires confirment le caractère systémique de la PR. Ces derniers se révèlent être changeants et irréguliers (Tableau I). Ces symptômes proviennent généralement de la forme érosive de la PR, qui est bien établie et très dynamique. Il est à

souligner que les femmes semblent moins affectées par ce profil clinique que les hommes. (Wilfried Gerhard, 2014).

Tableau 4: Liste des principales manifestations extra-articulaires de la PR (Hayem, 2012).

Signes généraux : Fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement	Cœur et vaisseaux : Péricardite 2 à 10% Lésions valvulaires spécifiques 2 à 4% Bloc auriculo-ventriculaire (rare) Vascularite
Tendons : Ténosynovites très fréquentes	Système nerveux : Neuropathie par compression juxta-articulaire o cervicale Névrites ischémiques (vascularite) Névrite sensitives distales Compression médullaire cervicale
Muscle : Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire Amyotrophie secondaire à une névrite Myosite Myopathie d'origine médicamenteuse	Œil : Syndrome de gougerot-sjogren secondaire 25% Sclérite 2 à 5% Episclérite 2 à 5%
Nodules rhumatoïdes sous-cutanés : 10 à 20%	Adénopathie : 20 à 30%
Syndrome de Gougerot-Sjögren 25%	Splénomégalie : 6 à 7% Leuco neutropénie + ulcères de jambe = syndrome de Felly
Poumons et plèvre : Pleurésie 2 à 4% Dilatation des bronches 10 à 20% Fibrose interstitielle diffuse 1 à 5% Nodules rhumatoïdes pulmonaires 1% Bronchiolite Syndrome de caplan-colinet	Système hématopoïétique : Anémie quasi constante Hyperplaquettose
	Amylose : Rénale de type AA 5%

Les causes de mortalité de la PR peuvent être attribuées par quelques-unes des atteintes extra-articulaires mettant significativement en jeu le pronostic vital du patient. C'est le cas entre autres de la péricardite ou de la fibrose pulmonaire. (Wilfried Gerhard, 2014).

2.2.1. Nodules Rhumatoïdes (NR) : Les nodules rhumatoïdes constituent l'une des manifestations extra-articulaires les plus courantes et se retrouvent chez 10 à 30% des patients touchés par la PR. Ils se forment de manière spontanée ou en réponse à des microtraumatismes, et dans les cas de PR anciens. On observe essentiellement les NR sur les

sites périarticulaires et les zones soumises à la pression : les avant-bras, les coudes et le tendon d'Achille. Il s'agit de petites protubérances dures qui ne causent généralement pas de douleur et ne nécessitent pas de soin spécifique. **(Wilfried Gerhard, 2014).**

2.2.2. Vascularite rhumatoïde : Bien qu'elle soit peu fréquente, une vascularité peut être constatée lors de la polyarthrite rhumatoïde (PR). C'est essentiellement une vascularité affectant les petits vaisseaux. Bien que l'implication de l'aorte soit rare, elle n'est pas inhabituelle et a été observée dans 5% des cas d'une analyse post-mortem de sujets atteints de PR. La portée de l'affection peut s'étendre au-delà de l'aorte : elle peut également affecter les artères pulmonaires et coronaires. **(Bruneval, 1999).**

2.2.3. Une atteinte pulmonaire :

2.2.3.1. Infection pleuropulmonaire : Dans 1% des situations, la pleurésie exsudative est généralement unilatérale. L'épanchement n'est généralement pas très copieux, se signalant par une douleur thoracique latérale inférieure, une toux et un essoufflement.

L'épanchement présente une couleur jaune pâle, riche en facteur de coagulation et faible en glucose.

La densité cellulaire peut varier, généralement entre 1000 et 5000 cellules par mm³ (polynucléaires et lymphocytes). Elle se rétablit généralement en moins de trois mois. De manière spontanée ou à la suite d'un traitement par corticoïdes. **(Mazieres et al., 1999).**

2.2.4. Une atteinte cardiaque : La polyarthrite rhumatoïde (PR) est de plus en plus associée à des complications cardiovasculaires, une relation qui semble être proportionnelle à la gravité de la maladie. Elle est essentiellement dominée par les cardiopathies ischémiques dues à l'athérosclérose, tandis que les lésions cardiaques spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde passent souvent inaperçues et ne sont détectées que par échographie ou autopsie. La péricardite constitue la complication cardiaque la plus courante. Elle présente rarement une expression clinique et ne se complique exceptionnellement avec une tamponnade **(Azouz D et al., 2008).**

2.2.5. Une atteinte de l'œil : Près de 25% des patients développeront des symptômes oculaires tels qu'un syndrome de l'œil sec, une épisclérite, une sclérite, une kératite et plus rarement une

uvéïte, une vascularite rétinienne, une myosite ou des manifestations oculaires liées aux traitements administrés pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) (Ait Ali k et al., 2018).

2.2.6. Manifestation Hématologiques : L'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquente, syndrome de Felty, splénomégalie isolée, leuco-neutropénie ... (Pillon et Michaels., 2013).

2.3. 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). (Figure 14)



Figure 14: Teno synovite importante des extenseurs (Sany,2003)

IV. Aspecte étiologique de la PR :

1. Facteur génétique :

Les facteurs génétiques sont reconnus comme des éléments déterminants, notamment en raison de la présence de cas au sein de certaines familles. Ils relèvent en réalité d'une prédisposition génétique : leur présence augmente le risque de développer la maladie, sans toutefois en constituer la cause directe. On estime que les facteurs génétiques contribuent à environ 60 % dans le déclenchement de la maladie (**MacGregor A. J et al., 2000**).

La source génétique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été établie grâce à des recherches visant à déterminer le taux de concordance de cette maladie parmi les jumeaux (le ratio de jumeaux affectés). Selon ces diverses recherches, le taux serait situé entre 3 et 10% chez les jumeaux dizygotes, tandis qu'il serait de 12 à 30% chez les jumeaux monozygotes (**Aho et al., 1986**).

Ceci démontre une réelle héritabilité comprise entre 40% et 60% (**Silman ; MacGregor et al., 1993**). D'autres études mettent également en avant un taux de concordance plus faible quand celles-ci s'intéressent à des formes de polyarthrite rhumatoïde moins sévère. L'hypothèse la plus souvent soutenue est celle de l'existence de facteurs génétiques intervenant dans le déterminisme de la PR, et ayant un impact non seulement sur la susceptibilité, mais également sur la sévérité de la pathologie (**Silman., 1997**).

Plus de 30 facteurs génétiques sont impliqués dans la causalité de la maladie. Le plus connu, à ce jour, est le gène codant pour le complexe HLA (HumanLeukocyteAntigen).

Les molécules HLA sont impliquées dans l'apprêtement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Ce système également appelé Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) joue un rôle primordial dans l'identification par le système immunitaire et permet ainsi la reconnaissance du « soi » et du « non-soi ». Il est la carte d'identité immunogénétique des individus. Chaque individu est caractérisé par un code ou un haplotype HLA spécifique. Celui-ci est composé de plusieurs gènes ou locus HLA de classe I, II ou III (diversité génomique) et pour chaque locus, il existe différents allèles (polymorphisme allélique).

Ces différences génétiques se traduisent en pathologie par des inégalités de susceptibilité à de nombreuses maladies. Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, le peptide antigénique est présenté au lymphocyte via une Cellule Présentatrice d'Antigène (CPA). Ces cellules sont, dans la plupart des cas, des macrophages ou des cellules dendritiques sur lesquelles se trouvent des molécules de HLA de classe II.

Les molécules HLA-II codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi « épitope partagé », pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T (Kurkó T. J et al., 2013).

Après la formation du complexe HLA-Antigène, les CPA se lieront aux lymphocytes T pour déclencher une réaction immunitaire. L'activation des lymphocytes T est la source du processus physiopathologique de la polyarthrite rhumatoïde (PR), en raison de l'intensification de la réaction inflammatoire par d'autres types de cellules.

❖ Le système HLA dans la polyarthrite rhumatoïde :

Entre un tiers et la moitié des cas de PR seraient attribuables à l'action des gènes codant pour le complexe HLA. (Deighton, Wentzel et Cavanagh 1992)

Chaque individu présente sur le chromosome 6, les deux gènes HLA-DR qui sont le principal facteur génétique de susceptibilité. Ces derniers comptent environ 200 allèles et 7 d'entre eux sont des allèles de susceptibilité. Le gène HLA-DRB1 reste le plus connu et représenterait 30 % du risque génétique à développer une PR. Ces 7 variations sont les suivantes :

- HLA-DRB1*0401, *0404, *0405, *0408 ces derniers sont tous porteurs de la spécificité sérologique HLA-DR4.
- DRB1*0101, *0102 associés à la spécificité sérologique HLADR1.
- DRB1*1001 pour la spécificité sérologique HLA-DR10. L'allèle HLA DRB1*04 est retrouvé dans la majorité des PR agressives, avec des érosions ostéoarticulaires précoces et sévères (Weyand et al., 1995).

❖ AUTRES FACTEURS GENETIQUES :

En dehors des gènes du système HLA, la prédisposition peut être également due à d'autres gènes :

Les gènes PTPN22 codant la tyrosine kinase (TK) ont également été mis en cause dans de récentes études. La TK contribue en effet à l'activation des lymphocytes T et ses gènes seraient, après ceux du système HLA, le second facteur génétique. On note une corrélation entre la survenue de la PR avec anticorps anti-CCP (**Kallberg, et al. 2007**), et certains des allèles du PTPN22. En plus d'un rôle dans l'apparition de la pathologie, ce dernier aurait un impact sur sa gravité et son développement (**Lie, et al. 2007**).

Une méta-analyse de 2012 sur 32 articles rapporte que le polymorphisme du STAT-4 et plus précisément de son allèle T est associé à la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Tong, et al. 2013**). Ce facteur joue un rôle dans les réponses lymphocytaires à l'interleukine 12 et également dans leur différenciation (**Hamad, et al. 2011**).

Un polymorphisme du gène TRAF1 (récepteur du TNF (TumorNecrosis Factor)) - C5 (Protéine du complément), se situant sur le chromosome 9, jouerait un rôle important dans l'apparition des formes aggravées de la PR avec anti-CPP (peptide cyclique citrulliné) (**PlengeSeielstad et Padyukov., 2007**).

2. Facteurs hormonaux :

Les statistiques épidémiologiques indiquent que la polyarthrite rhumatoïde est de deux à cinq fois plus commune chez les femmes que chez les hommes (**Cross et al., 2014**). Cela sous-entend une participation hormonale dans l'initiation de la maladie. Par ailleurs, la grossesse a un impact protecteur tant sur l'apparition que sur l'activité de la PR. Effectivement, pendant la grossesse, les niveaux circulants d'hormones stéroïdiennes placentaires (comme les œstrogènes, la progestérone et le cortisol) pourraient inhiber directement ou indirectement l'inflammation synoviale en freinant le système immunitaire de la mère et en suscitant une tolérance immunitaire (**Hughes and Choubey, 2014**). Peu après l'accouchement, le danger de PR chez la mère augmente pendant les trois premiers mois puis diminue au cours des neuf mois suivants. Il est également à souligner que la PR apparaît généralement après la ménopause et qu'une ménopause précoce accroît le risque de développer cette maladie. Toutefois, jusqu'à présent, aucune recherche pertinente n'a réussi à établir un lien notable entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux oraux ou d'une thérapie de remplacement

hormonal et l'apparition d'une PR. (Alpizar-Rodríguez et al., 2016). Les résultats concernant les rôles de protection ou de risque dans la polyarthrite rhumatoïde des hormones demeurent sujettes à débat car elles sont largement déterminées par chaque étape de la vie d'une femme et les phases de la maladie.

3. Facteurs environnementaux :

Les variations de la maladie en fonction de la localisation géographique suggèrent l'influence de l'environnement. Divers éléments sont incriminés, néanmoins, seules l'étude du tabac et celle de certains agents infectieux spécifiques ont fait l'objet d'analyses rigoureuses (Oliver et Silman 2006).

3.1. TABAGISME :

Une étude de la littérature scientifique en 2010 conclut que le risque de développer une PR est nettement plus élevé chez les fumeurs actuels et anciens comparé aux non-fumeurs (Sugiyama, et al. 2010).

Naturellement, cette incidence varie en fonction du nombre de cigarettes consommées quotidiennement et de la longévité du tabagisme. Toutefois, aucun point précis à partir duquel le risque devient quantifiable n'a été déterminé jusqu'à maintenant. Il reste cependant indiscutable que le risque de contracter la maladie est considérablement plus élevé chez les fumeurs ou ex-fumeurs, et ce même près de 20 ans après l'arrêt. (Stolt, et al. 2003) (Costenbader, et al. 2006).

De plus, des recherches indiquent que le tabac pourrait avoir un impact sur les allèles HLA DBR1 et modifierait certaines réactions du système immunitaire. Par conséquent, les fumeurs qui portent ces allèles auraient un risque accru de développer une PR, en particulier par la production d'anticorps anti-peptidiques cycliques (Anti-CPP) et de facteurs rhumatoïdes (FR)(Bang, et al. 2010).

3.2. Les infections :

De nombreuses recherches ont souligné une association entre les infections virales ou bactériennes et l'apparition de la PR : Les agents responsables principaux incluent le virus

d'Epstein-Barr, les infections bactériennes à *E. coli* et les infections à mycobactéries (Toussiro, Roudier, 2007).

Les agents pathogènes peuvent déclencher une réponse immunitaire innée via l'activation des récepteurs de type Toll (TLR). Le récepteur TLR4 est stimulé par les éléments lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne, tandis que TLR9 entre en interaction avec les oligonucléotides CpG qui se trouvent dans l'ADN bactérien. Ces produits bactériens pourraient susciter une réponse inflammatoire responsable de la PR et aussi perpétuer une activation de l'immunité innée, entraînant une libération en chaîne de multiples cytokines (l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α) qui entretiennent le syndrome inflammatoire (PICARD, 2018).

4. Les facteurs immunologiques :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection auto-immune, ce qui signifie que le système immunitaire joue un rôle majeur dans la physiopathologie de cette maladie. Elle évolue sur un terrain immunitaire dont la réactivité est exacerbée. L'apparition de la pathologie peut être liée à divers éléments immunologiques (Hill J. A et al., 2003).

On observe une surexpression des antigènes HLA de classe II, ce qui entraîne une prolifération des lymphocytes T auto-réactifs (Martens P. B et al., 1997). En outre, la formation de complexes immunitaires qui produisent des cytokines pro-inflammatoires a un rôle à jouer dans l'immunité humorale (Mathsson L et al. 2006; Coulie P. G et al., 1985).

On note également une irrégularité dans la solubilisation des complexes immunitaires. Effectivement, les facteurs rhumatoïdes améliorent leur précipitation (Balestrieri G et al., 1984).

Les facteurs rhumatoïdes sont généralement des immunoglobulines (Ig) de type IgM qui s'opposent à une IgG. Ils ne sont pas constamment présents sur le plan sérologique. Près de 20 % des patients souffrent d'une PR dite « séronégative » (Coulie P. G., 1985). On détecte également des anticorps ciblant les peptides citrullinés, également connus sous le nom d'anti-CCP (Hill J. A et al., 2003).

5. Facteurs psychologiques :

Il semble que les aspects psychologiques dans la PR influencent l'évolution de la maladie, sans pour autant représenter un risque direct pour son apparition. Les patients atteints de PR présentent une plus grande prévalence de dépression, variant entre 14 et 48% selon les recherches. Cette condition est liée à une amplification de la sensation douloureuse, du stress et de l'épuisement, entraînant une dégradation de leur qualité de vie. On sait également que la PR peut accroître l'anxiété chez les patients **(Matcham et al., 2013 ; Sturgeon, Finan and Zautra, 2016)**.

V. La Physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) englobe les processus biologiques et immunologiques à l'origine de l'apparition, de la progression et des manifestations cliniques de cette maladie auto-immune systémique. La PR, marquée par une synovite persistante, provoque des dommages articulaires dévastateurs et des complications en dehors des articulations qui touchent différents organes **(McInnes & Schett, 2011)**. Il est essentiel de comprendre ces processus pour détecter les éléments à risque, établir un diagnostic en amont et développer des plans de traitement sur mesure.

La PR est marquée par une dysrégulation immunitaire qui entraîne la production d'auto-anticorps, comme le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP), générant ainsi une réaction inflammatoire anormale **(Smolen, Aletaha et McInnes, 2016)**. Cette réaction implique l'activation des lymphocytes T et B, de même que la libération de cytokines pro-inflammatoires, en particulier le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-1 (IL-1). Ces cytokines intensifient la synovite et facilitent la dégradation du cartilage et de l'os.

De plus, la PR ne concerne pas uniquement les articulations : des symptômes systématiques comme les nodules rhumatoïdes, la vascularite ou les lésions pulmonaires soulignent son aspect multi-organe **(McInnes & Schett, 2011)**. Ces mécanismes sont affectés par des éléments génétiques, tels que les allèles HLA-DR4, ainsi que par des facteurs environnementaux comme le tabagisme ou les maladies infectieuses **(Smolen, Aletaha et McInnes, 2016) (Figure 15)**.

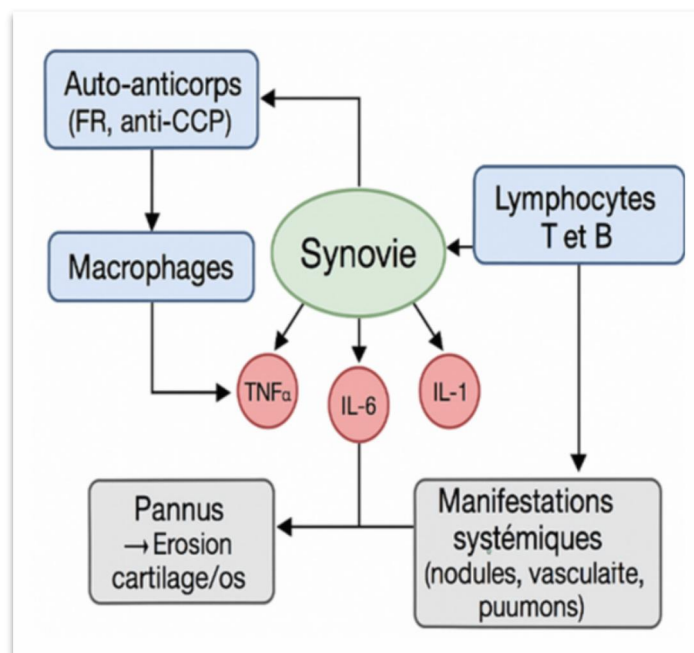


Figure 15: Processus physiopathologique de la polyarthrite rhumatoïde (McInnes et Schett 2011).

Dans le cadre de l'Est algérien, l'analyse de la physiopathologie de la PR est spécialement appropriée pour élucider les fluctuations de prévalence et d'intensité constatées. La région, marquée par des conditions socio-économiques particulières et des expositions environnementales, pourrait comporter des éléments qui exacerbent la situation. Par exemple, la consommation de tabac, un facteur de risque reconnu pour la PR, pourrait intensifier la production d'anti-CCP et la synovite (Klareskog et al., 2006). D'un point de vue génétique, des recherches indiquent que certaines populations du Maghreb présentent des polymorphismes HLA spécifiques, notamment l'allèle HLA-DRB1*04, qui est associé à une susceptibilité accrue à la PR. Cette association a été démontrée chez des patients tunisiens, suggérant une prédisposition génétique similaire dans d'autres populations nord-africaines, y compris dans l'Est algérien (Ben Hamad et al., 2012). Ces suppositions mettent en évidence la nécessité d'une étude épidémiologique spécifique pour déceler les facteurs locaux de la maladie.

Le diagnostic et le traitement sont aussi orientés par la compréhension des processus physiopathologiques. Les biomarqueurs, comme les anti-CCP, sont essentiels pour le diagnostic précoce de la PR, ce qui permet une prise en charge avant l'apparition de

dommages irréparables (Aletaha et al., 2010). Les traitements ciblés, tels que les bloqueurs de TNF- α , se basent sur ces connaissances pour réduire l'inflammation (Smolen, Aletaha et McInnes, 2016).

5.1. Mécanismes immunologiques de base dans la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une dysrégulation complexe du système immunitaire, impliquant :

- Des interactions dynamiques entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif.
- La production d'auto-anticorps.
- Une inflammation chronique.

Ces processus immunologiques sont à l'origine de la synovite, des lésions articulaires, et des manifestations extra-articulaires, constituant le socle pathogénique de la maladie (Smolen et al., 2016). Les principes immunologiques fondamentaux du PR:

- Le rôle des auto-anticorps.
- L'activation des lymphocytes.
- La dysrégulation des cytokines.
- Les interactions immunitaires.
- L'influence des facteurs génétiques et environnementaux, avec une attention particulière à leur pertinence pour l'étude épidémiologique dans l'Est algérien.

5.1.1. Rôle des auto-anticorps dans l'initiation de la réponse immunitaire

Les auto-anticorps, en particulier le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP), sont essentiels dans l'initiation de la PR.

Le FR, une immunoglobuline majoritairement IgM qui cible la zone Fc des IgG, génère des complexes immunitaires se déposant dans la membrane synoviale. Cela entraîne l'activation du système du complément et l'attraction de macrophages et neutrophiles (Firestein, 2003). Ce mécanisme déclenche une inflammation locale, caractérisée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Les anti-CCP, particulièrement propres à la PR, s'attaquent aux protéines altérées par la citrullination, un processus enzymatique dirigé par la peptidylargininedéiminase, fréquemment amplifié par le tabagisme ou les infections (Klareskog et al., 2006). Les anti-

CCP, détectables jusqu'à dix ans avant l'apparition des symptômes cliniques, signalent la phase préclinique de la PR et sont liés à une évolution plus grave, en particulier en ce qui concerne les érosions osseuses (**Rantapää-Dahlqvist et al., 2003**).

Dans l'est de l'Algérie, où la consommation de tabac est courante, une augmentation de la production d'anti-CCP pourrait être liée à un taux élevé de PR. Par conséquent, les auto-anticorps déclenchent une réaction inflammatoire en chaîne, stimulant les cellules immunitaires et préparant ainsi le terrain pour des dommages articulaires. (**Figure 16**)

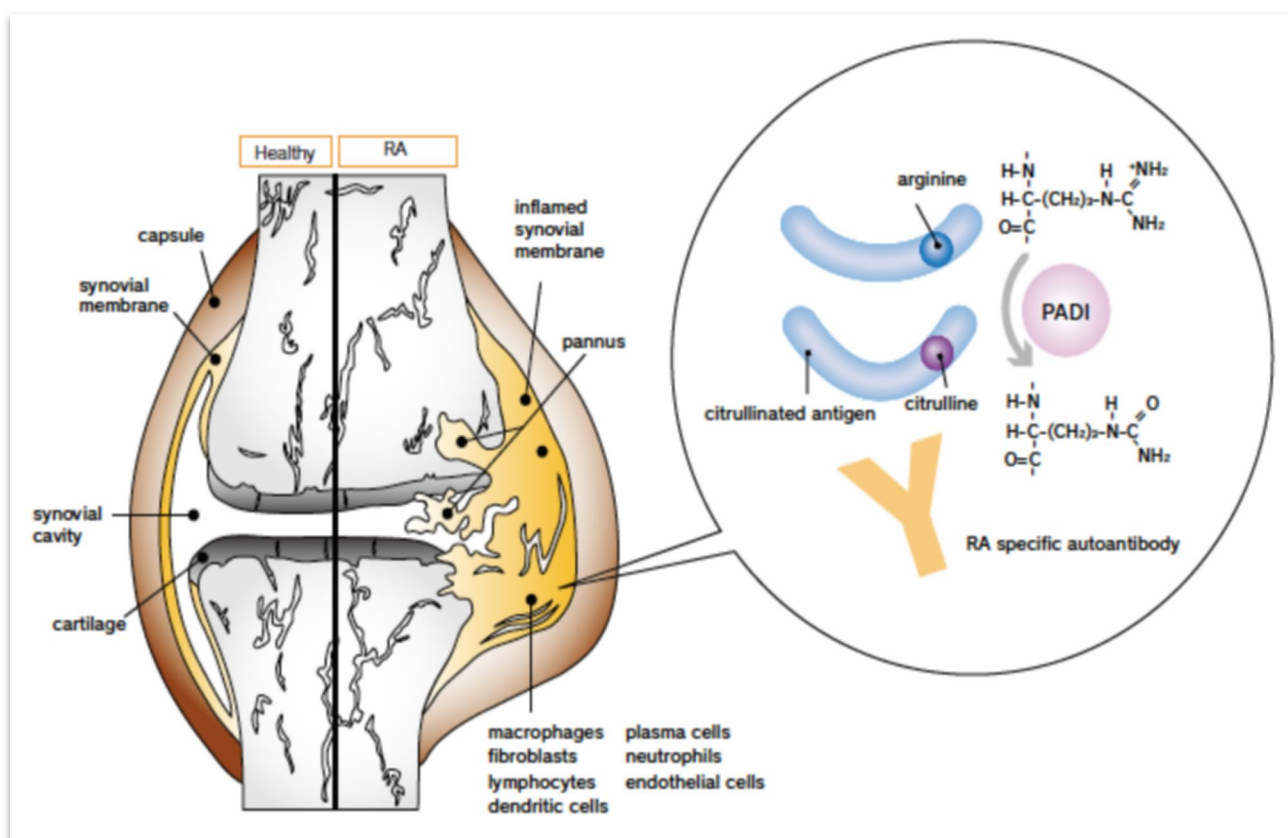


Figure 16: Processus de citrullination et rôle des anticorps anti-CCP dans la polyarthrite rhumatoïde (**Adapté de Vossenaar, 2004**)

5.1.2. Activation des lymphocytes T et B et dysrégulation des cytokines

L'activation des lymphocytes T et B, associée à une dérégulation des cytokines pro-inflammatoires, représente un élément crucial dans la majoration de la réponse immunitaire liée à la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces mécanismes, qui font appel à une interaction complexe entre les cellules du système immunitaire et les médiateurs solubles, entraînent une inflammation persistante, la synovite et l'éradication des articulations (**Smolen et al., 2016**).

Cette partie examine minutieusement l'activation des lymphocytes T, la génération d'auto-anticorps par les lymphocytes B et le rôle des cytokines, en tenant compte des conséquences pour l'Est algérien.

❖ Activation des lymphocytes T et leur rôle dans la PR

Les sous-types Th1 et Th17 des lymphocytes T, notamment les CD4+, ont un rôle crucial dans la pathogenèse de la PR en déclenchant et renforçant la réaction immunitaire. Ces cellules identifient les antigènes citrullinés, exposés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), telles que les cellules dendritiques, à travers le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, en particulier les allèles HLA-DR4 (**Gregersen et al., 1987**). Lorsque stimulés, les lymphocytes Th1 libèrent de l'interféron- γ (IFN- γ), qui active les macrophages et intensifie l'inflammation locale, tandis que les Th17 sécrètent l'interleukine-17 (IL-17), facilitant l'afflux des neutrophiles et la dégradation osseuse (**McInnes & Schett, 2007**). On note une activation particulièrement prononcée dans la partie orientale de l'Algérie, où des éléments tels que le tabagisme, qui intensifie la citrullination, pourraient amplifier la présentation des antigènes (**Klareskog et al., 2006**). De ce fait, les lymphocytes T coordonnent une réaction inflammatoire qui prépare l'activation d'autres cellules du système immunitaire.

❖ Activation des lymphocytes B et production d'auto-anticorps

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les lymphocytes B jouent un rôle crucial grâce à leur faculté de produire des auto-anticorps, comme le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP). Sous l'influence des lymphocytes T CD4+ grâce aux interactions CD40-CD40L et à la libération de cytokines telles que l'interleukine-21 (IL-21), les lymphocytes B se transforment en plasmocytes. Ces derniers génèrent des auto-anticorps qui constituent des complexes immunitaires (**Firestein, 2003**). Le FR, qui s'attaque aux IgG, stimule le complément et mobilise les macrophages, alors que les anti-CCP, dédiés à la PR, visent les protéines citrullinées, intensifiant l'inflammation synoviale (**Rantapää-Dahlqvist et al., 2003**). Cette production est particulièrement pertinente pour l'est algérien, où la prévalence du tabagisme pourrait intensifier la citrullination, facilitant ainsi le développement d'anti-CCP. Ainsi, les lymphocytes B jouent un rôle dans le déclenchement et la persistance de l'inflammation, faisant le lien entre les réponses innées et adaptatives.

❖ Dysrégulation des cytokines pro-inflammatoires

L'inflammation chronique de la PR est principalement due à la désorganisation des cytokines pro-inflammatoires, y compris le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-1 (IL-1) et l'interleukine-17 (IL-17). Le TNF- α , sécrété essentiellement par les macrophages activés par les lymphocytes T, stimule les synoviocytes et les CPA, entraînant une augmentation de la production de chimiokines et de métalloprotéinases matricielles (MMP), ce qui exacerbe la synovite (**McInnes & Schett, 2007**). L'IL-6, sécrétée par les macrophages et les synoviocytes, encourage la transformation des lymphocytes B en plasmocytes et accentue la synthèse des protéines de phase aiguë, participant ainsi à l'inflammation systémique (**Smolen et al., 2016**).

L'IL-1, qui attire les neutrophiles et stimule les ostéoclastes, est en contraste avec l'IL-17, produite par les Th17, qui opère en collaboration avec le TNF- α pour rassembler des cellules inflammatoires et encourager la dégradation osseuse (**Miossec & Kolls, 2012**). Cette étude examine les mécanismes par lesquels la pollution atmosphérique peut influencer le développement et l'aggravation de la PR, notamment via le stress oxydatif et l'activation des voies inflammatoires (**Sigaux et al., 2018**). Cette perturbation engendre un cycle néfaste, perpétuant l'inflammation et favorisant les dommages articulaires examinés dans les sections suivantes. (**Figure 17**)

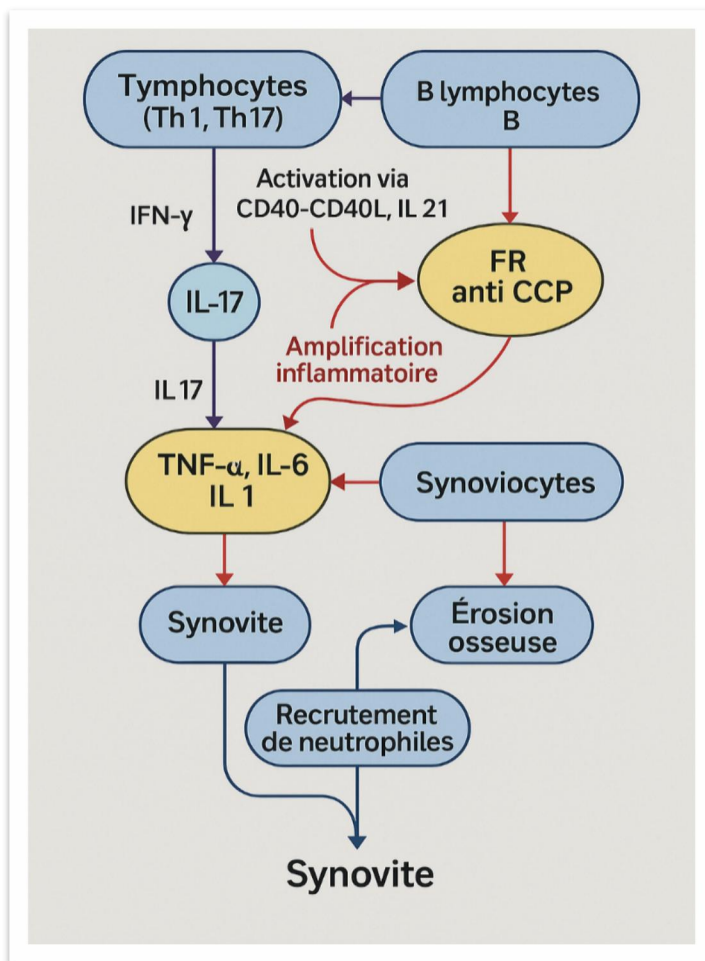


Figure 17: Activation immunitaire et inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde (Miossec&Kolls, 2012)

5.1.3. Interaction entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif

La polyarthrite rhumatoïde (PR) découle d'une interaction vive entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif, établissant un cycle amplificateur qui nourrit l'inflammation persistante et la dégradation articulaire. L'interaction entre les cellules immunitaires, les cytokines et des effecteurs non immunitaires tels que les synoviocytes est cruciale pour la pathogenèse de la PR (McInnes & Schett, 2011). Cette sous-section examine minutieusement le rôle prépondérant du système inné dans l'inflammation et son interaction avec le système adaptatif, en tenant compte des répercussions pour l'Est algérien.

❖ Le rôle du système immunitaire inné dans le déclenchement de l'inflammation

Dans l'arthrite rhumatoïde, le système immunitaire inné est essentiel pour déclencher l'inflammation en repérant les indices de menace. Les macrophages, les cellules dendritiques

et les neutrophiles détectent les complexes immunitaires créés par le facteur rhumatoïde (FR) ou les anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP) grâce à des récepteurs situés à leur surface, tels que les récepteurs de type Toll (TLR) et les récepteurs Fc (**Firestein, 2003**). Ces cellules détectent aussi les motifs moléculaires liés aux pathogènes (PAMP), provenant d'infections possibles, et aux dommages (DAMP), émis par les tissus affectés (**McInnes & Schett, 2011**). Les macrophages, en réaction, libèrent des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6), alors que les cellules dendritiques exposent les antigènes citrulinés aux lymphocytes T, déclenchant ainsi la réponse adaptative (**Bartok & Firestein, 2010**). Dans la région orientale de l'Algérie, des infections locales telles que les parodontites à *Porphyromonas gingivalis* pourraient renforcer cette activation innée en majorant les PAMP (**Wegner et al., 2010**). Donc, le système inné joue un rôle de déclencheur précoce, amorçant l'augmentation de la réponse inflammatoire.

❖ Interaction avec le système immunitaire adaptatif et amplification de la réponse

La réponse inflammatoire dans la PR est intensifiée par l'interaction bilatérale entre les systèmes inné et adaptatif. Les lymphocytes T CD4⁺ (Th1, Th17), qui sont activés par les cellules dendritiques lors de la présentation d'antigènes citrulinés, libèrent des cytokines telles que l'IL-17 et l'IFN- γ . Ces cytokines incitent les macrophages à sécréter plus de TNF- α et IL-6 (**Smolen et al., 2016**). Les lymphocytes B, stimulés par les lymphocytes T grâce à CD40-CD40L, génèrent des auto-anticorps (FR, anti-CCP), amplifiant la création de complexes immunitaires repérés par le système inné (**Rantapää-Dahlqvist et al., 2003**). Les synoviocytes de type fibroblaste (FLS) se transforment en hyperactifs lorsqu'ils sont activés par les cytokines innées (TNF- α , IL-1). Ils produisent alors des métalloprotéinases matricielles (MMP) et des chimiokines qui attirent d'autres cellules inflammatoires, ce qui contribue à la synovite (**Bartok & Firestein, 2010**). Dans l'Est de l'Algérie, la pollution de l'air pourrait amplifier cette boucle par le biais du stress oxydatif, ce qui augmenterait la production de cytokines (**Nielsen et al., 2017**). Cette interaction inné-adaptative, maintenue par des boucles de rétroaction, clarifie la persistance de l'inflammation et prépare le terrain pour les études des dommages articulaires dans les prochaines sections. (**Figure 18**)

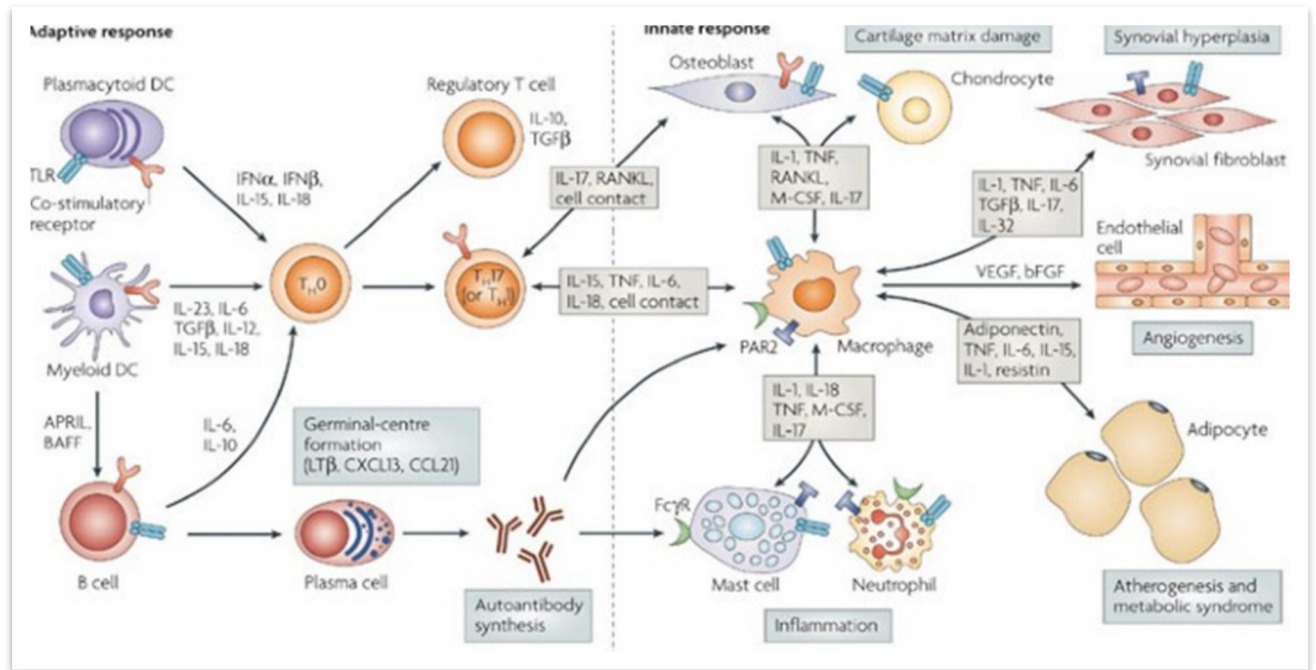


Figure 18: Interaction entre les réponses immunitaires innée et adaptative dans la polyarthrite rhumatoïde (Nielsen et al., 2017)

5.1.4. Influence des facteurs génétiques et environnementaux

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (PR), les réactions immunitaires sont influencées par des éléments à la fois génétiques et environnementaux, ce qui détermine la vulnérabilité à cette pathologie ainsi que l'intensité de ses symptômes. Ces facteurs se combinent pour intensifier les processus auto-immuns, principalement par le biais de la citrullination des protéines et la génération d'auto-anticorps (Klareskog et al., 2006). Cette section examine minutieusement les prédispositions génétiques, notamment le rôle des allèles HLA, ainsi que l'influence des facteurs environnementaux, en mettant l'accent sur leur importance dans l'Est de l'Algérie.

- **Prédisposition génétique et rôle des allèles HLA**

Les allèles HLA-DR4, qui font partie des facteurs génétiques, constituent des éléments déterminants significatifs dans la vulnérabilité à la PR et sont présents chez près de 60 % des malades. Ces allèles contiennent une séquence dénommée épitope partagé, qui favorise

l'exposition des antigènes citrullinés aux lymphocytes T CD4+, provoquant ainsi une réaction immunitaire irrégulière (**Gregersen et al., 1987**). Cette interaction entre l'HLA et l'antigène stimule l'activation des lymphocytes T (Th1, Th17), qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17, intensifiant ainsi le processus inflammatoire (**Smolen et al., 2016**). Des études réalisées sur les populations nord-africaines ont mis en évidence la présence fréquente de l'allèle HLA-DRB1*04, soulignant une susceptibilité génétique similaire dans cette région (**Alberici et al., 2007**). Par ailleurs, d'autres gènes tels que PTPN22, qui participent à la régulation des lymphocytes T, jouent aussi un rôle dans la susceptibilité (**Firestein, 2003**). Ces prédispositions héréditaires augmentent le danger de formes graves de PR, influençant les tactiques de détection au sein des populations locales.

- **Impact des facteurs environnementaux sur les réponses immunitaires**

Des éléments environnementaux comme le fait de fumer, les infections et la pollution aggravent les réactions immunitaires liées à la PR en altérant les mécanismes immunologiques. Le tabagisme, qui est très courant dans l'Est algérien, entraîne la citrullination des protéines pulmonaires grâce à l'activation de la peptidylargininedéiminase. Cela augmente la production d'anti-CCP et intensifie ainsi la réaction auto-immune (**Klareskog et al., 2006**). Les infections, en particulier celles causées par *Porphyromonas gingivalis*, un agent pathogène parodontal courant dans les populations ayant un accès limité aux soins dentaires, génèrent des protéines citrullinées qui imitent les auto-antigènes, contribuant à briser la tolérance immunitaire (**Wegner et al., 2010**). Dans des zones urbaines telles que Guelma, El Tarf et Oued Zenati, la pollution de l'air, notamment due aux particules fines (PM2.5), induit un stress oxydatif qui stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) par les macrophages, amplifiant ainsi l'inflammation systémique (**Block & Calderón-Garcidueñas, 2009**). Ces facteurs environnementaux, associés à des prédispositions génétiques spécifiques à la région, pourraient justifier l'augmentation de l'incidence et la gravité accrue de la PR dans l'Est algérien, influençant ainsi les approches de prévention et de traitement. (**Figure 19**)

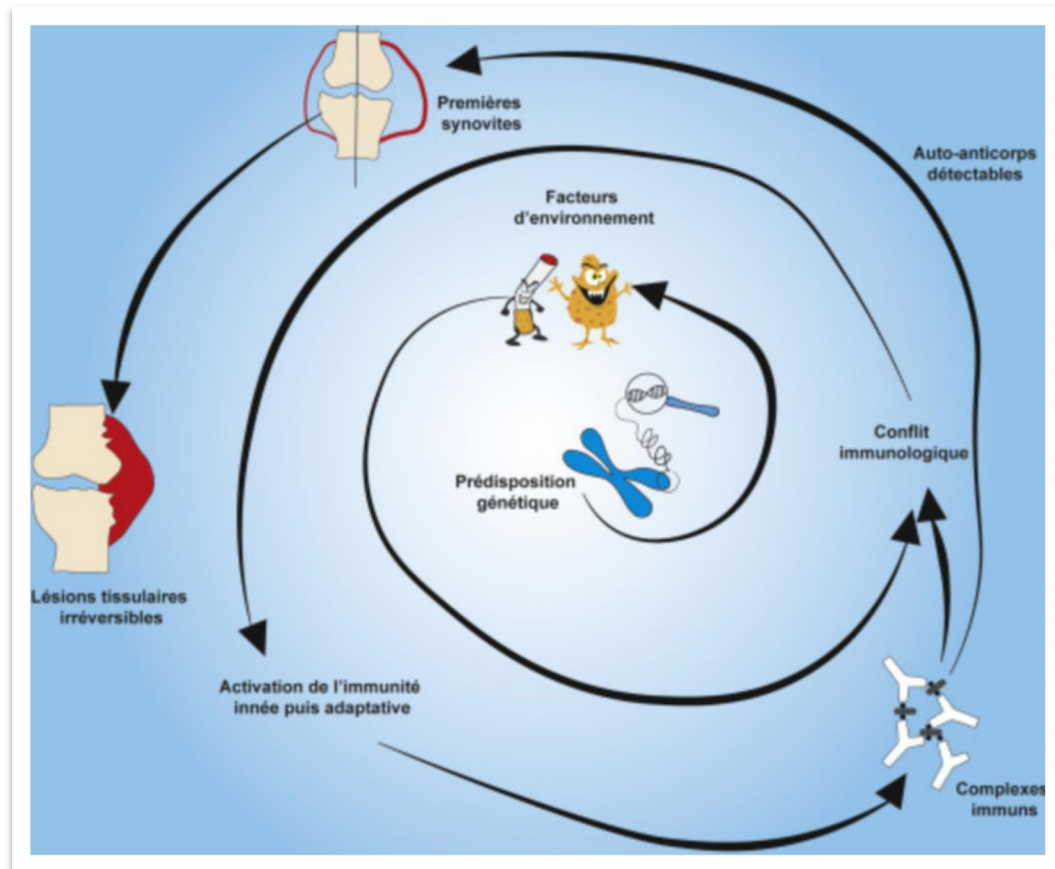


Figure 19: Interaction entre HLA et tabagisme dans la polyarthrite rhumatoïde (Wegner et al., 2010)

5.1.5. Implications pour l'étude épidémiologique

Il est crucial d'étudier les réponses immunitaires en cas de PR pour comprendre les variations épidémiologiques détectées dans l'Est algérien, où des éléments environnementaux et héréditaires spécifiques peuvent affecter la fréquence et l'intensité de cette pathologie. La prévalence élevée du tabagisme, un facteur clé dans la citrullination des protéines et la production d'anti-CCP, est susceptible de contribuer à une incidence accrue de la PR dans cette région, en amplifiant les réponses auto-immunes précoces (Klareskog et al., 2006). De plus, les polymorphismes HLA, tels que HLA-DRB1*04, rapportés dans les populations méditerranéennes et maghrébines, pourraient augmenter la susceptibilité locale à la PR, modulant l'activation des lymphocytes T et la production d'auto-anticorps (Gregersen et al., 1987). L'inflammation systémique pourrait être aggravée par la pollution de l'air, courante dans des zones urbaines telles que Guelma, Oued Zenati et El Tarf, en intensifiant le stress oxydatif et en stimulant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles que le $\text{TNF-}\alpha$ et

l'IL-6 (Pope et Dockery, 2006). Les maladies buccales, comme les parodontites dues à *Porphyromonas gingivalis*, pourraient aussi contribuer à l'activation de réponses auto-immunes, notamment dans une zone où l'accès aux soins dentaires est restreint (Wegner et al., 2010). Ces éléments environnementaux, associés à des restrictions socio-économiques qui entravent l'accès au diagnostic anticipé, mettent en exergue l'importance des biomarqueurs tels que les anti-CCP. Ces derniers offrent la possibilité d'une identification précoce et d'une hiérarchisation des patients en situation de risque (Aletaha et al., 2010). Des thérapies spécifiques, comme les inhibiteurs de TNF- α ou d'IL-6, reposent sur ces connaissances immunologiques et pourraient s'avérer particulièrement efficaces pour optimiser la gestion dans l'Est algérien, où un nombre élevé de cas sévères pourrait être observé.

En définitive, l'analyse des réactions du système immunitaire offre une base théorique essentielle pour comprendre les données épidémiologiques locales et orienter les plans de prévention et de soin. Les mécanismes immunologiques de la PR, qui comprennent les auto-anticorps, l'activation des lymphocytes, la dérégulation des cytokines, les interactions entre le système inné et adaptatif ainsi que les facteurs génétiques et environnementaux, constituent une chaîne complexe à la source de la maladie. Ces points seront détaillés dans les parties ultérieures, en particulier pour étudier les atteintes articulaires et extra-articulaires dans le cadre de l'Est algérien.

5.2. Immunopathologie des atteintes articulaires

La polyarthrite rhumatoïde (PR) se manifeste par une détérioration graduelle des articulations, découlant d'un processus complexe qui engage l'inflammation de la synoviale, l'interaction des cytokines, la décomposition des tissus et la persistance chronique des dommages. Cette partie examine minutieusement les mécanismes menant à la dégradation articulaire, de l'étape préclinique à celle de la chronicité, en mettant un accent spécifique sur les conséquences diagnostiques et thérapeutiques, notamment dans le cadre de l'Est algérien.

5.2.1. Inflammation synoviale : formation du pannus, rôle des synoviocytes et infiltration par les cellules immunitaires

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), le processus inflammatoire synovial déclenche la détérioration articulaire, qui comprend la génération du pannus, l'activation des synoviocytes et l'infiltration par les cellules immunitaires. Ces mécanismes liés entre eux intensifient

l'inflammation et favorisent la détérioration des tissus (Schett&Gravallese, 2012). Cette section examine ces phases en profondeur, avec des conséquences pour l'est de l'Algérie.

○ Formation du pannus et hyperplasie synoviale

Le pannus, une membrane hypertrophique contenant de nombreuses cellules et une matrice abondante, se développe suite à l'hyperplasie de la synoviale sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires telles que le $\text{TNF-}\alpha$ et l'IL-1, produites par les macrophages infiltrés (Firestein, 2003). Cette structure pénètre le cartilage et l'os, libérant des enzymes qui décomposent les tissus. L'hyperplasie découle d'une multiplication incontrôlée des synoviocytes, stimulée par des complexes immunitaires (FR, anti-CCP). Dans la région Est de l'Algérie, les infections parodontales causées par *Porphyromonas gingivalis*, courantes du fait de l'accès restreint aux soins dentaires, pourraient favoriser cette formation en amplifiant les signaux inflammatoires (Wegner et al., 2010). Ce stade préliminaire établit les fondations de l'invasion au niveau des articulations. (Figure 20)

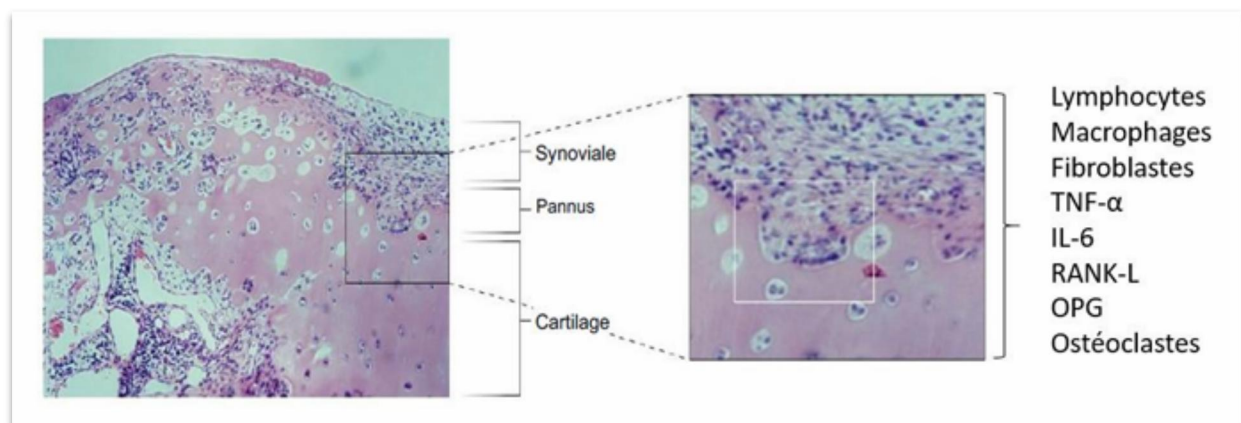


Figure 20: Illustration d'une coupe histologique montrant la composition d'un pannus dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (Wegner et al., 2010)

○ Rôle des synoviocytes dans l'amplification inflammatoire

Les synoviocytes de type fibroblaste (FLS) jouent un rôle pivot dans l'amplification inflammatoire. Stimulés par des cytokines telles que le $\text{TNF-}\alpha$ et l'IL-6, ils produisent des métalloprotéinases matricielles (MMP-1, MMP-3) qui décomposent le cartilage, ainsi que des chimiokines (CXCL8, CCL2) qui attirent plus de cellules immunitaires (Bartok & Firestein, 2010). Ces FLS développent un phénotype agressif, résistant à l'apoptose, ce qui favorise la chronicité. Dans le cadre de la région est algérienne, la pollution de l'air (par exemple :

Guelma ou El Tarf) pourrait accentuer cette activation par le biais du stress oxydatif, augmentant ainsi les lésions localisées (**Koskinen et al., 2010**). Par conséquent, les FLS fonctionnent en tant qu'orchestres de l'inflammation.

○ **Infiltration par les cellules immunitaires et interactions cellulaires**

L'infiltration synoviale par les cellules immunitaires, notamment les macrophages, les lymphocytes T (Th1, Th17) et les neutrophiles, intensifie l'inflammation. Les macrophages sécrètent TNF- α et IL-1, tandis que les lymphocytes Th17 produisent IL-17, recrutant d'autres neutrophiles et stimulant les ostéoclastes (**Miossec&Kolls, 2012**). Ces interactions créent une boucle d'amplification, où les cytokines activent les FLS, qui à leur tour attirent plus de cellules immunitaires. Dans l'Est algérien, des retards diagnostiques pourraient aggraver cette infiltration due à un accès limité aux anti-inflammatoires (**Dougados et al., 2009**). Cette dynamique est à l'origine de la destruction tissulaire examinée dans les sections qui suivent.

5.2.2. Rôle des cytokines : TNF- α , IL-6, et IL-17 dans l'amplification de l'inflammation

Les cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-17, ont un rôle clé dans l'intensification de l'inflammation synoviale chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), favorisant ainsi la progression des dégâts articulaires (McInnes & Schett, 2011). Ces médiateurs gèrent des interactions cellulaires complexes qui ont d'importantes répercussions cliniques. Cette section analyse leur apport spécifique en tenant compte du contexte est algérien.

○ **Rôle du TNF- α dans l'activation synoviale et osseuse**

Le TNF- α , majoritairement libéré par les macrophages infiltrés, stimule les synoviocytes fibroblastiques (FLS) à travers la voie de signalisation NF- κ B. Cela provoque la libération de métalloprotéinases matricielles (MMP), responsables de la dégradation du cartilage (Schett&Gravallese, 2012). En outre, il active les ostéoclastes par le biais du RANKL, entraînant la résorption osseuse et les érosions observables à l'imagerie (**Schett, 2011**). Dans l'est de l'Algérie, par exemple à Guelma ou El Tarf, où la pollution de l'air accroît le stress oxydatif, une surproduction de TNF- α pourrait survenir et amplifier les lésions articulaires (**Koskinen et al., 2010**). L'intervention du TNF- α constitue un fondement pour les traitements biologiques ciblés.

- **Contribution de l'IL-6 à la différenciation des lymphocytes B**

L'IL-6, générée par les synoviocytes et les macrophages, est à la base de la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, intensifiant ainsi la production d'auto-anticorps tels que le facteur rhumatoïde (FR) et les anti-CCP (**Smolen et al., 2016**). Cette cytokine active aussi la voie JAK/STAT, amplifiant l'inflammation systémique. Dans le contexte de l'Est algérien où le tabagisme est courant, l'IL-6 pourrait être surexprimée en réaction à la citrullination induite par les toxines, renforçant ainsi la réponse auto-immune (**Catrina et al., 2014**). Ces implications soulignent l'importance des inhibiteurs d'IL-6 en traitement.

- **Impact de l'IL-17 sur le recrutement des neutrophiles**

L'IL-17, produite par les lymphocytes Th17, attire des neutrophiles dans la synoviale, aggravant ainsi l'inflammation sur place (**Miossec&Kolls, 2012**). Elle travaille en synergie avec le TNF- α et l'IL-1 pour activer les FLS et les ostéoclastes, contribuant ainsi à l'érosion osseuse. Cette cytokine favorise aussi la production de chimiokines (CXCL8), ce qui attire plus de cellules du système immunitaire. Dans la région est de l'Algérie, des infections répétées, telles que celles associées à des variations des conditions sanitaires, pourraient stimuler l'activité de l'IL-17 et donc aggraver les dommages articulaires (**Wegner et al., 2010**). Cet effet pave la voie à l'examen de la dégradation des tissus dans la partie suivante. (**Figure 21**)

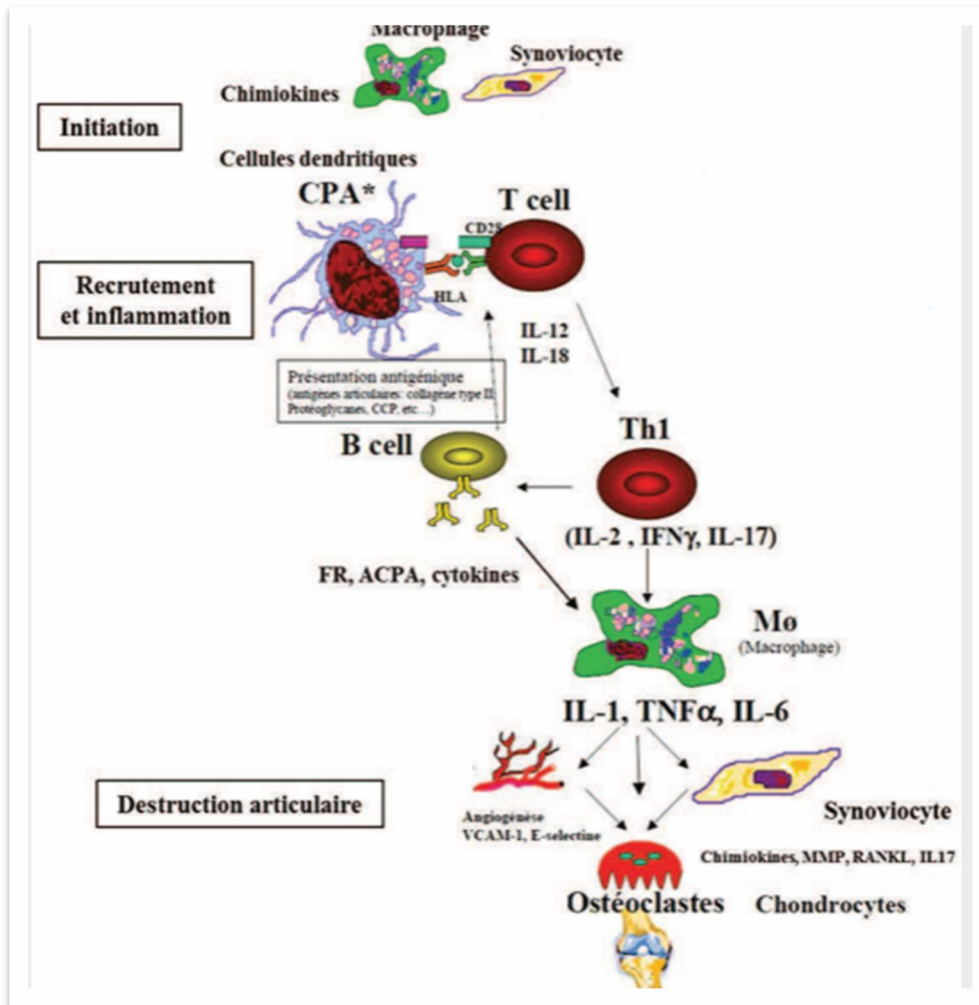


Figure 21: Mécanisme cellulaires et moléculaires de l'inflammation et de la destruction articulaire dans la PR (Wegner et al., 2010)

5.2.3. Destruction tissulaire : érosion du cartilage et de l'os

La destruction tissulaire dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) résulte de l'action combinée des métalloprotéinases matricielles (MMP) et des ostéoclastes, entraînant l'érosion irréversible du cartilage et de l'os (Schett&Gravallese, 2012). Ces processus, alimentés par l'inflammation synoviale, aggravent les handicaps fonctionnels, particulièrement dans des contextes comme l'Est algérien où l'accès aux traitements est limité.

○ Érosion du cartilage par les métalloprotéinases matricielles

Les synoviocytes de type fibroblaste (FLS) sécrètent des MMP, en particulier MMP-1 et MMP-3, sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-1 (Firestein,

2003). Ces enzymes décomposent le collagène et la matrice extracellulaire du cartilage, entraînant une érosion graduelle observable dès les premières étapes par l'imagerie (**van der Heijde, 2011**). Dans la région orientale de l'Algérie, des délais de diagnostic prolongés, résultant d'un accès restreint aux services médicaux, peuvent intensifier cette détérioration, provoquant une dégradation fonctionnelle rapide (**Smolen et al., 2016**). Ce mécanisme prépare la pénétration du pannus dans les tissus profonds.

- **Érosion osseuse par l'activation des ostéoclastes**

L'activation des ostéoclastes, stimulée par le RANKL (récepteur du ligand activateur du facteur nucléaire kappa B) sécrété par les lymphocytes T et les FLS, entraîne une résorption osseuse (**Schett, 2009**). Le TNF- α et l'IL-17 intensifient cette activation en synergie avec le RANKL, conduisant à des érosions osseuses caractéristiques décelables par radiologie. Dans l'Est algérien, l'absence fréquente de traitements biologiques (anti-TNF) accentue ces lésions, augmentant les risques de déformations irréversibles (**Smolen et al., 2016**). Cette érosion osseuse représente un jalon crucial vers la chronicité. (**Figure 22**)

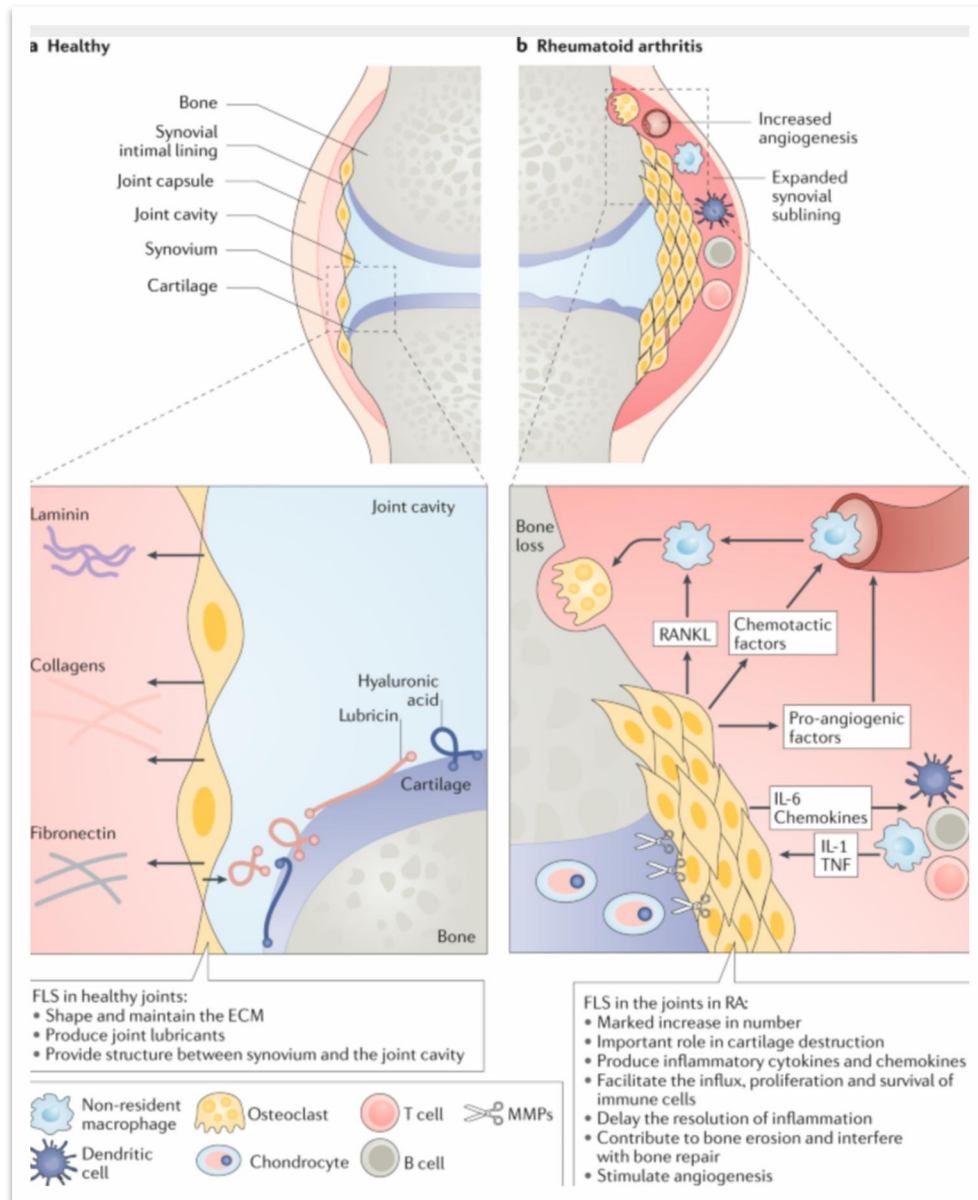


Figure 22: Comparaison entre l'articulation saine et l'articulation atteinte de PR: mécanisme de l'érosion cartilagineuse et osseuse (Smolen et al., 2016).

5.2.4. Imagerie des lésions : contribution des techniques comme l'IRM et l'échographie

L'imagerie occupe une place centrale dans la détection et le suivi des lésions articulaires liées à la polyarthrite rhumatoïde (PR), facilitant ainsi une intervention précoce. L'IRM et l'échographie, qui se complètent mutuellement, fournissent une représentation précise des lésions synoviales et osseuses (Colebatch et al., 2013). Cette sous-partie explore leur contribution, avec des implications pour l'Est algérien.

- **Apport de l'IRM dans la détection des lésions précoces**

L'IRM, grâce à ses séquences T1 et T2 avec injection de gadolinium, permet une détection précoce de la synovite et des érosions cartilagineuses et osseuses, souvent invisibles sur les radiographies standards (McQueen et al., 2003). Elle permet aussi de visualiser l'œdème médullaire, un indicateur prédictif de progression. Dans l'est de l'Algérie, l'accès restreint aux IRM, qui sont principalement situés dans des centres majeurs tels que Constantine, retarde fréquemment le diagnostic et exacerbe ainsi les lésions (El-Gabalawy et al., 2010). Cet instrument demeure indispensable pour les situations compliquées (Figure 13).

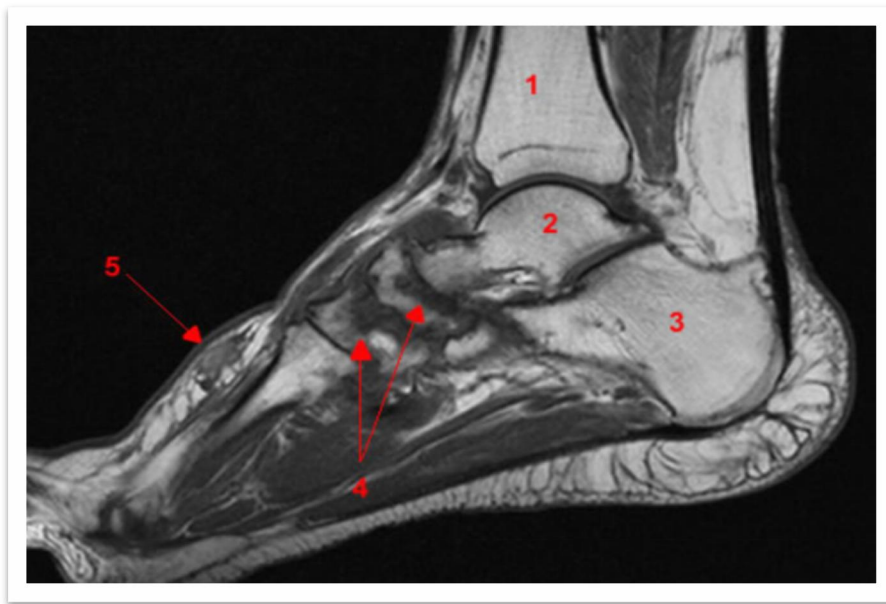


Figure 23: Polyarthrite rhumatoïde -IRM sagittale de la cheville montrant un pannus inflammatoire et un nodule rhumatoïde (El-Gabalawy et al., 2010).

- **Rôle de l'échographie dans l'évaluation dynamique**

L'échographie, en particulier le mode Doppler, est capable de détecter l'hypervascularisation synoviale et les érosions précoces, fournissant ainsi une évaluation dynamique de l'inflammation (Wakefield et al., 2005). Elle est plus abordable et accessible que l'IRM, ce qui permet un suivi régulier, même dans des zones comme l'est algérien où les appareils IRM sont peu nombreux (El-Gabalawy et al., 2010). Cependant, sa fiabilité peut être compromise du fait de sa dépendance à l'opérateur. Cette méthode favorise une surveillance rapprochée. (Figure 24)

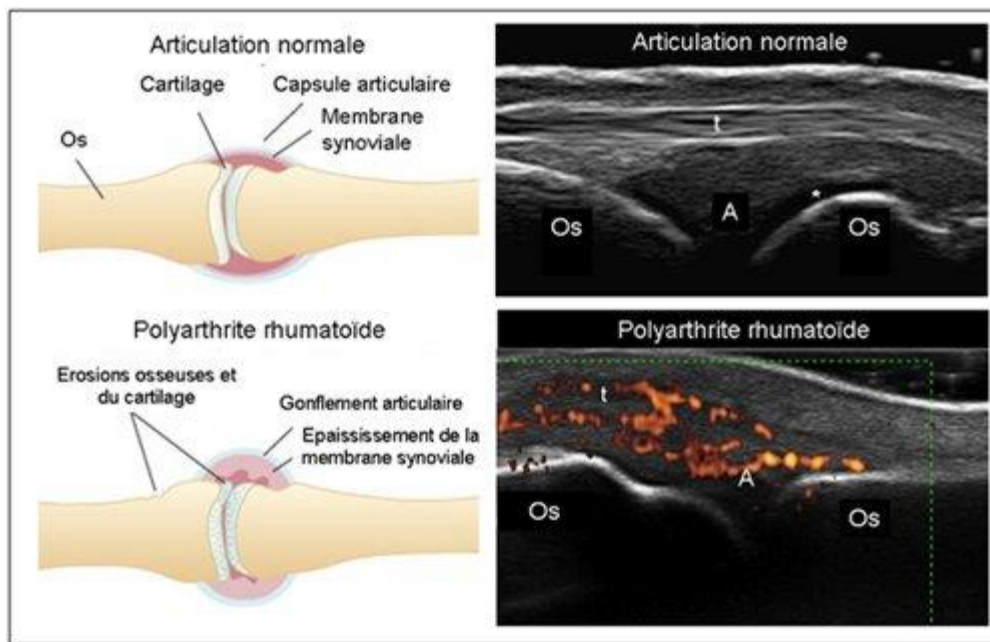


Figure 24: Comparaison échographique d'une articulation normale et d'une articulation inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde (mode Doppler) (El-Gabalawy et al., 2010).

5.2.5. Chronologie : de l'initiation (phase préclinique) à la chronicité des lésions

La polyarthrite rhumatoïde (PR) suit un parcours temporel complexe, démarrant par une phase préclinique discrète et avançant vers une chronicité caractérisée par des dommages irréversibles (McInnes & Schett, 2011). Il est crucial de saisir cette évolution pour un diagnostic et une intervention précoce, surtout dans l'Est algérien où les enjeux socio-économiques façonnent le développement.

❖ Phase préclinique : initiation de la réponse auto-immune

La phase préclinique est caractérisée par la production d'auto-anticorps comme le facteur rhumatoïde (FR) et les anti-CCP, souvent déclenchée par des facteurs environnementaux tels que le tabagisme ou des infections (Klareskog et al., 2009). Dans la perte de tolérance immunitaire, particulièrement exacerbée par le stress oxydatif, la citrullination des protéines tient une place centrale. Dans l'Est de l'Algérie, l'exposition à des polluants (comme à Guelma) et les infections fréquentes pourraient précipiter cette étape, amplifiant la fréquence des auto-anticorps (Smolen et al., 2016). Cette phase arrive avant l'apparition des indices cliniques.

❖ Progression vers la chronicité : amplification et destruction articulaire

Une fois l'inflammation synoviale instaurée, les cytokines (TNF- α , IL-6, IL-17) intensifient la formation du pannus, ce qui entraîne la dégradation du cartilage et de l'os par les MMP et les ostéoclastes (Schett&Gravallese, 2012). Cette chronicité s'établit avec des déformations irréversibles, détectables par radiographie. Dans le cadre est de l'Algérie, les délais de diagnostic prolongés et l'accès restreint aux biothérapies (anti-TNF) aggravent cette progression, augmentant ainsi le fardeau des handicaps (El-Gabalawy, Guenther, & Bernstein, 2010). Cette trajectoire souligne la nécessité pressante d'interventions précoces. (Figure 25)

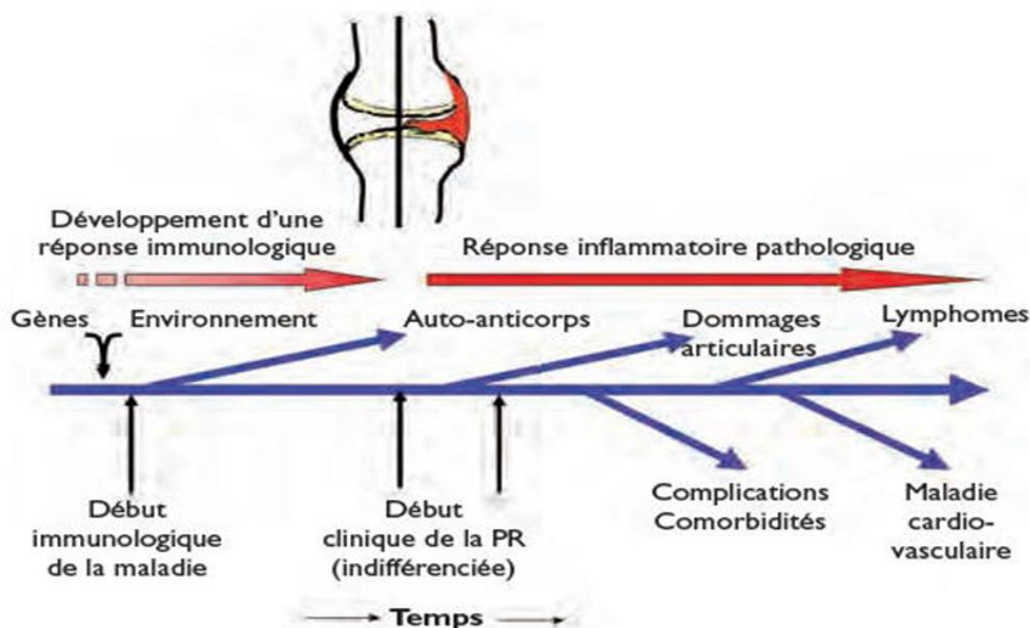


Figure 25: Etapes du développement de la polyarthrite rhumatoïde (El-Gabalawy, Guenther, & Bernstein, 2010).

5.3. Immunopathologie des Manifestations Extra-Articulaires

La polyarthrite rhumatoïde (PR) ne se limite pas aux dommages articulaires, elle englobe également des manifestations systémiques importantes qui affectent la morbidité et la mortalité (Turesson et al., 2004). Dans cette partie, nous étudions ces complications, leurs mécanismes immunologiques, leur fréquence ainsi que leur influence, tout en mettant l'accent sur les enjeux locaux dans l'Est algérien.

5.3.1. Types de manifestations extra-articulaires

Les signes extra-articulaires de la PR affectent différents organes et systèmes, illustrant le caractère systémique de cette maladie (Prete et al., 2011). Dans des situations comme l'Est algérien où les moyens médicaux sont restreints, leur identification précoce revêt une importance capitale (Beramtane, 2014).

- **Nodules de rhumatisme**

Les nodules rhumatoïdes, qui apparaissent chez 20 à 30 % des patients, se développent sous la peau, le plus souvent sur les coudes ou les doigts. Ces lésions granulomateuses, formées de macrophages et de fibroblastes, sont liées à une pathologie active et à la détection du facteur rhumatoïde (Turesson et al., 2004). Dans l'est de l'Algérie, leur identification est fréquemment tardive à cause de consultations retardées.

- **Vascularite**

La vascularite rhumatoïde touche les vaisseaux de petite et moyenne taille, entraînant des ulcères de la peau, des neuropathies périphériques ou encore des infarctus au niveau du mésentère. Elle est associée à une forte inflammation systémique et affecte approximativement 5-10 % des patients (Prete et al., 2011). Dans l'est de l'Algérie, l'absence de tests spécialisés retarde son diagnostic.

- **Atteinte pulmonaire**

Les lésions pulmonaires comprennent la fibrose interstitielle et la pleurésie, courantes chez les patients présentant une PR sévère. La fibrose, associée à une inflammation persistante, diminue la capacité pulmonaire, alors que la pleurésie entraîne des accumulations de liquide pleural (Turesson et al., 2003). Dans la partie orientale de l'Algérie, notamment à Guelma, la pollution due à l'industrie pourrait intensifier ces problèmes.

- **Complications cardiovasculaires**

Les troubles cardiovasculaires tels que l'athérosclérose accélérée et la péricardite augmentent le danger d'infarctus (multiplié par deux comparé à la population générale). La constitution de plaques d'athérome est encouragée par l'inflammation systémique et les cytokines (TNF- α , IL-6) (Prete et al., 2011). Dans l'est de l'Algérie, des éléments de risque tels que la consommation de tabac intensifient cette prévalence (Turesson et al., 2003).

- **Sclérose**

La sclérite, qui est une inflammation de la sclère, se caractérise par une douleur dans l'œil et une rougeur. Si non soignée, elle peut entraîner une perte de vision. Elle est plus courante chez les individus présentant une PR active et des auto-anticorps (anti-CCP) (Prete et al., 2011). En Algérie orientale, les cas de ce diagnostic restent rares en raison du manque d'ophtalmologistes spécialisés.

5.3.2. Mécanismes immunitaires sous-jacents

Ces manifestations découlent de dépôts d'immuns complexes activant le complément, entraînant une inflammation systémique. L'hyperactivation des voies inflammatoires, via TNF- α , IL-6, et IL-17, amplifie les lésions vasculaires et pulmonaires (McInnes & Schett, 2011). Les auto-anticorps (anti-CCP, FR) contribuent à cette cascade, particulièrement dans les cas sévères, exacerbant les dommages extracellulaires.

5.3.3. Prévalence et facteurs de risque

La fréquence varie : nodules (20 à 30 %), vascularite (5 à 10 %), atteintes cardiovasculaires (50 % des cas) (Turesson et al., 2003). La gravité de la PR, l'existence d'auto-anticorps et le fait de fumer constituent des facteurs de risque importants. Dans l'est de l'Algérie, le tabagisme, répandu dans les zones industrielles (par exemple : Guelma), amplifie ces dangers (Beramtane, 2014).

5.3.4. Impact clinique et pronostic

Ces symptômes exacerbent la morbidité (par exemple, l'insuffisance respiratoire causée par la fibrose) et la mortalité, avec un risque doublé d'infarctus comparativement à la population générale (Prete et al., 2011). Les diagnostics retardés en Algérie orientale, causés par un manque de ressources, compromettent les pronostics, mettant en évidence l'importance d'une identification précoce.

5.4. Interaction entre les facteurs génétiques, environnementaux et la physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) découle d'interactions complexes impliquant des facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux et psychologiques, qui influent sur sa physiopathologie (Tobón et al., 2010).

5.4.1. Facteurs génétiques dans la susceptibilité et la sévérité

Les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans l'initiation et la progression de la PR (Deane et al., 2017).

- **Gènes HLA et non-HLA**

Le polymorphisme HLA-DRB1*04 accroît la vulnérabilité en favorisant l'exposition aux antigènes citrullinés, alors que PTPN22, un gène non-HLA, renforce les signaux inflammatoires par le biais des lymphocytes T (Tobón et al., 2010). La forte implication des allèles HLA-DRB1, notamment *04:01 et *04:04, a été démontrée comme principale prédisposition génétique à la PR dans plusieurs populations, y compris en Afrique du Nord (Raychaudhuri et al., 2012).

5.4.2. Facteurs environnementaux et leur impact

Les facteurs environnementaux agissent comme déclencheurs ou amplificateurs de la PR (Deane et al., 2017).

- **Tabagisme**

Le tabagisme provoque la citrullination des protéines du poumon, stimulant la génération d'auto-anticorps (anti-CCP). C'est un élément de risque significatif, particulièrement chez les individus porteurs du HLA-DRB1*04 (Tobón et al., 2010).

- **Infections**

L'infection par *Porphyromonas gingivalis*, liée à la parodontite, entraîne une imitation moléculaire avec des protéines citrullinées, déclenchant ainsi l'auto-immunité (Deane et al., 2017). On observe une fréquence notable de cette condition dans les zones où l'hygiène bucco-dentaire est limitée, telles que certaines régions de l'Est algérien.

- **Pollution**

L'exposition à des particules fines présentes dans la pollution provoque un stress oxydatif qui stimule les mécanismes inflammatoires (TNF- α , IL-6). Ce lien a été démontré par des études épidémiologiques associant la pollution de l'air, notamment les PM2.5, à l'incidence croissante de la polyarthrite rhumatoïde (Chang et al., 2016).

5.4.3. Influence des facteurs hormonaux et psychologiques

Ces éléments influencent l'inflammation ainsi que l'évolution de la maladie (Tobón et al., 2010).

- Œstrogènes

Grâce aux récepteurs $ER\alpha$, les œstrogènes stimulent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, ce qui explique la prédominance chez les femmes (70 % des cas). Cette influence est plus marquée dans les phases pré-ménopausiques (Deane et al., 2017).

- Axe HPA et stress

Le stress chronique dysrégule l'axe hypothalamique-pituitaire-surrénalien (HPA), augmentant les niveaux de cortisol et d'IL-6, ce qui aggrave l'inflammation systémique (Tobón et al., 2010). Cette interaction est fréquente dans les populations exposées à des pressions socio-économiques, comme en Algérie orientale. (Figure 26)

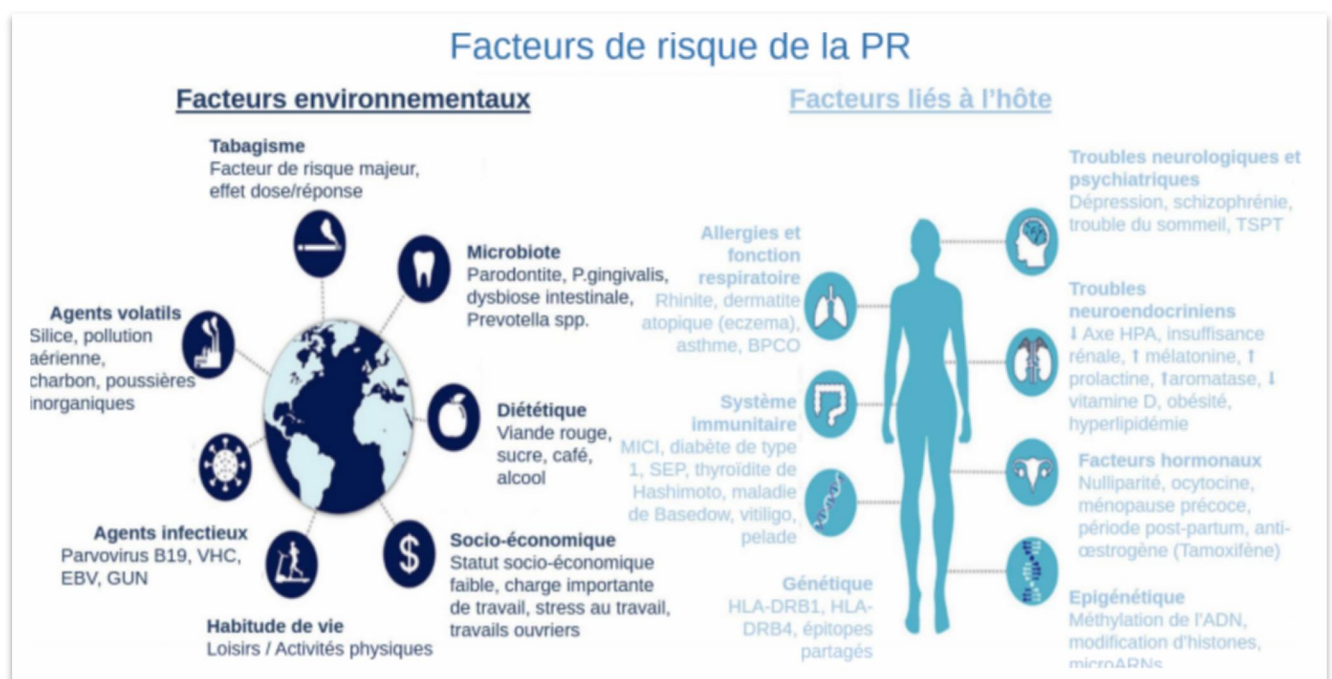


Figure 26: Facteur de risque de la polyarthrite rhumatoïde (Tobón et al., 2010).

5.4.4. Contexte épidémiologique dans l'Est algérien

Dans l'Est de l'Algérie, le taux élevé de consommation de tabac (35% des hommes à Guelma) augmente le danger de développer une PR (Tobón et al., 2010). Les caractéristiques génétiques spécifiques à une région, telles qu'une prévalence élevée du HLA-DRB1*04 parmi les Berbères, pourraient accroître la vulnérabilité (Raychaudhuri et al., 2012). Ce tableau est

aggravé par les infections répétées et l'exposition à la pollution industrielle (Chang et al., 2016).

5.5. Implications physiopathologiques pour le traitement

La connaissance approfondie des processus physiopathologiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a conduit au développement de traitements ciblés, destinés à réguler les voies inflammatoires et auto-immunes associées à cette affection. Cette méthode améliore de manière substantielle les performances cliniques et le bien-être des patients (Burmester&Pope, 2017). Cette section décrit les principales approches thérapeutiques, leur efficacité, ainsi que les obstacles spécifiques rencontrés dans le contexte de l'est algérien.

5.5.1. Ciblage des cytokines dans la gestion de la PR

- Traitements anti-TNF

Les biothérapies comme l'adalimumab et l'etanercept visent le TNF- α , une cytokine clé de l'inflammation synoviale, ce qui permet d'atténuer les douleurs, le gonflement des articulations et l'érosion osseuse (Smolen et al., 2020) (Figure 27).

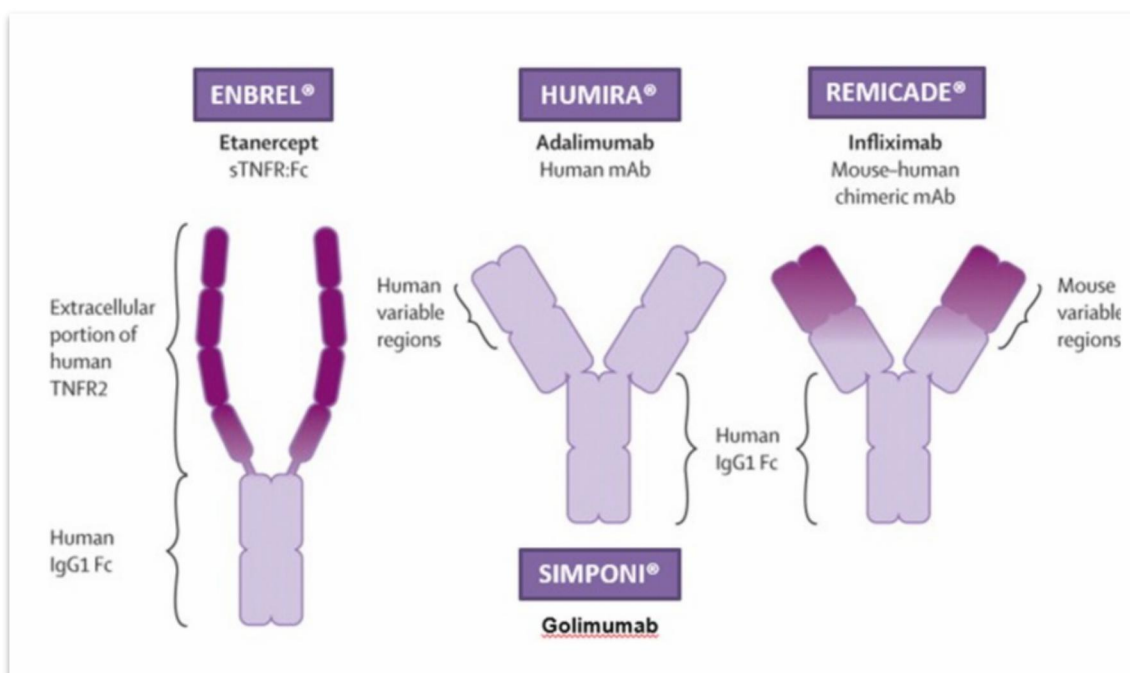


Figure 27: Structure moléculaire des différentes anti-TNF (Smolen et al., 2020).

- **Traitements anti-IL-6**

Le tocilizumab, qui agit en tant qu'antagoniste du récepteur de l'IL-6, diminue l'inflammation systémique et freine l'évolution des dommages articulaires, en particulier chez les patients qui ne répondent pas aux anti-TNF (Burmester & Pope, 2017) (Figure 28).

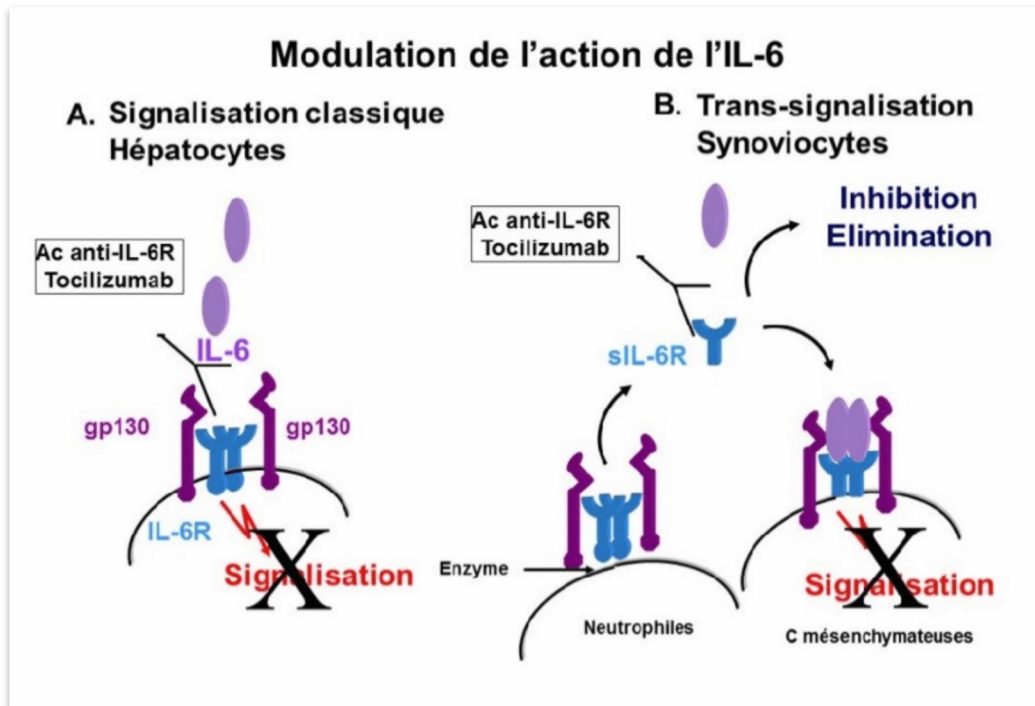


Figure 28: L'anticorps monoclonal anti-IL-6 récepteur tocilizumab (Burmester & Pope, 2017).

- **Taux de réponse et effets cliniques**

Ces thérapies démontrent une efficacité dans approximativement 60 à 70 % des situations, accompagnée d'une amélioration significative de la fonction articulaire. Toutefois, ils sont exposés à un risque plus élevé d'infections opportunistes (Smolen et al., 2020).

5.5.2. Inhibition des lymphocytes B et des voies de signalisation

- **Ciblage des lymphocytes B (rituximab)**

Le rituximab, un anticorps monoclonal qui cible CD20, entraîne une réduction des lymphocytes B, qui sont à l'origine de la production d'auto-anticorps comme le facteur rhumatoïde (FR) et les anti-CCP, inhibant ainsi l'auto-immunité (Smolen et al., 2020).

- **Inhibiteurs de JAK et la voie JAK-STAT**

Le tofacitinib, un inhibiteur des Janus kinases (JAK), entrave les voies de signalisation intracellulaire pro-inflammatoires, spécifiquement la voie JAK-STAT, contribuant ainsi à l'atténuation de l'inflammation systémique (Burmester& Pope, 2017) (Figure 29).

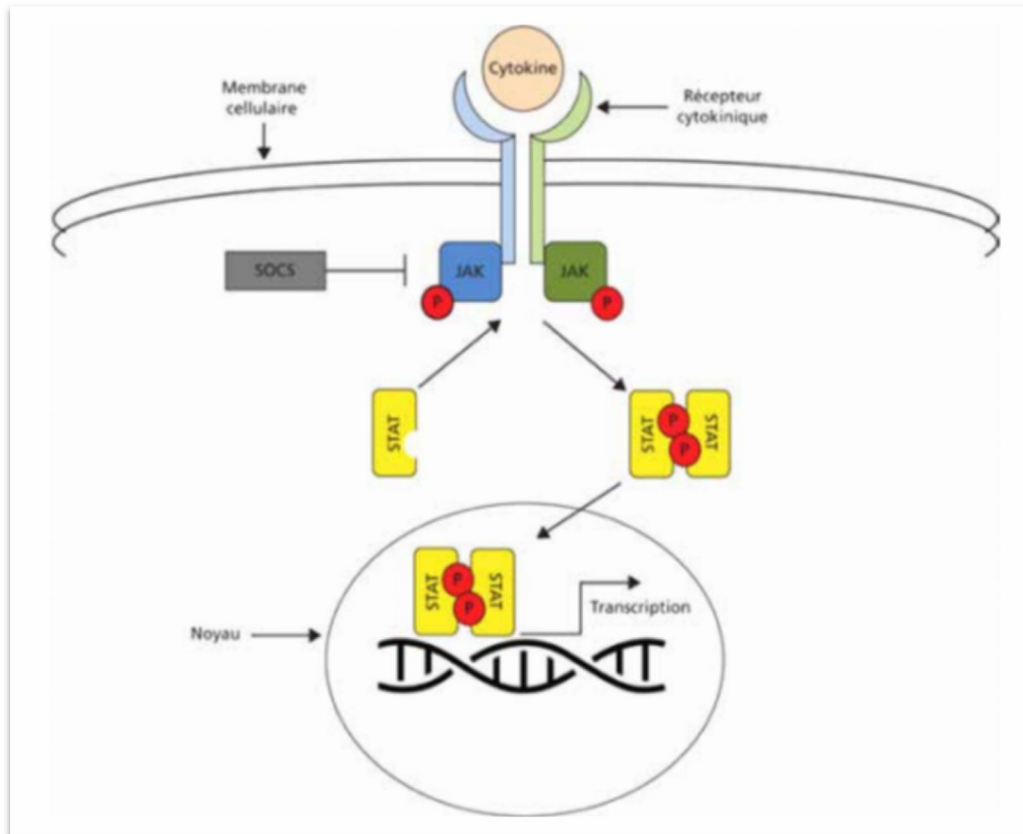


Figure 29: Mécanismes d'action de la voie JAK-STAT et activation des récepteurs de cytokines (Burmester& Pope, 2017).

- **Indications chez les patients résistants**

Ces méthodes sont particulièrement adaptées aux patients qui ne répondent pas aux anti-TNF, offrant une solution efficace dans les cas sévères et actifs de PR (Smolen et al., 2020).

5.5.3. Importance des interventions précoces

- **Fenêtre thérapeutique optimale**

L'instauration d'un traitement dans les trois à six premiers mois suivant le diagnostic est déterminante pour limiter la formation du pannus, l'érosion cartilagineuse et la destruction articulaire irréversible (Burmester& Pope, 2017).

- **Réalité du diagnostic tardif en Algérie de l'Est**

L'Est algérien, qui englobe les wilayas de Guelma, Oued Zenati et El Tarf, est caractérisé par des spécificités épidémiologiques influencées par des éléments environnementaux (comme le tabagisme et la pollution industrielle) ainsi que génétiques (notamment l'augmentation de la fréquence de l'allèle HLA-DRB1*04 au sein des populations berbères), ce qui fait de cette zone un sujet d'étude pertinent (Alamanos & Drosos, 2005).

5.5.4. Limites et défis des thérapies actuelles

- **Taux d'échec et effets secondaires**

Bien que efficaces, près de 20 à 30 % des patients montrent une résistance aux biothérapies et peuvent subir des effets secondaires notables comme des infections ou une toxicité hépatique (Smolen et al., 2020).

- **Problèmes d'accessibilité et coût**

L'accessibilité à la biothérapie en Algérie est restreinte par le coût prohibitif de ces traitements et l'insuffisance des infrastructures médicales dans certaines régions, ce qui contraint à opter pour des solutions moins onéreuses.

- **Alternatives thérapeutiques disponibles**

Les DMARDs de synthèse, tels que le méthotrexate, restent une alternative thérapeutique privilégiée, même si leur effet est moins spécifique comparé à celui des biothérapies (Smolen et al., 2020).

VI. Diagnostic et Impact Socio-économique :

1. Généralités concernant le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde :

Il est crucial de poser le diagnostic de la PR dès que possible. Effectivement, plus le diagnostic est précoce, plus l'intervention thérapeutique sera efficace. Au stade précoce de la maladie, l'inflammation peut être inversée. Il est donc crucial de mettre en place rapidement la thérapie adéquate pour stopper et ralentir l'évolution de la maladie et des dommages qu'elle cause (**Baclé. M. 2012**).

Son diagnostic repose sur trois objectifs majeurs :

- Identifier un rhumatisme inflammatoire débutant susceptible de correspondre à une PR.
- Evincer un autre rhumatisme inflammatoire défini.
- Rechercher la présence d'éléments évoquant l'évolution vers une PR destructive.

Contrairement à la PR en phase d'état avec ses déformations caractéristiques, le diagnostic de la phase initiale se révèle être plus compliqué. La diversité considérable de signes précurseurs et de premières manifestations complique le diagnostic différentiel, étant donné que cela Il est aussi important de considérer la présence de nombreux rhumatismes inflammatoires qui, bien qu'ils puissent faire penser à une PR, présentent une rémission spontanée après quelques mois.

Devant une difficulté de diagnostic, le médecin peut être confronté à deux choix : l'établissement d'un traitement difficile et parfois inapproprié ou une posture d'attente qui comporte des risques si une véritable PR se manifeste et que les lésions articulaires commencent avant l'initiation du soin.

Selon les recommandations de l'HAS (**HAS 2007**), tous les moyens nécessaires à l'établissement du diagnostic de PR débutante doivent être mis en œuvre et ce dans le but de prévenir son développement vers une forme agressive.

Le professionnel de santé s'appuiera principalement sur des examens cliniques, radiologiques et biologiques, sans négliger toutefois l'importance de l'interrogatoire du patient, particulièrement en ce qui concerne ses antécédents médicaux et les conditions dans lesquelles les symptômes sont apparus (**Wilfried GERHARD, 2014**).

1.1. Les signes cliniques :

Comme évoqué précédemment, le tableau clinique de la PR en phase initiale est très variable. Toutefois, cet outil demeure la référence principale pour l'établissement du diagnostic par le praticien.

Pour rappel, les signes les plus fréquents sont les suivants :

- Douleurs articulaires inflammatoires, accompagnées d'un gonflement douloureux des articulations (arthrites).
- Enraidissement au matin accompagné d'un dérouillage progressif.
- Réduction de la douleur provoquée par l'activité physique et réapparition au repos.
- Atteinte bilatérale et symétrique des articulations (les articulations non touchées sont : sacro-iliaques, rachis dorsal et lombaire).

Les signes suivants doivent également être présents (HAS 2007) :

- La rigidité matinale doit être supérieure à 30 minutes.
- L'arthrite doit toucher au moins 3 articulations.
- L'évolution des symptômes doit se prolonger au-delà de 6 semaines.
- Il s'agit d'une arthrite de la main touchant le poignet ou les articulations métacarpiennes, phalangiennes et inter-phalangiennes proximales.
- Une douleur ressentie à la pression des métatarses (pieds) et des phalanges.
- L'atteinte doit être symétrique.

Le diagnostic est habituellement confirmé après quelques mois par l'apparition de lésions articulaires destructrices caractéristiques de la maladie.

Toutefois, certaines formes de polyarthrite rhumatoïde (PR) débutent sans lésions articulaires, se manifestant uniquement par des anomalies biologiques (Wilfried G., 2014).

❖ Diagnostic positif d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) débutante :

Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde repose sur une combinaison de critères cliniques, biologiques et radiologiques, selon les critères de classification ACR/EULAR 2010. Les principaux éléments sont (tableau) :

Tableau 5: Diagnostic positif d'une polyarthrite rhumatoïde débutante

Les signes cliniques	• Arthrites symétriques : Atteinte des petites articulations (métacarpophalangiennes [MCP], interphalangiennes proximales [IPP], poignets) et parfois des grosses articulations. • Raideur matinale prolongée : Durée > 1 heure, typique de l'inflammation articulaire. • Nombre d'articulations touchées : Polyarthrite (≥ 4 articulations) ou oligoarthrite (2-3 articulations) dans les formes débutantes. • Signes inflammatoires : Gonflement articulaire (synovite), douleur, chaleur locale. • Durée des symptômes : ≥ 6 semaines pour établir la chronicité.
Les signes biologiques	• Marqueurs inflammatoires : Élévation de la CRP (protéine C-réactive) et/ou de la VS (vitesse de sédimentation). • Facteur rhumatoïde (FR) : Positif dans 60-80 % des cas, mais faible spécificité. • Anticorps anti-CCP (anti-peptides citrullinés) : Très spécifiques (> 95 %), présents dans 50-70 % des PR débutantes. • Autres bilans : Absence d'anticorps antinucléaires (ANA) ou autres marqueurs de connectivites (ex. : anti-ADN pour lupus) pour exclure les diagnostics différentiels.
Les Signes d'imagerie	• Radiographie standard : Érosions précoces (souvent absentes au début), pincement articulaire. • Échographie articulaire : Détection de synovite, épanchements, érosions précoces. • IRM : Sensible pour détecter synovite et érosions précoces, mais rarement utilisée en routine au début.

❖ Diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutante :

L'établissement d'un diagnostic différentiel pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) naissante se fonde sur la détermination des origines potentielles d'une arthrite inflammatoire chronique affectant un grand nombre d'articulations. Voici les principales entités à considérer :

➤ Rhumatismes Inflammatoires Chroniques :

- **Spondylarthrites (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique):** Atteinte asymétrique, possible atteinte des grandes articulations ou du rachis.
- **Enthésite** (ex : tendon d'Achille), dactylite (doigt en saucisse).
- **Raideur lombaire inflammatoire** dans la spondylarthrite ankylosante. (**Dougados, M., & Baeten, D. 2011**).
- **Lupus érythémateux systémique (LES) :** douleurs articulaires/artrites non érosives, sensibilité au soleil, éruption malar, sérîtes, implication rénale ou hémato-logique (**Petri, M., et al. 2012**).
- **Sclérodermie systémique :** affection de la peau (sclérose), phénomène de Raynaud, douleurs articulaires, parfois accompagnées d'arthrites (**Denton, C. P., & Khanna, D. 2017**).
- **Syndrome de Sjögren :** arthrites modérées, sécheresse des yeux/bouche, présence d'anticorps anti-SSA/SSB (**Shiboski, C. H., et al. 2017**).
- **Maladie de Still :** fièvre, arthrites, éruption cutanée fugace, hyperferritinémie (**Fautrel, B. 2008**).
- **Polymyosite/dermatomyosite :** implication des muscles proximaux, douleurs articulaires, et occasionnellement, arthrites (**Lundberg, I. E., et al. 2017**).
-

➤ Arthrites microcristallines :

- **Goutte :** accès aigus, accumulation de tophus, hyperuricémie, affectation asymétrique (généralement unilatérale au début) (**Neogi, T., et al. 2015**).
- **Chondrocalcinose articulaire (pseudogoutte) :** des accumulations de pyrophosphate de calcium touchant principalement les grandes articulations telles que le genou et le poignet (**Rosenthal, A. K., & Ryan, L. M. 2016**).
-

➤ **Arthrites infectieuses :**

- **Arthrite septique** : elle se manifeste sur une seule articulation, avec de la fièvre, des symptômes d'infection et du liquide synovial purulent (**Rosenthal, A. K., & Ryan, L. M. 2016**).
- **Arthrites virales** (par exemple : parvovirus B19, hépatite C, VIH) : arthrites temporaires, généralement symétriques, liées à des symptômes systémiques (**Vassilopoulos, D., & Calabrese, L. H. 2008**).
- **Maladie de Lyme** : historique de morsure par des tiques, érythème voyageur, arthrites itinérantes (**Steere, A. C., et al. 2016**).

➤ **Arthrites réactionnelles :**

- **Provoquées par une infection** (par exemple : Chlamydia, Salmonella), elles se manifestent de manière asymétrique et peuvent entraîner des enthésites, une urétrite ou une conjonctivite (**Carter, J. D., & Hudson, A. P. 2010**).

➤ **Arthrites liées à des affections systémiques :**

- **Sarcoïdose** : arthrites aiguës ou de longue durée, nodules dans les poumons, érythème noueux (**Baughman, R. P., et al. 2011**).
- **Amylose** : une affection articulaire peu fréquente, liée à une pathologie chronique (inflammations, infections)(**Gillmore, J. D., & Hawkins, P. N. 2019**).
- **Maladies paranéoplasiques** : arthrites liées à une tumeur maligne (par exemple, leucémie, lymphome) (**Manger, B., & Schett, G. 2014**).

➤ **Autres causes :**

- **Arthrose érosive** : elle affecte les articulations interphalangiennes distales et proximales, présentant des dommages érosifs visibles sur les radiographies.
- **Fibromyalgie** : douleurs généralisées, absence d'inflammation au niveau des articulations, zones sensibles.
- **Hémochromatose** : dépôts de fer et arthrites aux articulations métacarpo-phalangiennes. (**Haugen, I. K., et al. 2016**).

1.2. Signes biologique :

Selon les recommandations de l'ACR/EULAR 2010, le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) se base sur une combinaison de critères cliniques, biologiques et radiologiques, attribuant un score pour confirmer le diagnostic (score $\geq 6/10$). Les marqueurs biologiques sont essentiels pour évaluer l'inflammation, confirmer la présence d'une maladie auto-immune et écarter d'autres diagnostics différentiels. Voici une étude approfondie des biomarqueurs, comprenant leurs particularités, capacités de détection, contraintes et contextes d'application :

1.2.1. Marqueurs de l'inflammation :

L'inflammation systémique est une caractéristique majeure de la PR, et plusieurs marqueurs biologiques reflètent cet état.

a) Vitesse de sédimentation (VS) :

- **Définition** : Mesure la vitesse à laquelle les globules rouges sédimentent dans un tube en une heure (mm/h).
- **Valeurs** : Élevée ($>20-30$ mm/h, selon les laboratoires) dans 70-90 % des cas de PR active.
- **Signification** : Reflète l'inflammation systémique et l'activité de la maladie.
- **Limites** :
 - Non spécifique : augmentée dans d'autres maladies inflammatoires (lupus, infections), cancers, ou même avec l'âge.
 - Normale dans 10-30 % des cas de PR, surtout en phase précoce ou dans les formes peu actives.
- **Utilité** : Suivi de l'activité de la maladie et réponse aux traitements (ex. diminution sous corticoïdes ou DMARDs).

b) Protéine C-réactive (CRP)

- **Définition** : Protéine de phase aiguë produite par le foie en réponse à l'inflammation.
- **Valeurs** : Élevée (>5-10 mg/L) dans la PR active.
- **Signification** : Corrélation étroite avec l'activité inflammatoire articulaire et systémique.
- **Avantages** : Plus sensible que la VS pour détecter des variations rapides de l'inflammation.
- **Limites** :
- **Non spécifique** : augmentée dans les infections, traumatismes, ou autres maladies auto-immunes.
- Peut-être normale dans les formes précoces ou peu actives.
- **Utilité** : Évaluation de l'activité de la maladie, suivi de la réponse thérapeutique (ex. anti-TNF ou JAK inhibiteurs).

c) Anémie inflammatoire

- **Caractéristiques** : Anémie normocytaire, normochrome (hémoglobine <12 g/dL chez la femme, <13 g/dL chez l'homme).
- **Mécanisme** : Liée à l'inflammation chronique (IL-6 inhibe la production d'érythropoïétine et perturbe le métabolisme du fer).
- **Fréquence** : Présente dans 30-60 % des cas, surtout dans les formes actives.
- **Examens associés** :
 - Ferritine normale ou augmentée (protéine de phase aiguë).
 - Transferrine diminuée, saturation en fer basse.
 - Réticulocytes normaux ou bas.
- **Différentiel** : À distinguer d'une anémie ferriprive (ferritine basse) ou mégaloblastique (carence en B12/folate).
- **Utilité** : Indicateur indirect de l'inflammation chronique, amélioration avec le contrôle de la maladie.

d) Thrombocytose

- **Caractéristiques** : Augmentation des plaquettes ($>400\ 000/\text{mm}^3$) dans les phases actives.
- **Mécanisme** : Stimulée par les cytokines pro-inflammatoires (IL-6).
- **Limites** : Non spécifique, retrouvée dans d'autres états inflammatoires ou infections.

Utilité : Corrélation avec l'activité inflammatoire, mais rarement utilisé seul.

1.2.2. Auto-anticorps

Les auto-anticorps sont essentiels pour le diagnostic et le pronostic de la PR, avec une spécificité variable selon le marqueur.

a) Facteur rhumatoïde (FR)

- **Définition** : Anticorps (IgM ou IgG) dirigés contre la partie Fc des IgG.
- **Méthode de détection** : Test au latex, ELISA ou néphélométrie.
- **Fréquence** : Positif dans 70-80 % des cas de PR établie.
- **Valeurs** : Titre >3 fois la normale considéré comme significatif (ex. >20 UI/mL, selon le laboratoire).
- **Signification** :
 - Associé à une PR plus sévère, érosive, ou avec manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, vascularite).
 - Titre élevé corrélé à un mauvais pronostic.

Limites :

- **Spécificité modérée** (60-70 %) : Positif dans d'autres maladies auto-immunes (lupus, Sjögren), infections chroniques (hépatite C, endocardite), cryoglobulinémie, ou même chez 5-10 % des sujets sains (surtout âgés).
- Peut être négatif en phase précoce (PR séronégative).

Utilité : Diagnostic (inclus dans les critères ACR/EULAR), suivi de la sévérité, mais moins spécifique que les anti-CCP (Aletaha, D., et al. 2010).

b) Anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP ou ACPA)

- **Définition** : Anticorps dirigés contre des protéines citrullinées (résidus d'arginine modifiés par l'enzyme peptidylargininedésiminase).
- **Méthode de détection** : ELISA (anti-CCP2 ou anti-CCP3, plus sensibles/spécifiques).
- **Fréquence** : Positifs dans 60-75 % des cas de PR, souvent dès les stades précoces.
- **Valeurs** : Titre >20 U/mL (variable selon le laboratoire) considéré comme positif.
- **Signification** :
 - **Spécificité élevée** (95-98 %) : Rarement positif dans d'autres maladies (ex. lupus, hépatite C).
 - Détectable avant les symptômes cliniques (jusqu'à 10 ans avant), utile pour le diagnostic précoce.
 - Associé à une PR érosive, progressive et à un mauvais pronostic.
- **Limites** :
 - Négatif dans 20-40 % des cas (PR séronégative).
 - Titre ne corrèle pas toujours avec l'activité de la maladie.
- **Utilité** :
 - Confirme le diagnostic, surtout en cas de FR négatif.
 - Prédicteur de l'évolution vers une PR chez les patients avec arthrite indifférenciée.
 - Guide les décisions thérapeutiques précoces (ex. DMARDs ou biothérapies).

c) Anticorps anti-nucléaires (ANA)

- **Fréquence** : Positifs à faible titre dans 20-30 % des cas de PR.
- **Signification** : Non spécifiques, mais peuvent suggérer un chevauchement avec d'autres connectivites (ex. lupus, Sjögren).

- **Limites** : Faible valeur diagnostique pour la PR seule.
- **Utilité** : Recherchés si suspicion de connectivite associée.

d) Autres auto-anticorps émer - Moins fréquents, mais parfois détectés :

- **Anticorps anti-carbamylés (anti-CarP)** : Associés à une PR sévère, mais non utilisés en routine.
- **Anticorps anti-Sa** : Spécifiques, mais rares et difficiles à doser.
- **Anticorps anti-RA33** : En recherche, non disponibles en pratique clinique.

1.2.3. Autres paramètres biologiques

Ces tests complètent le bilan et aident à exclure des diagnostics différentiels ou à surveiller les complications.

a) Hypergammaglobulinémie polyclonale

- **Caractéristiques** : Augmentation des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) détectée par électrophorèse des protéines sériques.
- **Mécanisme** : Liée à l'activation chronique des lymphocytes B.
- **Fréquence** : Fréquente dans les formes actives ou sévères.
- **Utilité** : Reflète l'activité immunitaire, mais non spécifique.

b) Fonction hépatique

- **Anomalies** : Élévation modérée des transaminases (ALAT/ASAT) dans 10-20 % des cas.
- **Causes** : Inflammation systémique, toxicité médicamenteuse (ex. méthotrexate, léflunomide), ou atteinte hépatique auto-immune rare.
- **Utilité** : Surveillance avant et pendant le traitement pour éviter les hépatotoxicités.

c) Fonction rénale

- **Anomalies** : Créatininémie et clairance normales sauf en cas de complications (amylose secondaire, glomérulonéphrite rare).
- **Utilité** : Évaluation avant traitements néphrotoxiques (AINS, ciclosporine).

d) Marqueurs de destruction osseuse

- **Exemples** : CTX (télopeptide C-terminal), RANKL, ostéocalcine.
- **Signification** : Représentent l'érosion osseuse et l'activité des ostéoclastes dans la PR.
- **Limites** : Non utilisés en routine, réservés à la recherche ou à des études cliniques.
- **Utilité** : Évaluation du risque d'ostéoporose ou suivi des traitements anti-résorptifs (ex. bisphosphonates).

e) Hémogramme

- **Leucocytes** : Normaux ou légèrement augmentés dans les phases actives.
- **Lymphocytes** : Lymphopénie possible sous traitements immunosuppresseurs.
- **Utilité** : Surveillance des effets secondaires des traitements (ex. agranulocytose sous méthotrexate).

c) Fonction rénale

- **Anomalies** : Créatininémie et clairance normales sauf en cas de complications (amylose secondaire, glomérulonéphrite rare).
- **Utilité** : Évaluation avant traitements néphrotoxiques (AINS, ciclosporine).

d) Marqueurs de destruction osseuse

- **Exemples** : CTX (télopeptide C-terminal), RANKL, ostéocalcine.
- **Signification** : Représentent l'érosion osseuse et l'activité des ostéoclastes dans la PR.
- **Limites** : Non utilisés en routine, réservés à la recherche ou à des études cliniques.
- **Utilité** : Évaluation du risque d'ostéoporose ou suivi des traitements anti-résorptifs (ex. bisphosphonates).

e) Hémogramme

- **Leucocytes** : Normaux ou légèrement augmentés dans les phases actives.
- **Lymphocytes** : Lymphopénie possible sous traitements immunosuppresseurs.
- **Utilité** : Surveillance des effets secondaires des traitements (ex. agranulocytose sous méthotrexate)

1.2.4. Analyse du liquide synovial

Une ponction articulaire est rarement nécessaire, mais peut être réalisée en cas de doute diagnostique (ex. arthrite septique, goutte).

- **Caractéristiques** :
 - Liquide inflammatoire : trouble, riche en polynucléaires neutrophiles (>2000 cellules/mm³, souvent >50 % neutrophiles).
 - Protéines élevées, glucose bas (mais non spécifique).
- **Absence de cristaux** : N'exclut goutte (cristaux d'urate) ou chondrocalcinose (cristaux de pyrophosphate).
- **Culture négative** : Exclut une arthrite septique.
- **Utilité** : Confirme l'inflammation articulaire et élimine d'autres causes d'arthrite.

1.2.5. Interprétation et limites

a) PR séronégatifs

- Environ 20-30 % des patients sont négatifs pour FR et anti-CCP.
- Diagnostic basé sur :
 - Polyarthrite symétrique des petites articulations (métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, poignets).
 - Raideur matinale prolongée (>30 min).
 - Imagerie (échographie montrant synovite ou IRM détectant œdème médullaire/érosions).
- Pronostic souvent moins sévère, mais peut évoluer vers une forme séropositive.

b) Faux positifs

- **FR** : Positif dans lupus, Sjögren, hépatite C, endocardite, sarcoïdose, ou chez 5-10 % des sujets sains (surtout >60 ans).
- **Anti-CCP** : Rarement positif dans d'autres pathologies (tuberculose, hépatite C avec cryoglobulinémie).
- **CRP/VS** : Augmentés dans infections, cancers, maladies inflammatoires non rhumatologiques.

c) Suivi biologique

- **Activité de la maladie** : VS, CRP, score DAS28 (combinant paramètres cliniques et biologiques).
- **Réponse au traitement** : Normalisation de la CRP/VS sous DMARDs (méthotrexate, léflunomide) ou biothérapies (anti-TNF, rituximab).
- **Surveillance des effets secondaires** : Hémogramme, transaminases, créatinine avant chaque cycle de traitement.

1.2.6. Stratégie diagnostique pratique**1. Bilan initial :**

- VS, CRP, hémogramme.
- FR, anti-CCP.
- ANA si suspicion de connectivite associée.
- Bilan hépatique et rénal.

2. Si doute diagnostique :

- Analyse du liquide synovial.
- Imagerie (échographie, IRM, radiographies pour érosions).

3. Diagnostic différentiel :

- Arthrite psoriasique, lupus, goutte, chondrocalcinose, arthrose, arthrite virale (parvovirus B19, hépatite C).
 - Tests complémentaires : anticorps anti-ADN natif (lupus), HLA-B27 (spondylarthrite), uricémie (goutte).
4. **Confirmation** : Application des critères ACR/EULAR 2010 (score $\geq 6/10$ basé sur atteinte articulaire, sérologie, durée des symptômes, VS/CRP (Van Venrooij, W. J., et al. 2008)).

1. Conséquences sur la qualité de vie et le coût de la maladie :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) a des conséquences significatives sur la qualité de vie et engendre des coûts économiques importants à l'échelle mondiale. Voici une analyse concise basée sur les informations disponibles :

2.1. Conséquences sur la qualité de vie

2.1.1. Impact physique :

- La PR entraîne des douleurs chroniques, une raideur articulaire (surtout matinale) et une destruction progressive des articulations, provoquant des déformations et une perte de mobilité. Environ 20 à 25 % des patients développent un handicap fonctionnel sévère si la maladie n'est pas bien contrôlée.
- La fatigue, la fièvre et la perte d'appétit sont fréquentes, altérant la condition physique et l'autonomie.
- Les poussées inflammatoires imprévisibles compliquent la vie quotidienne, limitant les activités simples comme marcher ou saisir des objets (Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. 2016)..

2.1.2. Impact psychologique et social :

- La douleur chronique et les limitations physiques peuvent provoquer des symptômes dépressifs et une diminution du bien-être mental.

- La difficulté à se déplacer ou à travailler réduit l'autonomie, affecte les relations intimes et entraîne une exclusion sociale ou professionnelle.
- Les patients rapportent une qualité de vie altérée, mesurée par des outils comme le SF-36 ou le HAQ, particulièrement en cas de traitement conventionnel sans biothérapie (Matcham, F., et al .2013).

2.1.3. Complications extra-articulaires :

- La PR augmente le risque de maladies cardiovasculaires (infarctus, AVC), de troubles pulmonaires ou de lymphomes, réduisant l'espérance de vie de 5 à 10 ans si mal contrôlée.
- Des comorbidités comme le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la thyroïdite de Hashimoto aggravent l'état général (Gabriel, S. E., & Michaud, K. 2009).

2.1.4. Amélioration possible :

- Les traitements modernes (biothérapies, methotrexate) permettent une rémission dans certains cas, améliorant la mobilité et la qualité de vie. Les patients sous biothérapie rapportent une meilleure capacité fonctionnelle et moins de douleur.
- Un mode de vie adapté (arrêt du tabac, activité physique, alimentation saine) et un diagnostic précoce contribuent à limiter l'invalidité (Smolen, J. S., et al. 2020).

2.2. Coûts économiques de la PR

2.2.1. Coûts directs :

- Les coûts directs (hospitalisations, consultations, médicaments) varient selon les pays, estimés entre 1 812 et 11 792 € par patient par an. Les hospitalisations représentent jusqu'à 75 % de ces coûts, suivies par les consultations (20 %) et les médicaments (20 %).
- Les biothérapies, bien que coûteuses, dominent les dépenses médicamenteuses, mais leur usage précoce peut réduire les hospitalisations et chirurgies.

- En France, la trithérapie (association de traitements synthétiques) est une option moins coûteuse, mais son adoption reste limitée en raison de l'adhésion des patients. (**Cooper, N. J. 2000**).

2.2.2. Coûts indirects :

- Les coûts indirects (arrêts de travail, perte de productivité) sont majeurs, estimés entre 1 260 et 37 994 € par patient par an, représentant jusqu'à 80 % des surcoûts de la PR.
- En France, 44 % des patients actifs sont en arrêt de travail, et 19 % cessent définitivement leur activité professionnelle.
- Le handicap, mesuré par le HAQ, est un facteur clé de ces coûts, une minorité de patients sévères générant la majorité des dépenses (**Sruamsiri, R., Mahlich, J., & Tanaka, E.2018**).

2.2.3. Variations mondiales :

- La prévalence de la PR (0,5 à 1 % de la population) est plus élevée dans les pays industrialisés, où les coûts sont amplifiés par un accès accru aux soins et une population vieillissante.
- Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, le sous-diagnostic limite les estimations, mais les coûts indirects restent élevés en raison de l'absence de traitements précoces.
- Aux États-Unis, la PR représentait 0,3 % du PIB en 1994, illustrant son poids économique (**Cross, M., et al. 2014**).

2.3. Solutions pour réduire l'impact

- **Traitement précoce** : Un diagnostic rapide et des traitements de fond (ex. methotrexate, biothérapies) ralentissent la progression, réduisant les coûts à long terme et améliorant la qualité de vie.
- **Mode de vie** : Arrêter le tabac, maintenir un poids sain et pratiquer une activité physique adaptée réduisent les risques et les coûts.

- **Biosimilaires** : Leur adoption pourrait diminuer les coûts des biothérapies tout en maintenant l'efficacité.
- **Éducation et soutien** : Les programmes d'éducation thérapeutique et les associations de patients aident à mieux gérer la maladie et à réduire la charge mentale (**Nam, J., et al. 2014**).

VII. Le traitement

Le but du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est d'atténuer l'inflammation, d'alléger la douleur, de freiner l'évolution des dommages et d'améliorer la qualité de vie.

7.1. Traitement médicamenteux

Les thérapies médicamenteuses ont pour objectif de gérer les symptômes et l'inflammation aiguë dans le contexte de la PR (Smolen et al., 2020).

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, tel que l'ibuprofène et le diclofénac, agissent en inhibant la cyclooxygénase (COX), ce qui diminue la production de prostaglandines qui sont à l'origine de la douleur et de l'inflammation (Burmester& Pope, 2017). On les prescrit fréquemment comme premier recours pour apaiser les crises. Cependant, leur usage prolongé peut entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux (ulcères, hémorragies) et cardiovasculaires, nécessitant une surveillance étroite. Dans l'Est algérien, les AINS sont largement utilisés en raison de leur coût abordable, mais leur mauvaise gestion peut aggraver les complications (Del Grossi Paglia et al., 2021) (Figure 30).

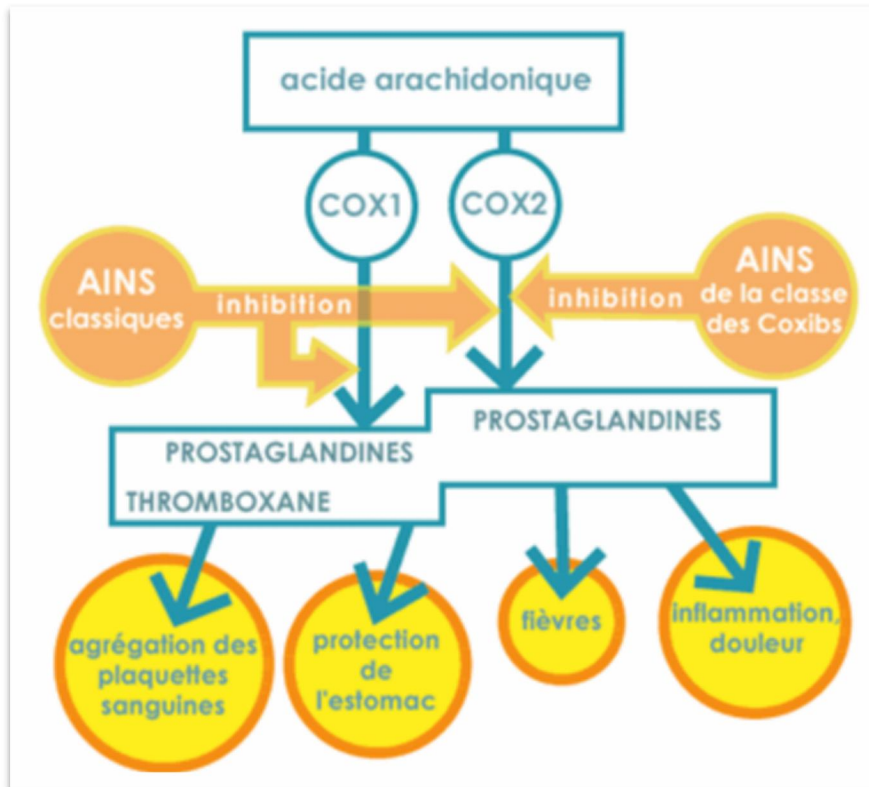


Figure 30: Mécanisme d'action des AINS sur les enzymes COX-1 et COX-2 et leurs effets physiopathologiques (Del Grossi Paglia et al., 2021).

- **Corticostéroïdes**

Les corticostéroïdes, comme la prednisone, ont un effet rapide en réduisant l'inflammation par l'intermédiaire de la répression des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6). Ils sont utilisés à faible dose (5-10 mg/jour) pour contrôler les poussées ou en pont thérapeutique avant l'efficacité des traitements de fond (Smolen et al., 2020). L'utilisation à long terme de ces médicaments est restreinte en raison de leurs effets indésirables (ostéoporose, diabète, infections). Dans l'est de l'Algérie, leur disponibilité est satisfaisante, cependant, le manque de suivi fréquent amplifie les risques d'effets indésirables. (Figure 31)

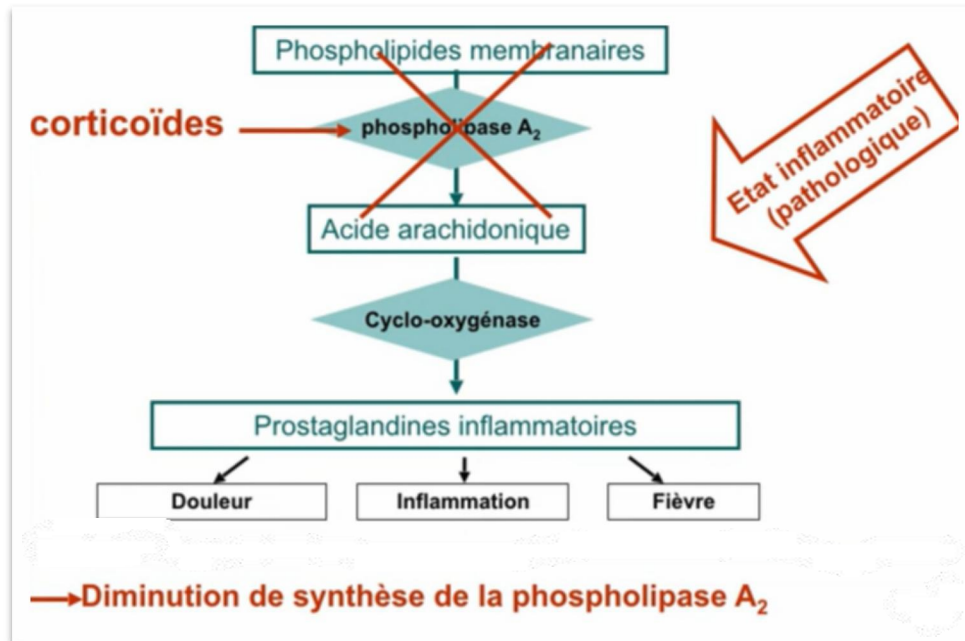


Figure 31: Mécanisme d'action des corticostéroïdes dans la régulation de l'inflammation (Smolen et al., 2020).

- **Biothérapies ciblant les cytokines**

Les biothérapies, comme les anti-TNF (adalimumab, etanercept) et les anti-IL-6 (tocilizumab), ciblent les cytokines impliquées dans l'inflammation. Les médicaments anti-TNF inhibent le TNF- α , ce qui atténue la synovite, alors que le tocilizumab agit sur l'IL-6 pour réduire les érosions (Burmeser & Pope, 2017). Environ 60-70 % des patients répondent à ces traitements, mais leur coût élevé limite leur usage en Algérie orientale, où les patients se tournent souvent vers des alternatives moins efficaces.

7.2. Traitement de fond

Les thérapies de base agissent sur l'évolution de la PR en s'attaquant aux processus immunologiques (Smolen et al., 2020).

- **DMARDs conventionnels**

Le traitement repose principalement sur les DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) conventionnels, tels que le méthotrexate. Le méthotrexate entrave la multiplication des lymphocytes T et la synthèse de cytokines, ce qui freine l'évolution des lésions (Smolen et al., 2020). Il est administré à 10-25 mg/semaine, avec une efficacité dans 50-70 % des cas. Ses effets secondaires (hépatotoxicité, nausées) nécessitent

une surveillance hépatique régulière, souvent difficile dans l'Est algérien en raison du manque de laboratoires spécialisés (Atouf et al., 2008).

• DMARDs biologiques

Les DMARDs biologiques incluent le rituximab (anti-CD20) et les inhibiteurs JAK (tofacitinib). Le rituximab élimine les lymphocytes B, ce qui diminue les auto-anticorps (anti-CCP, FR), alors que le tofacitinib inhibe la voie JAK-STAT, réduisant l'inflammation (**Burmester& Pope, 2017**). Ces thérapies sont conseillées pour les patients qui ne répondent pas aux DMARDs traditionnels, cependant, leur prix élevé et leurs effets indésirables (infections, thromboses) restreignent leur utilisation locale (**Figure 32**).

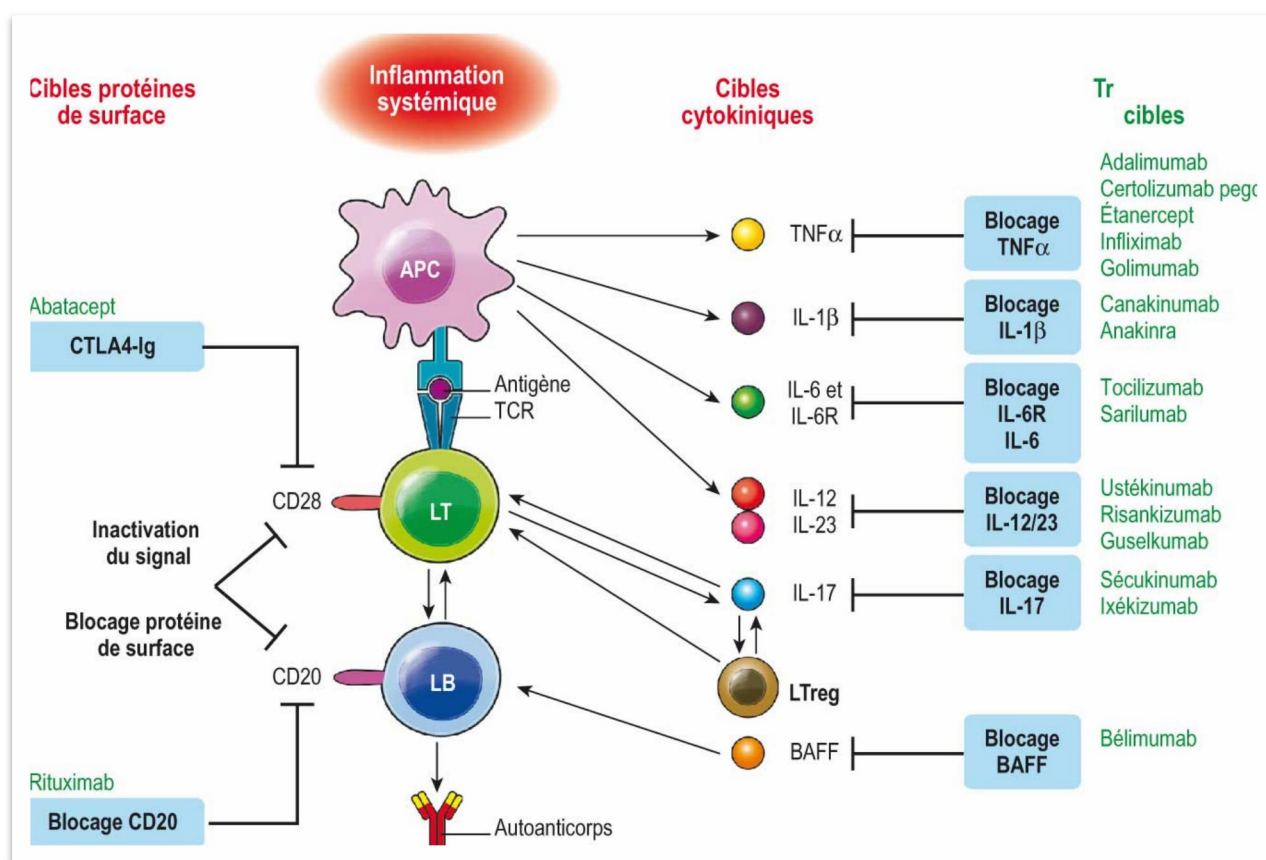


Figure 32: Mécanismes d'action des différents biomédicaments (**Burmester& Pope, 2017**).

• Stratégies d'optimisation

L'objectif de la stratégie « traiter jusqu'à l'objectif » est d'obtenir une rémission ou une activité minimale de la maladie, en modifiant les doses en fonction des scores DAS28 (**Smolen et al., 2020**). Dans l'est de l'Algérie, le manque de rhumatologues qualifiés dans

cette approche empêche son adoption, amplifiant ainsi les inégalités en matière de résultats thérapeutiques.

7.3. Autres moyens thérapeutiques

Les méthodes non médicamenteuses viennent s'ajouter aux thérapies à base de médicaments pour optimiser la fonctionnalité (**Burmester& Pope, 2017**).

- **Rééducation et kinésithérapie**

La kinésithérapie fortifie les muscles autour des articulations, diminue la rigidité et empêche les déformations (par exemple : exercices d'amplitude pour les mains). Pour préserver la mobilité, elle est indispensable, mais dans les pays à ressources limitées, l'accès aux physiothérapeutes peut être restreint, contraignant les patients à chercher des alternatives non officielles (**Brooks, 2006**) (**Figure 33**).



Figure 33: Kinésithérapie Rhumatologique (**Burmester& Pope, 2017**).

- **Approches diététiques et psychologiques**

Un régime anti-inflammatoire riche en oméga-3 (poissons, noix) peut réduire l'inflammation systémique (**Calder, 2015**). Le soutien psychologique, via des thérapies cognitivo-comportementales, aide à gérer le stress, un facteur aggravant (**Tobón et al., 2010**). Ces approches sont sous-utilisées en Algérie orientale faute de sensibilisation et de ressources.

- **Thérapies complémentaires**

L'acupuncture et les traitements par la chaleur peuvent atténuer la douleur, bien que leur efficacité puisse fluctuer (**Vickers et al., 2012**). Dans l'Est de l'Algérie, ces alternatives sont rarement proposées, les patients optant plutôt pour des thérapies traditionnelles (plantes, ventouses), qui s'avèrent souvent inefficaces.

7.4. Traitements chirurgicaux

Les interventions chirurgicales sont réservées aux cas avancés avec destructions articulaires irréversibles (**Smolen et al., 2020**).

- **Synovectomie**

La synovectomie, souvent réalisée sur les petites articulations (poignets, doigts), retire le pannus synovial pour réduire l'inflammation et prévenir les érosions (**Burmester& Pope, 2017**). Elle est utile pour atténuer la douleur, mais son utilisation est restreinte dans l'Est algérien à cause du déficit de chirurgiens spécialisés (**Figure 34**).

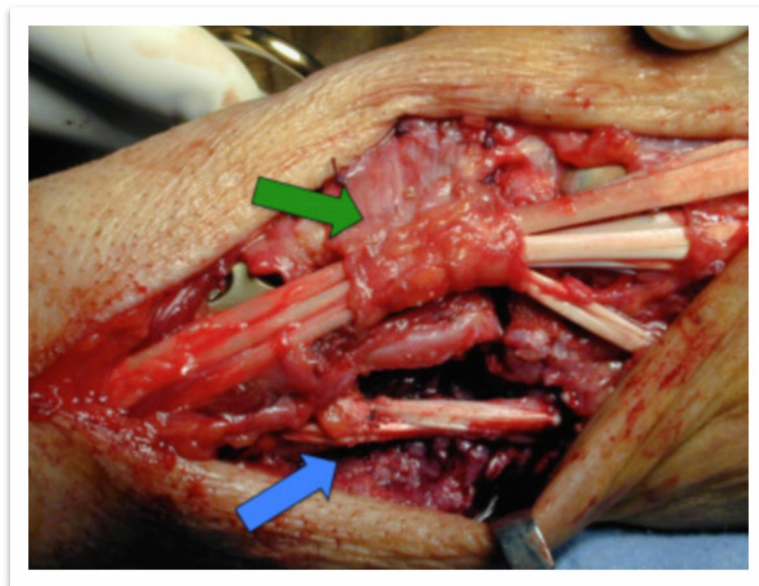


Figure 34: Synovectomie du poignet rhumatoïde (**Burmester& Pope, 2017**).

- **Arthroplastie**

L'arthroplastie (remplacement de l'articulation) est recommandée pour les articulations majeures (genou, hanche) qui ont subi des dommages importants. Dans 80 à 90 % des situations, les prothèses favorisent la mobilité, néanmoins leur prix onéreux et les complications éventuelles (comme des infections ou un descellement) constituent un obstacle

(Smolen et al., 2020). Les longues files d'attente à Guelma exacerbent les handicaps (**Figure 35**).

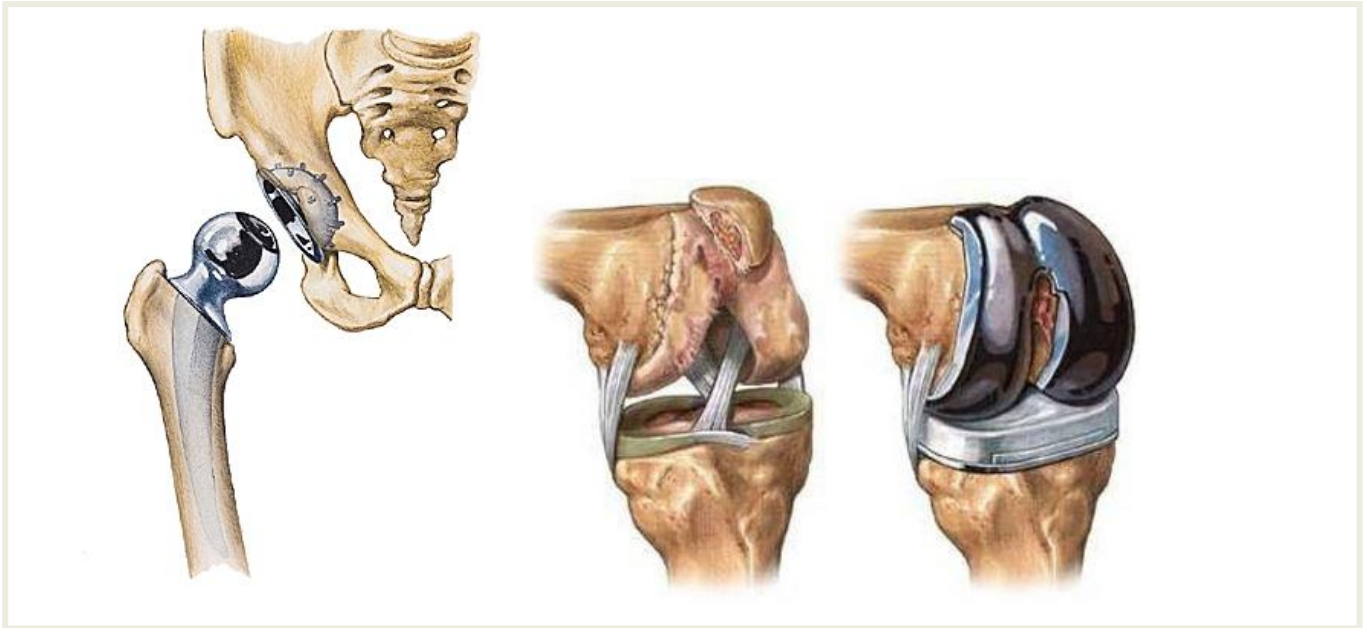


Figure 35: Arthroplastie de (Hanche, genou) (Smolen et al., 2020).

Autres interventions

L'arthrodèse, qui est une fusion articulaire, a pour but de stabiliser les articulations déformées comme la cheville, alors que la correction des déformations, par exemple par ténotomie, vise à améliorer la fonctionnalité. Bien qu'elles soient avantageuses, ces procédures demeurent peu fréquentes dans l'est de l'Algérie en raison d'un manque d'infrastructures appropriées (Smolen, Aletaha, & McInnes, 2016).

Chapitre II :

**Étude Épidémiologique de la
PR dans l'Est Algérien**

I. Objectif de l'étude :

Nous vivons chaque année une mobilisation des services de santé, Le procédé est simple, ne prend pas de temps mais, combien important pour la santé et Bien-être des habitants, il faut lutter pour trouver les guérisons de plusieurs maladies et d'arrêter la souffrance de plusieurs malades est pourquoi il faut lutter contre cette grave maladie (**Figure 36**).

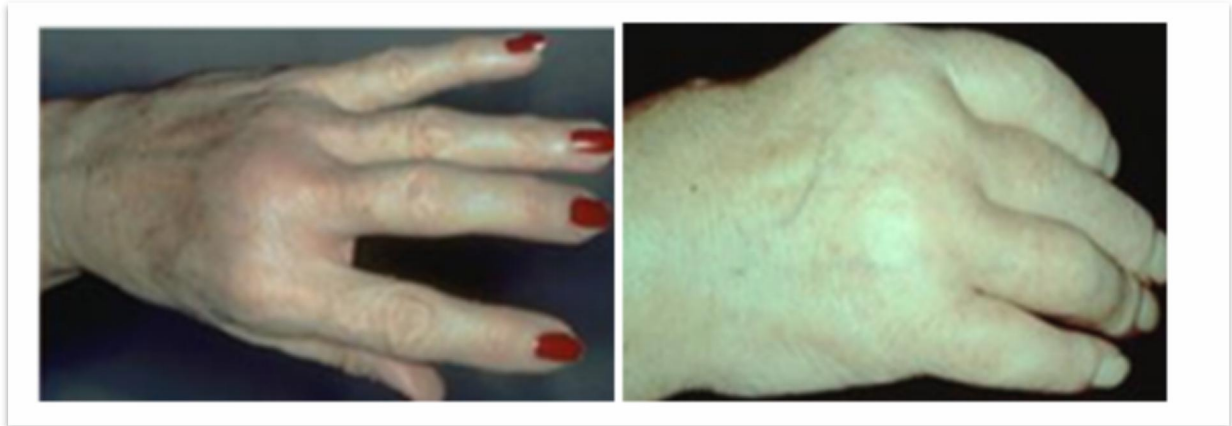


Figure 36: La polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite est une maladie fréquente qui commence généralement autour de 50 ans, pourtant elle peut survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans.

La polyarthrite rhumatoïde est trois fois plus fréquente chez la femme avant 60 ans, mais ce déséquilibre de la sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge.

L'importance est de mener une étude épidémiologique pour connaître les causes de la maladie, les facteurs qui contribuent à son développement et les signes de danger qui affectent sa survenue au sein de la population. Tels sont les principaux objectifs de cette étude est d'être au courant le taux de prévalence de la maladie dans la zone d'étude et l'évaluation de la prévalence des facteurs qui favorisent la maladie.

1. Pourquoi en étudie le polyarthrite dans est Algérie :

L'étude de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en est Algérie est motivée par plusieurs raisons, liées à des facteurs épidémiologiques, scientifiques, sociaux et médicaux.

- **Régions spécifiques :**

Les données montrent une prévalence plus élevée dans certaines régions, comme les Hauts-Plateaux

- **Des recherches génétiques :** ont été menées en Algérie pour explorer les associations entre la PR et certains polymorphismes génétiques,

- **Défis de prise en charge médicale :**

Diagnostic tardif : En Algérie, les patients souffrent souvent de symptômes pendant environ deux ans avant d'obtenir un diagnostic. Les études visent à promouvoir un diagnostic précoce pour limiter les destructions articulaires irréversibles.

2. Hypothèse et problématique spécifiques :

La polyarthrite rhumatoïde en Algérie présente une prévalence sous-estimée, avec une prédominance féminine et une association significative à des facteurs environnementaux et socio-économiques spécifiques, ce qui freine le diagnostic précoce et l'accès à une prise en charge optimale.

3. Problématique :

Quelle est la prévalence réelle de la polyarthrite rhumatoïde dans la région Est de l'Algérie, quels sont les profils cliniques et sociodémographiques des patients, et quels facteurs influencent le retard diagnostique et la prise en charge dans ce contexte régional spécifique ?

II. méthodologies de l'enquête :

1. Situation géographique La wilaya de Guelma

Guelma se localise au Nord-de l'Algérie à 290 m d'altitude. Elle s'étend de 39° au 40° de l'altitude Nord et du 5° au 6° de longitude est. Elle occupe une position géographique stratégique, elle est donc un point de rencontre entre les pôles industriels du Nord (Annaba et Skikda), les centres d'échanges au sud (Oum El Bouaghi et Tébessa) et la proximité du territoire tunisien à l'Est. Elle couvre une superficie de 4101 km² et elle est limitée par : -la wilaya d'Annaba, au Nord. -la wilaya de Skikda, au Nord-Ouest. -la wilaya de Constantine, à

l'ouest. -la wilaya d'Oum El Bouaghi, au Sud. -la wilaya de Souk Ahras, à l'Est. -la wilaya d'El Taref, au Nord-Est(**Figure 37,38**).



Figure 37: Localisation de la wilaya de Guelma.

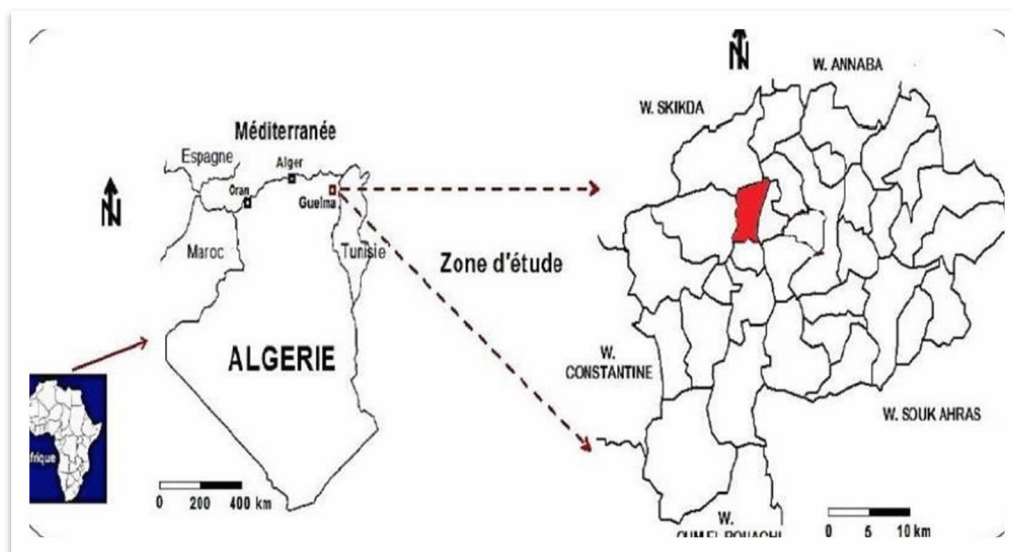


Figure 38: Situation géographique de la zone d'étude

- La wilaya d'Annaba, au Nord : Avec son port et son aéroport, ainsi qu'une zone Industrielle assez importante, distante de quelques 60 km.
- La wilaya de Skikda, au Nord - Ouest : Avec son port et son complexe pétrochimique, Est à moins de 80 km.

- La wilaya de Constantine, à l'Ouest: Son aéroport, SES potentialités de capitale de l'Est du pays sont à 100 km.
- La wilaya d'Oum-El-Bouaghi, au Sud : Porte des hauts plateaux, est à 100 km.
- La wilaya de Souk-Ahras, à l'Est : Région frontalière à la Tunisie, est à 78 km.
- La wilaya d'El-Tarf, au Nord-Est: wilaya agricole et touristique, port de pêche, frontalière à la Tunisie, est à 115 km **(RBACO U., 2012)**.

On dénombre 5 entrées qui présentent des caractéristiques routières différentes.

- L'entrée 1 : BAB ANNABA est situé sur un axe de circulation qui relie Annaba à Guelma la RN 21.
- L'entrée 2 : BAB SKIKDA, entrée mal organisée à cause du commerce informel à restructurer et à sécuriser.
- L'entrée 3 : BAB CONSTANTINE, entrée mal organisée à cause du commerce informel AUSSI à restructurer et à sécuriser.
- L'entrée4 : BAB ESOUK, entrée à forte circulation à cause de la voie passage.
- L'entrée 5 : Bâb SOUK AHRAS, est situé sur un axe de circulation qui relie SOUK AHRAS à Guelma la RN 80(**Figure 39**).

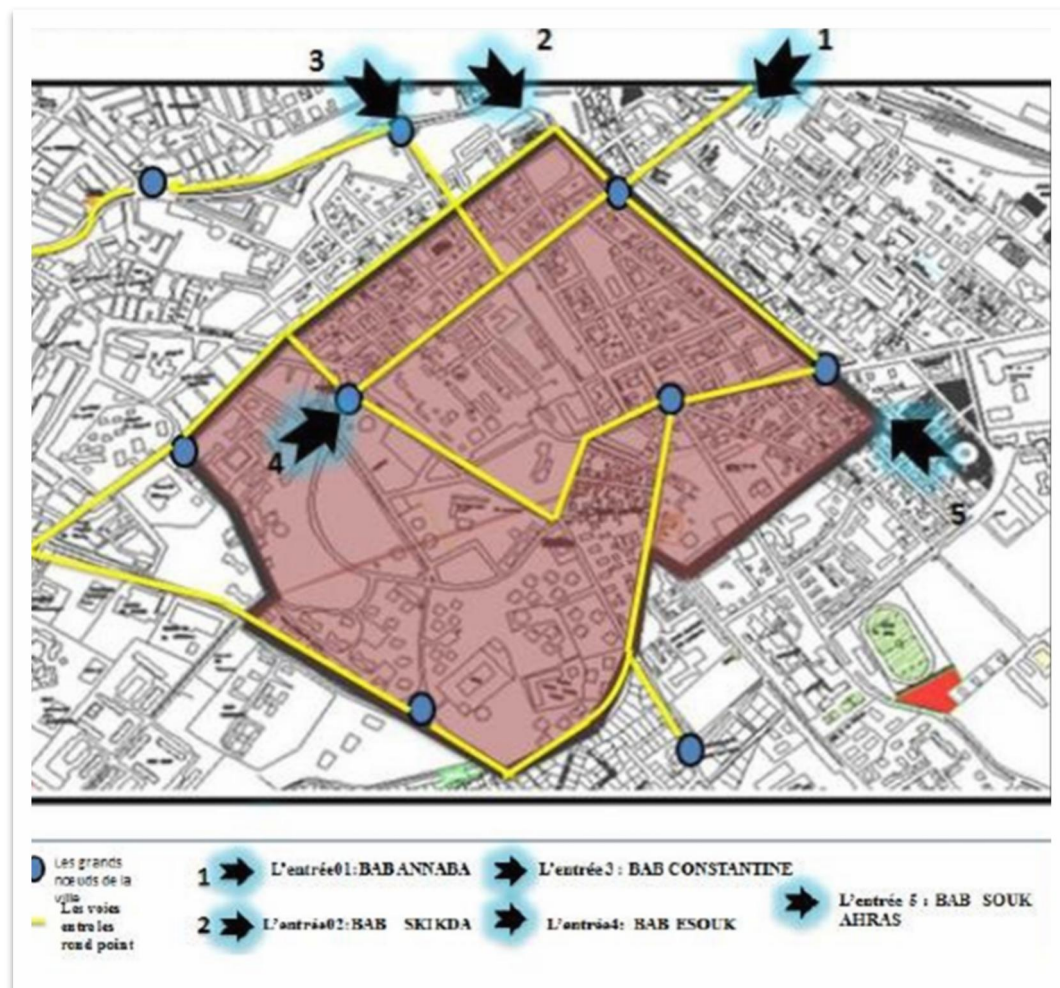


Figure 39: Les entrées de la wilaya de Guelma.

• Population d'étude

Elle s'étend sur une superficie de 3.686,84 Km², et compte une population de 576.955 habitants en 2022, soit une densité moyenne de 156 hab/km².

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

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Les critères d'inclusion et d'exclusion pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont utilisés da Critères d'inclusion.

Le patient doit présenter au moins une articulation gonflée (synovite clinique) non expliquée par une autre pathologie (ex. : arthrose, lupus, infection, goutte).

Une fois cette condition remplie, un système de points est appliqué sur 4 domaines, avec un seuil de 6 points ou plus pour classer la polyarthrite rhumatoïde. Atteinte articulaire : 1 grande articulation : 0 point 2 à 10 grandes articulations : 1 point

- **Atteinte articulaire :**

- 1 grande articulation : 0 point.
- 2 à 10 Grandes articulations : 1 point.
- 1 à 3 petites articulations: 2 points.
- 4 à 10 Petites articulations : 3 points.
- Plus de 10 articulations atteintes, dont au moins 1 petite : 5 points.

- **Sérologie (FR et ACPA) :**

- Négatif : 0 point.
- Faiblement positif (1 à 3 fois la normale) : 2 points.
- Fortement positif (> 3 fois la normale) : 3 points.

Durée des symptômes articulaires :

- Moins de 6 semaines : 0 point.
- 6 semaines ou plus : 1 Point.

Inflammation biologique :

- CRP et VS normales : 0 point.
- CRP ou VS élevée : 1 points un cadre diagnostique ou de recherche clinique.

- **Critères d'exclusion :**

Les diagnostics suivants doivent être exclus pour classer une PR :

Autres arthropathies inflammatoires, comme : Lupus érythémateux systémique
Spondylarthrites Arthrite psoriasique Goutte ou pseudo goutte Infections articulaires

3. Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique concernant les cas de la Polyarthrite Rhumatoïde diagnostiqués de deux périodes :

- ✓ Depuis l'année 2023 jusqu' à l'année de 2024.
- ✓ Début de l'année 2025.

- **Cadre d'étude :**

Notre étude a été réalisée dans Etablissement public hospitalier (EPH) HOSPITAL EL HAKIM OKBI qui se trouve au(Nord Est de l'Algérie), Depuis l'année 2023 jusqu' à l'année de 2024 et le début de 2025 sur une période d'un mois menée au service de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'Hôpital Hakim Okbi de Guelma.et aussi d'après le registre de consultation en rhumatologie de la polyclinique « oued zenati Guelma » et la wilaya de « Taraf ».

4. Collecte des données :

La collecte que nous avons prélevé des échantillons prélèvements effectués au niveau de l'établissement public hospitalier des services de l'hôpital Al-Hakim Okbi en fonction de l'âge, du sexe et de l'adresse du 2025.

L'accès aux archives et aux registres de données et les dossiers des malades nous a permis de collecter les informations des malades qui souffrent de la PR pendant les années 2023/2024 .2025 Les données que nous avons effectuées sont :

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

Chapitre III :

Résultats et Analyse

Statistique

1. Présentation et discussion des résultats :

1. Répartition des malades atteints par la polyarthrite rhumatoïde dans la wilaya de Guelma durant la période 2023-2024 et début de 2025 :

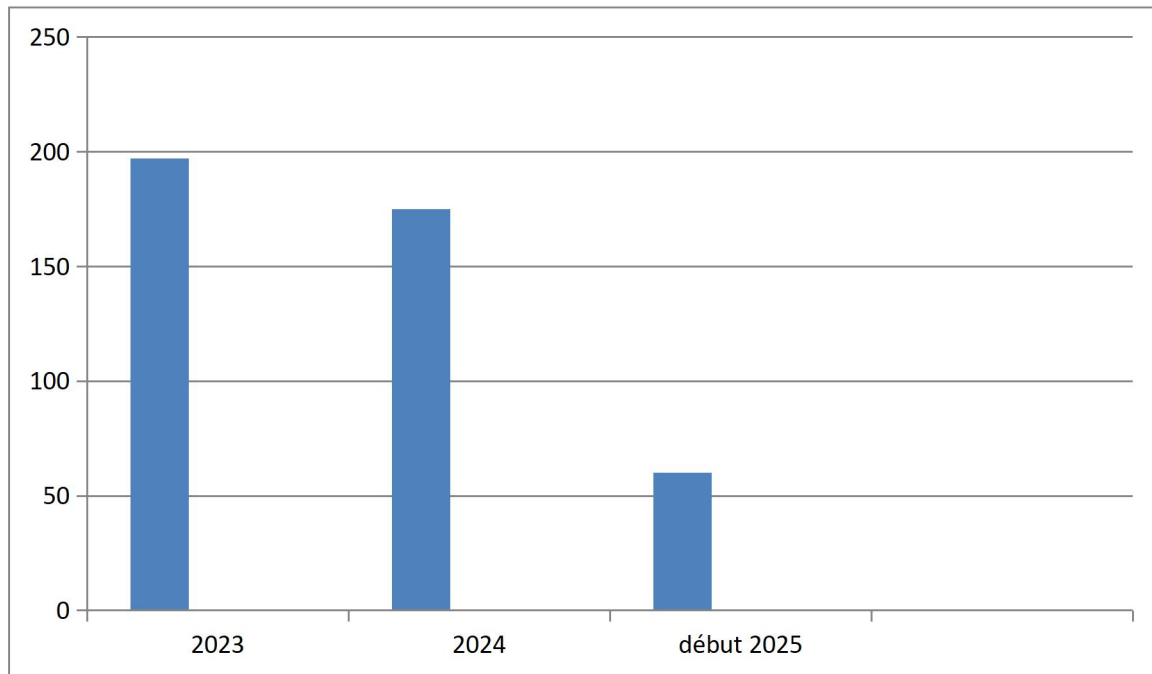


Figure 40: Répartition du nombre annuel des patients enregistrés durant la période 2023-2025.

Le nombre des malades suivis pour la polyarthrite rhumatoïde est de 448 retrouvés dans le registre de consultation du service rhumatologie el Hakim Okbi Guelma et de la polyclinique OUAD ZNATI Guelma et El Taraf de l'année 2025 (figure).

On observe une tendance claire à la baisse du nombre de cas enregistrés sur la période. Cette diminution pourrait être due à une meilleure prise en charge, une réduction de l'incidence, ou des changements dans les méthodes de collecte des données.

2. Répartition des malades selon le sexe :

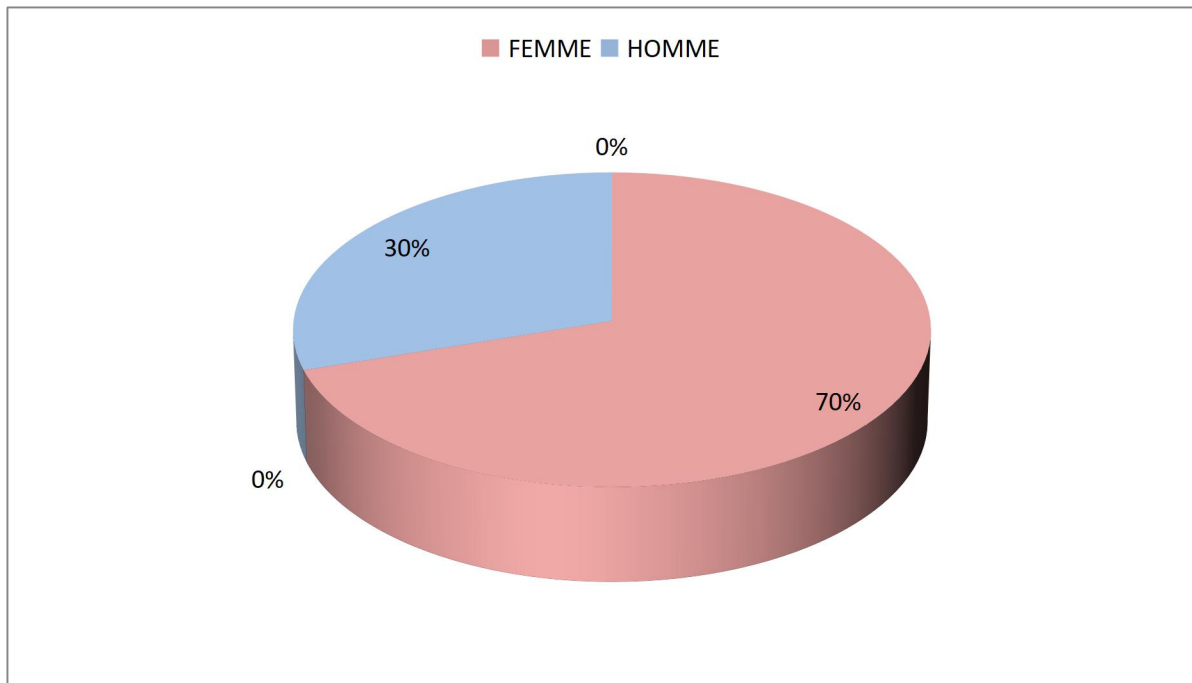


Figure 41: Répartition de cas de polyarthrite rhumatoïde en fonction de sexe entre 2023-2025.

Il y a une nette prédominance des cas chez les femmes, qui représentent plus des deux tiers des patients. Cette disparité est cohérente avec les données épidémiologiques globales sur la polyarthrite rhumatoïde, qui touche davantage les femmes, en raison de facteurs hormonaux ou immunitaires.

3. Répartition Des Malades Selon Les Tranches d'âge :

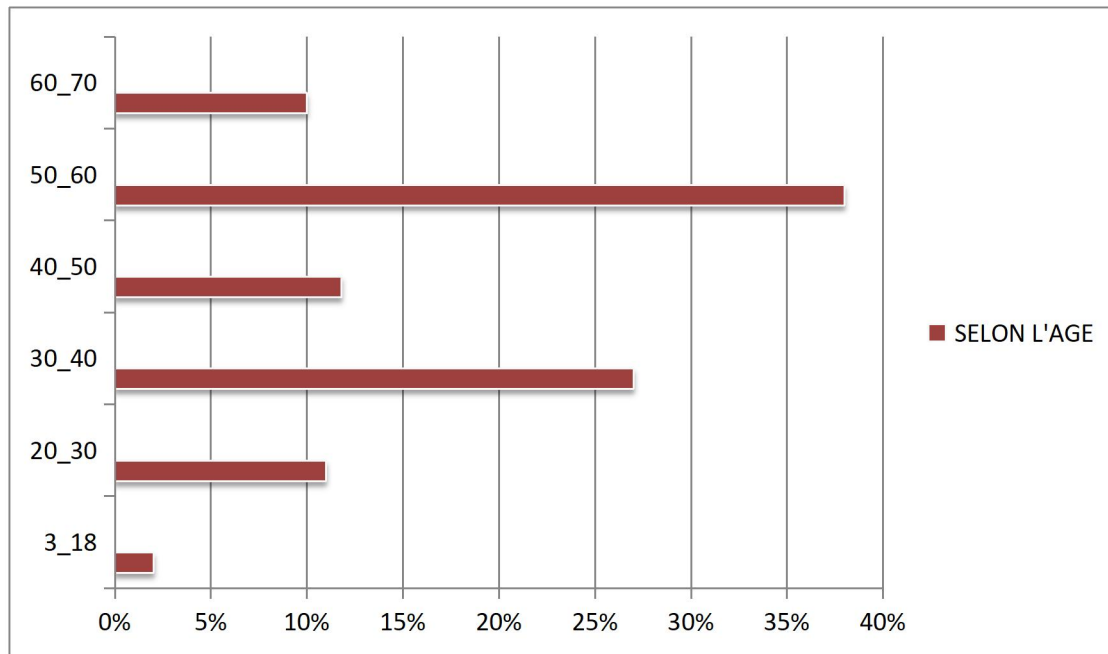


Figure 42: Répartition des malades selon les tranches d'âge entre 2023-2025 (Guelma et El Taraf).

D'après les résultats obtenus, la polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge mais la prévalence augmente surtout à la tranche d'âge [50-60] avec un pourcentage de 38%. Ces résultats sont concordants avec ceux de littérature.

Conclusion

Conclusion

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique invalidante, caractérisée par une grande variabilité et des lésions articulaires. C'est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent et le plus sévère chez l'adulte, affectant environ 1 % de la population mondiale, surtout entre 40 et 60 ans, avec une nette prédominance féminine (4 femmes pour 1 homme). Elle impacte fortement la qualité de vie, la capacité à travailler et, à long terme, l'espérance de vie, pouvant entraîner un handicap ou une perte de fonction.

Le traitement de la PR repose sur un diagnostic précoce, principalement clinique, appuyé par des marqueurs comme le facteur rhumatoïde (FR) et les anti-CCP pour réduire la subjectivité, surtout en phase initiale. La prise en charge va au-delà des médicaments, nécessitant une approche multidisciplinaire pour traiter le patient dans sa globalité. Des programmes standardisés de dépistage et de gestion des comorbidités, en collaboration avec divers soignants, pourraient réduire leur incidence.

Les biothérapies, issues de la biotechnologie, enrichissent les options thérapeutiques pour les maladies auto-immunes comme la PR. Elles ciblent des mécanismes immunologiques précis, comme les cytokines, les lymphocytes B et T, la Co-stimulation, le système du complément ou le recrutement inflammatoire. Leur avenir dépend des avancées en immunologie, biologie moléculaire et génétique pour identifier de nouvelles cibles et développer des traitements plus efficaces et durables, tout en surveillant attentivement leurs effets secondaires.

Les références bibliographiques

A

- Adams, P. C., & Barton, J. C. (2011). *Haemochromatosis*. The Lancet, 378(9809), 1975-1984.
- Aho, K., Koskenvuo, M., Tuominen, J., & Kaprio, J. (1986). Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol*, 899-902.
- Ait Ali, K., Djennane, M., Belkacem, S., Slimani, N., & Djabour, M. (2018). Les attentes oculaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Congrès SFO Société Française d'Ophtalmologie, Paris*.
- Aletaha, D., et al. (2010). *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. Annals of the Rheumatic Diseases, 69(9), 1580-1588.
- Alpízar-Rodríguez, D., et al. (2016). *The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis*. Rheumatology. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew318>
- Azzouz, D., Sahli, H., Hakim, M., Cheour, E., Elleuch, M., Meddeb, N., & Sellami, S. (2008). *Tamponnade compliquant une polyarthrite rhumatoïde : à propos d'une observation*.

B

- Baclé, M. (2012). *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*. UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen.
- Bang, S.Y., Lee, K.H., Cho, S.K., Lee, H.S., Lee, K.W., & Bae, S.C. (2010). Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope. *Arthritis Rheum*, 62(2), 369-77.
- Balestrieri, G., Tincani, A., Migliorini, P., Ferri, C., Cattaneo, R., & Bombardieri, S. (1984). Inhibitory effect of IgM rheumatoid factor. *Arthritis Rheum.*, 27(10), 1130-1136.
- Baughman, R. P., et al. (2011). *Sarcoidosis*. The Lancet, 377(9764), 557–566.

C

- Carter, J. D., & Hudson, A. P. (2010). *Reactive arthritis: Clinical aspects and medical management*. *RheumaticDiseaseClinics of North America*, 36(1), 75–91.
- Chammas, M. (2004). *Le poignet rhumatoïde*. *Chirurgie de la main*, 24, 275-298.
- Cooper, N. J. (2000). *Economic burden of rheumatoid arthritis: A systematic review*. *Rheumatology*, 39(1), 28–33.
- Costenbader, K.H., Feskanich, D., Mandl, L.A., &Karlson, E.W. (2006). *Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women*. *Am J Med*, 119(6), 503.e1–503.e9.
- Cotten, A., Da Silva, J., Guyot Drouot, M., Flipo, R.M. (2005). *Chapitre premier rhumatismes inflammatoires chroniques. Pieds dans le service Rhumatologie au Chu du point G, université de Bamako*, 05p.
- Coulie, P.G., & Van Snick, J. (1985). *Rheumatoid factor (RF) production during anamnestic immune responses*. *J. Exp. Med.*, 161(1), 88–97.
- Cross, M., Smith, E., Hoy, D., et al. (2014). *The global burden of rheumatoid arthritis*. *Annals of the RheumaticDiseases*, 73(7), 1316–1322.

D

- Denton, C. P., & Khanna, D. (2017). *Systemicsclerosis*. *The Lancet*, 390(10103), 1685–1699.
- 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., &Baeten, D. (2011). *Spondyloarthritis*. *The Lancet*, 377(9783), 2127–2137.
- Dougados, M., Raissouni, N., Gossec, L., Ayral, X. (2005). *Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une PR récente*. *Rev Rhum*, 72:195-200.

F

- Fautrel, B. (2008). *Adult-onset Still disease*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 22(5), 773–792.

G

- Gillmore, J.D., & Hawkins, P.N. (2019). *Amyloidosis and the kidney*. Nature Reviews Nephrology, 15(4), 223–238.
- Grilo, R.M. (2007). *Modèle clinique de la polyarthrite rhumatoïde*. In: Douleur, Inflammation, pp. 45–59.

H

- Hamad, M. Ben, et al. (2011). *STATs and the risk of rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 29(2), 269–274.
- Haugen, I. K., et al. (2016). *Hand osteoarthritis and MRI*. Annals of the Rheumatic Diseases, 75(6), 1049–1055.
- Hill, J.A., Southwood, S., Sette, A., Jevnikar, A.M., Bell, D.A., & Cairns, E. (2003). *Arginine to citrulline and HLA-DRB10401 binding**. J. Immunol., 171(2), 538–541.
- Hughes, G.C., & Choubey, D. (2014). *Oestrogen and progesterone in autoimmune diseases*. Nature Reviews Rheumatology, 10(12), 740–751.

J–K

- J. Kurkó, T. Besenyei, J. Laki, T.T. Glant, K. Mikecz, et al. (2013). *Genetics of rheumatoid arthritis: a comprehensive review*. 45, 170–179.
- Kallberg, H., et al. (2007). *Gene-gene and gene-environment interactions in RA*. Am J Hum Genet, 80(5), 867–875.
- Klareskog, L., Catrina, A.I., & Paget, S. (2009). *Rheumatoid arthritis*. The Lancet, 373, 659–672.

L

- Lie, B.A., et al. (2007). *PTPN22 and joint destruction in RA*. Ann Rheum Dis, 66(12), 1604–1609.
- Lipsky, P.E. (2001). *Polyarthriterhumatoïde*. In: Harrison, *Principes de médecine interne*, 14e éd. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, Tome 2, pp. 2164–2173.
- Lundberg, I.E., et al. (2017). *Idiopathic inflammatory myopathies classification criteria*. Ann Rheum Dis, 76(12), 1955–1964.

M

- Manger, B., & Schett, G. (2014). *Paraneoplastic syndromes in rheumatology*. Nature Reviews Rheumatology, 10(11), 662–670.
- Martens, P.B., Goronzy, J.J., Schaid, D., & Weyand, C.M. (1997). *Expansion of CD4+ T cells in severe RA*. Arthritis Rheum, 40(6), 1106–1114.
- Matcham, F., Rayner, L., Steer, S., & Hotopf, M. (2013). *Depression in RA: A systematic review*. Rheumatology, 52(12), 2136–2148.
- Mazières, B., Contagrel, A., & Constantin, A. (1999). *La polyarthrite rhumatoïde*. Guide pratique du rhumatologue, pp. 307–327.

N–P

- Nam, J.L., Ramiro, S., Gaujoux-Viala, C., et al. (2014). *Biologic DMARDs: A systematic review*. Ann Rheum Dis, 73(3), 516–528.
- Neogi, T., et al. (2015). *2015 Gout classification criteria*. Arthritis Rheumatol, 67(10), 2557–2568.
- Oliver, J.E., & Silman, A.J. (2006). *Risk factors for RA*. Scand J Rheumatol, 35(3), 169–174.
- Petri, M., et al. (2012). *SLICC classification criteria for SLE*. Arthritis Rheum, 64(8), 2677–2686.
- PICARD (2018). *Polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie à la thérapie*. Université de Limoges.

- Pillon, F., & Michiels, Y. (2013). *Manifestations cliniques de la PR*. Actualité Pharmaceutique, No. 531, pp. 3–5.
- Plenge, R.M., Seielstad, M., & Padyukov, L. (2007). *TRAF1–C5 as RA risk locus*. N Engl J Med, 357, 1199–1209.

R

- Ryckewaert, A. (1987). *Rhumatologie, pathologie osseuse et articulaire*. Paris: Flammarion.

S–Z

- Scott, D.L. (2002). *Diagnosis and prognosis of early arthritis*. Arthritis Rheum, 46, 289–290.
- Shiboski, C.H., et al. (2017). *Sjögren's syndrome classification criteria*. Ann Rheum Dis, 76(1), 9–17.
- Silman, A.J. (1993). *Twin concordance rates for RA*. Br J Rheumatol, 32(10), 903–907.
- Smolen, J.S., Aletaha, D., & McInnes, I.B. (2016). *Rheumatoid arthritis*. The Lancet, 388(10055), 2023–2038.
- Smolen, J.S., Landewé, R.B.M., Bijlsma, J.W.J., et al. (2020). *EULAR recommendations update 2019*. Ann Rheum Dis, 79(6), 685–699.
- Stolt, P., et al. (2003). *Cigarette smoking and RA*. Ann Rheum Dis, 62(9), 835–841.
- Sugiyama, D., et al. (2010). *Smoking and RA: meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 69(1), 70–81.
- Toussiot, E., & Roudier, J. (2007). *RA and Epstein-Barr virus*. Jt Bone Spine, 74(5), 418–426.
- van Venrooij, W.J., et al. (2008). *Anti-CCP antibodies*. Nat Rev Rheumatol, 4(6), 294–302.
- Van den Hoogen, F., et al. (2013). *2013 Classification criteria for systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 72(11), 1747–1755.

- Wilfried, G. (2014). *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert*. Thèse de docteur en pharmacie, pp. 42–47, 49–52.
- Wolfe, F., et al. (2010). *Fibromyalgia diagnostic criteria*. *Arthritis Care Res*, 62(5), 600–61