

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

Thème

Contribution A l'Etude Epidémiologique De La Polyarthrite Sur l'Est Algérien (Guelma).

Présenté par :

- Ammari Soulaf
- Khalfalaoui Chaima
- Kaidouchi Faiza

Devant le jury composé de :

Président :	Mairif Sameh	(M.C.B)	Université de 8 mai 1945 Guelma
Examineur :	Hmici Ahmed	(M.C.B)	Université de 8 mai 1945 Guelma
Encadreur :	Younsi Mourad	(M.C.B)	Université de 8 mai 1945 Guelma

Juin 2022

Remerciement

Avant tout, louange à ALLAH le Tout Puissant de m'avoir aidé à réaliser ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à mon encadrant Monsieur Younsi.M Pour le privilège qu'il m'a fait en acceptant de diriger ce Travail.

Sa gentillesse, son humilité, sa riche expérience et son accueil amical Il nous a toujours soutenu et inspiré pour continuer et perfectionner ce travail.

Nous remercions les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail : Madame Mairif .S et Monsieur hemici .A qui me font le Grand honneur d'évaluer ce travail.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à tous mes camarades Pour leurs encouragements.

Merci à tous.



Didicace :

J'ai Le Grand Plaisir De Dédier Ce Modeste Travail :

*A Ma Très Chère Père, AMMARI ABD AL HAKE , Pour Ses
Encouragements ,Son Soutien , Surtout Pour Son Amour Et Son Sacrifice Afin
Que Rien N'entrouve Le Déroulement De Mes Etudes*

*Amon Très Chère Mère WASSILA, Qui Me Donne Toujoure Les Poire De
Vivre Et Qui N'a Jamais Cessé De Prier Pour Moi.*

*Amon Frères ADEM et A ma Sœur, DJOUHAINA et Notre Petite Sour
SARA.*

Que Dieu Vous Aide A Suivre Ce Pas Des Etudes

A Mes Meilleurs Amis : Marwa, Chaima ,Faiza Aya.

Enfin,Que Toute Personne Quede Pris Ou De Loi ,

*A La Mise En Œuvre Du Present Mémoire, Trouve Ici Lexpression De Nos
Affection De Reconnaissance*

*AMMARI
SOULAF*





*Je Tiens Tout D'abord A Remercier ALLAH Le Tout Puissant Et
Miséricor Dieux.*

Je Dédie Ce Travail :

A MES CHERS PARENTS :

*A Mon Père Khalfallaoui Lakhdar Mon Soutien Et Ma Force Dans La Vie , Et
Ma Mère Boussaha Fouziya Que J'aime Tant , Sans Les Quels Je Ne Serais
Jamais Arrivée La Ou J'en Suis .*

A Mon Mari Hamdi .B :

*Je Vous Remercie Pour Tout Le Soutien Que Vous M'avez Apporté Depuis Le
Début J'espère Que Vous Etes Ma Bénédiction Eternelle .*

A Mes Chère Soeurs Meraim , Nour El Houda ; Sara Et Mon Frère YASSER

Mes Chères Amies : Meraim ; Soulaf , Faiza ; Selma Et Toute Mes Amies

Chacun A Son Nom .

*Je Dédie Cet Humble Travail Cette Thèse Tous Ceux Qui Ont Contribué De Près
Ou De Loin A La Réalisation De Cette These.*

Khalfelaoui

Chaima





Dédicace

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

Je dédie ce travail

*A Mes Chers Parents AMAR Et RABIAA Que J'aime Tant, Sans Lesquels Je Ne Serais
Jamais Arrivée La Ou J'en Suis.*

A Mes Chers Sœurs Saliha , Et SAMRA , Et BOUTHAINA

Et Mon Frère AYOUB

A mon soutien permanent KARIM

A Mes Chers Amis : « Chaima Et Soulaf Et Asma Et Michou Et Bouchra »

*Je Vous Aime, Je N'oublierai Jamais Les Bons Moments Et Les Aventures Qu'on A
Vécu Ensemble.*

A Toute Ma Famille Pour Leur Soutien Et Leurs Encouragements

Je Dédie Ce Modeste Travail A Toute Personne Ayant Contribué

De Près Ou De Loin A La Réalisation De Ce Mémoire.

KAIDOUCHI

FAIZA



SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I: Rappel bibliographiques

I.Définition 2

II.Aspecte épidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde 3

III.Aspect clinique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) 5

1.La phase d'initiation 6

1.1.La symptomatologie clinique 6

1.2.Signes généraux 7

1.3.Les principaux modes de début 7

2 .La phase d'état 8

2.1. Manifestations articulaires 8

2.2. Les Mains 9

2.3. Les poignets 10

2.4-pieds 12

2.5 Les genoux 13

2.6. Les coudes 14

2.7. Les épaules 15

2.8. Le rachis cervical 16

2.9. Autres atteintes 16

2.10. Les manifestations tendineuses 17

2.11- les manifestations extra-articulaires 17

IV. Aspecte étiologique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) 19

1. Facteur génétique 19

2 .Facteurs hormonaux	22
3.Facteurs environnementaux	23
4. Les facteurs immunologiques	24
5. Les facteurs nutritionnels	24
6. Les facteurs psychologiques	25
V. Physiopathologies	25
1. Immunopathologie des lésions articulaires	25
1.1. La phase d'initiation	26
1.2. La phase de recrutements et d'inflammation	28
2. Les lymphocytes T (LT)	29
3. Les lymphocytes B	31
4. Cellules dendritiques.....	32
5. Les synoviocytes	32
6. Le trouble de la régulation des cytokines	33
6.1 Cytokines pro –inflammatoires	34
6.1.1 TNFa	35
6.1.2 Interleukine 1 (IL-1).....	36
6.1.3IL-15	37
6.1.4 IL-18	37
6.1.5 IL-6	37
6.1.6 Le Rank ligand (Receptor activator of nuclear factor Kappa B)	38
6.3 Cytokines Régulatrices	38
6.3.1 La phase de prolifération synoviale et des lésions articulaire	39
6.3.2 Phase de réparation	39
6.4 Immunopathologie des lésions extra-articulaires	40
VI. Evolution et pronostic de la polyarthrite rhumatoïde(PR)	40
1.Évolution générale et hétérogénéité de la polyarthrite rhumatoïde (PR)	40

1.1. Manifestations articulaires à la phase d'état	42
2. Aspect cliniques.....	42
3. pronostic	43
VII. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR).....	44
1. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante	44
2. les signes cliniques	44
3. Diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutante	46
4. signes biologique	48
4.1 Syndrome biologique inflammatoire	48
4.1.1. Facteur rhumatoïde	49
4.1.2. Les anticorps anti peptide cyclique citrullinées	50
4.1.3. Anticorps antinucléaires	50
4.1.4. Intérêt clinique du typage HLA de classe II	50
4.2 Liquide Synovial	51
4.3. Signes radiologiques	51
VIII. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde(PR)	53
1. Traitement médicamenteux	54
1.1. Les traitements symptomatiques.....	54
1.1.1. Les antalgiques	54
1.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	55
1.1.3. Corticothérapie générale	57
2. Traitements de fond	59
Généralités	59
Le méthotrexate (MTX)	59
Léflunomide (LEF)	59
La sulfasalazine (SLZ)	60
Les antipaludéens de synthèse (APS)	61

Ciclosporine	61
Sels D'or	62
3. Autres moyens thérapeutiques	62
3.1 Les biothérapies	62
3.1 .3 Anti-Tnf alpha	63
3.2. La réadaptation fonctionnelle	63
4. Les Traitements chirurgicaux	64

Chapitre II: Etude épidémiologique

1. Objectif de l'étude	65
2. Présentation de la région d'étude	65
3. Population d'étude	66
4. Type et période de l'étude.....	66
5. Collecte des données	66

Chapitre III: Résultats et discussion

I. Présentation et discussion des résultats	68
1. Répartition des malades atteints par la polyarthrite rhumatoïde dans la wilaya de Guelma durant la période 2019-2020-2021-2022	68
2. répartition des malades selon le sexe	69
3. Répartition Des Malades Selon Les Tranches d'âge	70
Conclusion	71

LISTE DES ABBREVIATIONS:

ACPA: Anticorps Anti-Protéine

ACR: Association des Rhumatologue Américains

AINS: Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

Anti CCP: Anti Peptides Cycliques citrullines

APS: Antipaludéens de Synthèse

CMH: complexe majeure d'histocompatibilité.

DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

ELISA: Enzyme Linked immunoassay

FAS: Facteurs Antiapoptotiques

NF- κ B RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

FR: Facteur Rhumatoïde

HLA: Human Leucocyte Antigen

IFN γ : Interféron γ

IG: Immunoglobuline

IL: Interleukine

LT: Lymphocyte T

IPP: Inter-Phalangiennes Proximales

LB: Lymphocyte B

LEF: léflunomide

LTH: Lymphocyte T helper

MCP: Les articulations Métacarpo-Phalangiennes

MTP: Les articulations Métatarso-Phalangiennes

MTX: Méthotrexate

PR: Polyarthrite rhumatoïde

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

TGFβ: Transforming Growth Factor β

TLR: Toll like Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

VGEF: Vascular Endothelial Growth Facto

VS: Vitesse de Sédimentation

LISTE DES FIGURE :

Figure 1: Articulation synoviale saine	2
Figure 2: Articulation inflammatoire	3
Figure 3: Aspect clinique de polyarthrite rhumatoïde débutante avec notamment arthrosynovite des inter-phalangiennes proximales	6
Figure 4: Déformation en coup de vent.....	9
Figure 5: déformation en col de cygne et en boutonnière	10
Figure 6: Aspect en dos de chameau. Noter la luxation de la tête cubitale.....	11
Figure 7: Des poignets atteints par la polyarthrite rhumatoïde (PR)	11
Figure 8: l'attente de l'avant pied	13
Figure 9: l'attente de l'arrière pied.....	13
Figure 10: Kystes poplités.....	14
Figure 11: un coude atteinte la polyarthrite rhumatoïde	15
Figure 12: Epaule atteinte la polyarthrite rhumatoïde.....	15
Figure 13: Racheis cervical au cours de la polyarthrite rhumatoïde	16
Figure 14: Ténosynovite importante des extenseurs	17
Figure 15: Phases de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde.....	26
Figure 16: Reconnaissance de l'antigène dans la phase d'initiation de la polyarthrite rhumatoïde (PR)	27
Figure 17: Représentation schématique des étapes de la migration cellulaire du sang vers la membrane synoviale.....	28
Figure 18: Les acteurs de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde	29
Figure 19: Les différentes stimulations des lymphocytes	32
Figure 20: rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires.....	34
Figure 21: Activités du TNFa	36
Figure 22: Rôles De l'interleukine 1 Dans Les Mécanismes Pathologique De La polyarthrite rhumatoïdes PR	37
Figure 23: déformation de la main en "coup de vent" cubital.....	42
Figure 24: atteinte du " pouce en z"	43
Figure 25: Polyarthrite rhumatoïde au début, doigts en fuseau sans déformation	47
Figure 26: radiographie standard avec érosions marginales typiques des 2ème, 3ème et 4ème phalanges, déminéralisation épiphysaire et pincement débutant des 2eme, 3ème et 4ème MCP polyarthrite rhumatoïde	52

Figure 27: Aspect radiographique typique d'une polyarthrite rhumatoïde PR évoluée, importantes lésions bilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques des MCP et IPP	52
Figure 28: Situation géographique de la zone d'étude.....	65
Figure 29: répartition du nombre annuel des patients enregistrés durant la période	68
Figure 30: Répartition de cas de polyarthrite rhumatoïde en fonction de sexe entre 2019-2022.....	69
Figure 31: Répartition des malades selon les tranches d'âge entre 2019-2022 dans la wilaya de Guelma.	70

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde de 2010 de l'American collège of Rhumatologie et l'Européen Élage Gains Rhumatisme.....	4
Tableau 2: principaux modes de début de la polyarthrite Rhumatoïde	7
Tableau 3: Rôle des différentes LTH.....	30
Tableau 4: Principaux éléments du diagnostic positif et du diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutant Diagnostic positif d'une polyarthrite rhumatoïde débutante	46
Tableau 5: récapitulatif des principaux AINS utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)	56
Tableau 6: Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.....	58

Introduction



Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. Elle touche 0,5 à 1 % des individus de la population générale. Elle prédomine chez la femme, et peut survenir à tout âge. Cependant on l'observe surtout entre 40 et 60 ans avec un sexe ratio F/H de 4. Cette différence de sexe s'atténue progressivement avec l'âge au-delà de 70 ans **(Mitchell D. M *et al.*, 1986; Symmons D. P *et al.*, 1998 ; Wolfe F *et al.*, 1994).**

Cette maladie est caractérisée par une inflammation chronique et destructrice de la membrane synoviale. Ses lésions atteignent plusieurs articulations et s'accompagnent de manifestations systémiques **(Morel J., 2004)**. Elle conduit à une dégradation irréversible de l'os et du cartilage et par conséquent à une déformation de l'articulation.

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

La polyarthrite rhumatoïde (PR) commence généralement lentement à partir de quelques articulations, puis elle se propage progressivement vers d'autres articulations. En Algérie, la polyarthrite rhumatoïde est très fréquente, mais il y a un sérieux déficit d'études épidémiologiques pour donner des statistiques concernant l'évolution de cette maladie dans notre pays. En gros, et selon certaines estimations, elle toucherait de 0,7 à 1% de la population algérienne. C'est un peu plus de 300 000 personnes qui sont touchées par la polyarthrite rhumatoïde avec une très nette prédilection pour les femmes **(Kaddem S. E., 2011)**.

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

Chapitre I
Rappel bibliographiques

I. Définition :

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

L'inflammation synoviale chronique est un des points clés de la polyarthrite rhumatoïde (PR), Le synovial est la Membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui a pour fonction de sécréter le Liquide articulaire : le liquide synovial qui lubrifie l'articulation **(Fig.01)**. **(Grilo., 2007)**.

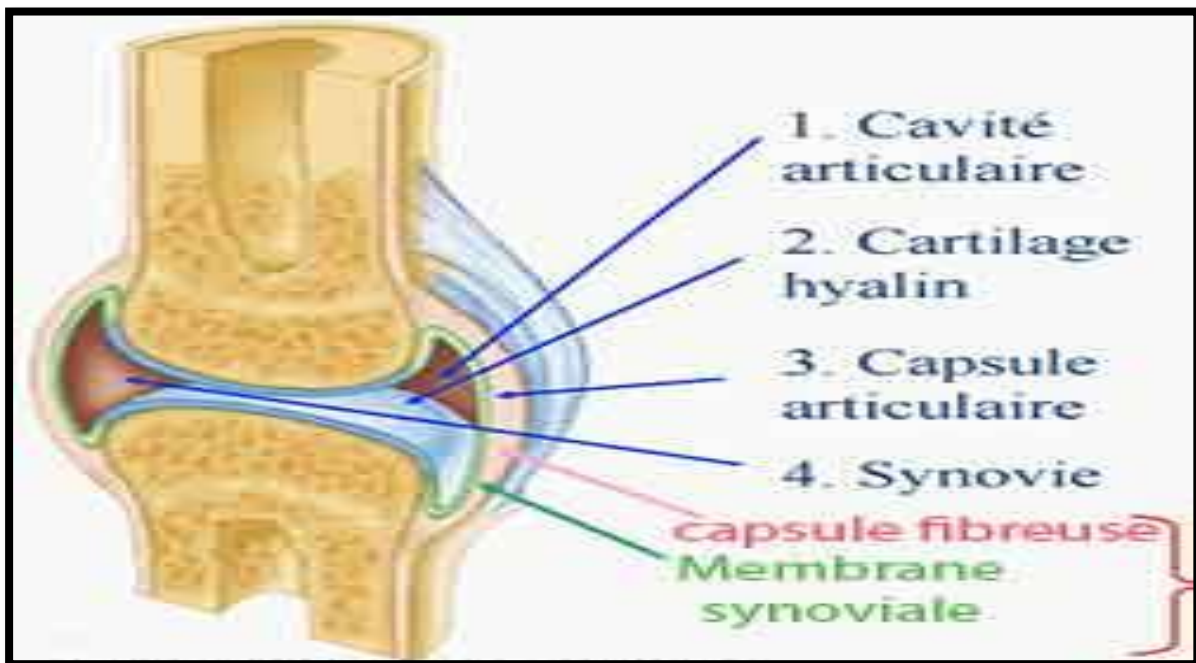


Figure 1: Articulation synoviale saine **(Grilo., 2007)**.

Notamment après 70 ans. L'âge du début de la maladie varie selon les études, en fonction des critères utilisés. Il se situe habituellement dans la tranche (45-55) ans pour les femmes et (55-65) ans pour les hommes. Pour ces tranches d'âge, la maladie est 4 à 5 fois plus répandue chez les femmes que chez les hommes **(Charles J.M., 2004)**.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie grave, associée à une morbidité importante et une augmentation de la mortalité il s'agit de rhumatismes inflammatoires chroniques et évolutifs touchants plusieurs articulations **(Dunod., 2017)**.

Au cours de La polyarthrite rhumatoïde (PR) membrane synoviale est le siège d'une inflammation. Elle sécrète une quantité trop importante de liquide qui s'accumule dans l'articulation. Celle-ci gonfle et devient douloureuse.

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

Il existe une responsabilité des lymphocytes T dans l'initiation de la synovite, mais Peut-être également, et de façon aussi importante, des lymphocytes B. Cela conduit à un Phénomène inflammatoire dont la chronicité aboutit à la destruction articulaire (Fig.02) (Grilo., 2007).

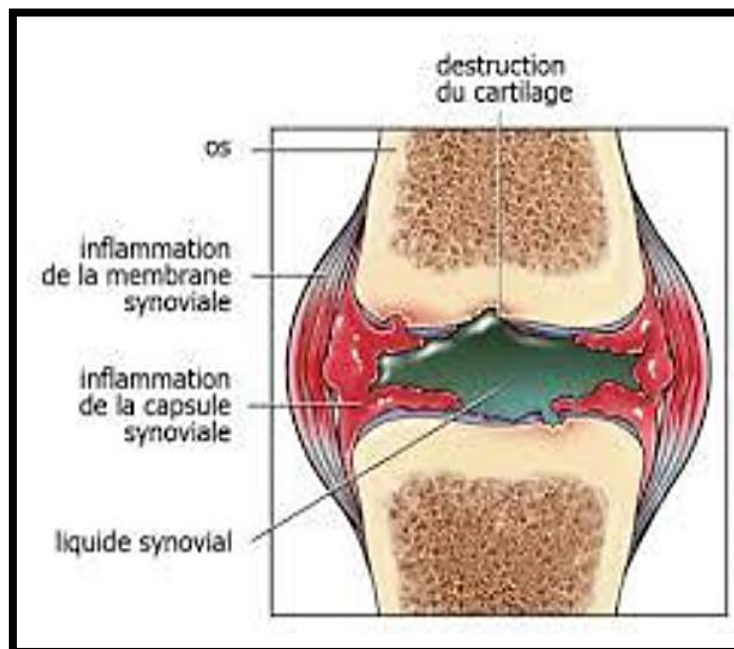


Figure 2: Articulation inflammatoire (Grilo., 2007)

II. Aspecte épidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde :

La première description de La polyarthrite rhumatoïde en France date du XVIIe siècle, alors que les observations antérieures ont pu être faites dans des populations d'Amérique.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie compliqué puisque il se fait essentiellement à partir des symptômes observés ; articulations ; gonflées; chaudes ou douloureuses.....et ce dernier varié d'un patient à l'autre ; il n'y pas de test biologique ou radiographique suffisamment spécifique pour affirmer le diagnostic de PR dans le début.

On a des nouveaux critères de diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante [ACR/EULAR 2009] **Tab 1**. Ces critères ont été élaborés en 2010 par un travail conjoint des chercheurs européens et américains.

Tableau 1: critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde

Population cible : patients avec	Score
- au moins 1 articulation atteinte de synovite clinique (tuméfaction) - avec une synovite qui n'est pas expliquée par une autre maladie	
A. Atteinte articulaire (articulation sensible / tuméfiée)	
• 1 grande articulation	0
• 2-10 grandes articulations	1
• 1-3 petite (s) articulation (s)	2
• 4-10 petites articulations	3
• > 10 articulations (au moins 1 petite)	4
B. Sérologie	
• Facteur rhumatoïde (FR) / anticorps anti - peptides citrullinés cycliques (anti - CCP) négatifs	0
• FR / anti - CCP faiblement positif	2
• FR / anti - CCP fortement positif	3
C. Réactif de phase aiguë	
• CRP et vitesse de sédimentation dans la norme	0
• CRP / vitesse de sédimentation élevée (s)	1
D. Durée des symptômes	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
Polyarthrite rhumatoïde définie : score 6/10.	
Grosses articulations : épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles. Petites articulations : articulations métacarpe - phalangiennes, interphalangiennes proximales, métatarso - phalangiennes II à V. interphalangiennes du pouce, poignets.	

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche cinq articulations ou plus au cours des six mois suivant l'apparition des symptômes ; elle augmente avec l'âge jusqu'à 60 ans chez la femme que chez l'homme.

Il existe deux formes de la polyarthrite rhumatoïde :

Celle avec un facteur rhumatoïde (FR positive) associé à la présence d'un anticorps de facteur rhumatoïde (FR) dans le sang et celle sans facteur rhumatoïde (FR négative) il Ya

absence d'anticorps de FR dans le sang. La polyarthrite rhumatoïde (PR) arrive au deuxième rang des types d'AIJ (arthrite juvénile ; maladie distille) les plus fréquentes chez les enfants et les adolescents ; ce type est plus susceptible de persister jusqu'à l'âge adulte. La polyarthrite rhumatoïde (PR) est présente dans le monde entier. **(01)**

Certaines études ont rapporté une prévalence très élevée, peut-être due au fait qu'elles incluaient des rhumatismes inflammatoires transitoires régressant spontanément après quelques années et qui n'étaient pas d'authentiques la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il y a de grandes variations en fonction des pays et des ethnies **(saraux A., 1999)**.

Ainsi, en Europe du Nord et en Amérique du Nord, la prévalence rapportée est de l'ordre de 0,8 % de la population adulte, alors qu'elle est, en Asie, de [0,3 à 0,8 %]. En Afrique, dans certaines ethnies sud-africaines, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est particulièrement fréquente (3,3 %), mais ceci uniquement en milieu urbain, alors qu'elle est exceptionnelle en zone rurale. Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important, comme les Indiens Chippewa (5,3 %), Yakima (6 %), Pima (5,3 %). Elle est rare en Chine, à la fois en milieu rural et urbain. En France, une étude récente la situe à (0 ; 4%) **(Guillemin F et al., 2001)**.

On peut estimer que la prévalence générale de la polyarthrite rhumatoïde oscille, selon les pays, entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte, tous sexes confondus.

III. Aspect clinique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire du tissu conjonctif à prédominance synoviale qui fait partie du groupe des maladies auto-immunes.

Il s'agit d'une part d'un rhumatisme inflammatoire chronique évoluant par poussées susceptibles d'entraîner des lésions articulaires parfois graves, d'autre part d'une maladie systémique, véritable connectivite entraînant des manifestations extra-articulaires susceptibles de compromettre le pronostic vital **(Sany J et al., 1997)**.

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaissement considérable de la synoviale et secondairement des lésions ligamentaires et ostéo-cartilagineuses et des déformations irréversibles. Les déformations articulaires de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement

entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques (Sany J., 2003; Combe B., 2007).

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 nœud extra-articulaire ou axial associé) dans 70% des cas (Raissouni N *et al.*, 2005).

1.1. La symptomatologie clinique :

Les premiers signes cliniques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) débutante sont donc inconstants. Cependant, à l'interrogatoire des patients, il s'agit généralement d'arthralgies d'horaires inflammatoires maximales le matin. Ces douleurs sont accompagnées d'un enraidissement articulaire qui cède dans la journée après un dérouillage matinal.

Les douleurs réapparaissent alors en fin de soirée étendant la nuit suivante. L'atteinte s'étend pour devenir bilatérale et symétrique (Sany J., 2003).

Les principales articulations touchées sont les articulations métacarpo-phalangiennes (ou MCP) et inter-phalangiennes proximales (ou IPP) des mains ainsi que les articulations métacarpo-phalangiennes (ou MTP) des pieds. Notons qu'au début de la pathologie, aucune déformation articulaire n'est observable. Les signes cliniques observés à l'examen du patient varient selon le moment de la journée.

L'examen matinal, les articulations concernées sont douloureuses à la pression et à la mobilisation et peuvent être légèrement tuméfiées avec parfois un aspect des doigts « en fuseau » (fig.03) (Sany J., 2003).



Figure 3: Aspect clinique de polyarthrite rhumatoïde débutante avec notamment arthrosynovite des inter-phalangiennes proximales (Sany J., 2003).

Il est important de rechercher à ce stade une participation tendineuse très évocatrice du diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les ténosynovites correspondent à l'inflammation d'un tendon et de sa gaine synoviale. Elles peuvent concerner les tendons des chevilles et des pieds mais surtout les extenseurs ou les fléchisseurs des doigts. La ténosynovite des fléchisseurs des doigts s'accompagne fréquemment d'un syndrome du canal carpien (**Sany J., 2003**).

1.2. Signes généraux :

La fièvre est fréquente: c'est le plus souvent une fébricule de l'ordre de 38 à 38,5 ° mais certains PR s'accompagnent de fièvres élevées. Altération de l'état général fatigue et gonflement et un dérouillage matinal de toutes les articulations ; mais surtout les mains et les pieds.

1.3. Les principaux modes de début :

Dans la majorité des cas (70%) c'est une oligoarthrite distale d'apparition progressive, intéressant les poignets, une ou plusieurs articulations métacarpo-phalangiennes, notamment la deuxième ou la troisième, ou inter-phalangiennes proximales et parfois les avant pieds(**tab. 02**).

Tableau 2: principaux modes de début de la polyarthrite Rhumatoïde (**Sany J., 2003**).

Les principaux signes	Percentage
Oligoarthrite distale	70%
Polyarthrite aigue fébrile	20%
Atteinte rhizomique	5%
Rhumatisme intermittent	Rare
Monopartite	Rare
Signes extra-articulaires	Rares
Début biologique pur ?	

Dans 20% des cas environ .La polyarthrite rhumatoïde (PR) commence une polyarthrite aiguë fébrile (39 c° ou plus) avec importante altération de l'état général évoquant un état infectieux et soulevant de difficiles problèmes diagnostiques ; notamment avec certaines maladies bactériennes ou virales ou certaines formes sévères de connectivites (**Sany J., 2003**).

La polyarthrite rhumatoïde (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**).

A ce stade le facteur rhumatoïde est rarement positif ; mais peut le devenir par la suite puisque l'on évalué que 70% des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde (PR) évoluant depuis plus de 2 ans ont des autos anticorps. Parmi les symptômes qui conduisent à la suspicion de l'apparition de la maladie figurent par l'existence des arthralgies de caractère inflammatoire : douleurs et réveils nocturnes ;enraidissement matinal ou devant de véritables arthrites : gonflement de certaines articulations avec douleur et Chaleur locales.

Les formes les plus rares sont :

- L'atteinte rhizomélique (hanches et épaules); surtout observée après la soixantaine.
- La mono arthrite subaiguë ou chronique ; devant laquelle il faut d'abord éliminer une arthrite infectieuse.
- Les manifestations intermittentes et migratrices du rhumatisme palindromique.
- Les manifestations extra articulaires isolées (vascularite atteinte pleuropulmonaire....).

2 .La phase d'état :

La phase d'état correspond à l'apparition des déformations caractéristiques de la maladie. Cependant, environ 30% des patients n'en présentent pas et leurs clichés radiologiques ne révèlent aucune anomalie (**Husson., 2003**).

2.1. Manifestations articulaires :

Classiquement, la polyarthrite rhumatoïde correspond à une atteinte inflammatoire et persistante d'au moins 3 articulations avec une atteinte préférentielle et symétrique des mains, poignets et pieds. Après quelques années d'évolution, des déformations surviennent :

- Les plus caractéristiques à la main sont la déviation cubitale des doigts «en coup de vent». Au niveau des poignets, une luxation de la styloïde cubitale peut survenir avec un risque de rupture de l'extenseur du V.
- L'atteinte des pieds est très fréquente avec des arthrites métacarpo-phalangiennes souvent inauguraux, entraînant progressivement un avant-pied plat, puis rond avec subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens.
- Le rachis cervical est surtout atteint dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires.
- Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la polyarthrite rhumatoïde (PR), essentiellement à la main où elles favorisent les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses. Les ténosynovites sont également fréquentes au pied (Morel et Combe., 2006).

2.2. Les Mains :

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'atteinte de la main est quasi systématique (90 %) et, sans traitement, peut toucher toutes les structures anatomiques de gravité très différente. Parfois la cause d'un handicap sévère (Fig. 4) (Henry J., 2013).



Figure 4: Déformation en coup de vent. (02)

Déviation cubitale des doigts : il s'agit d'une déviation en « coup de vent » des quatre derniers doigts vers le bord cubital. Elle prédomine toujours sur la main dominante. A noter également un mauvais enroulement de l'index en flexion. Par contre, lors de l'extension des doigts, on ne constate aucune déviation cubitale. La déviation cubitale entraîne une gêne

fonctionnelle variable en fonction des patients. Rarement isolée, elle est souvent associée à une atteinte du poignet.

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

Dans la déformation en col de cygne, l'articulation à la base du doigt se fléchit, la phalange intermédiaire se redresse et l'articulation distale se fléchit. La déformation en boutonnière se caractérise par la flexion interne (vers la paume) de l'articulation intermédiaire du doigt et la flexion externe (éloignement à partir de la paume) de l'articulation distale du doigt. La vraie déformation en col de cygne n'affecte pas le pouce, qui a une articulation en moins que les autres doigts. Cependant, il existe une variante de la déformation en col de cygne, dite déformation en bec de canard, en Z ou à 90°, où l'articulation distale du pouce est étendue exagérément et celle à la base reste fléchie, en formant un angle de 90°. Si cette déformation accompagne celle en col de cygne sur plusieurs doigts, la fonction de préhension peut être gravement altérée (**fig.05**) (**David R Steinbery., 2020**).



Figure 5: déformation en col de cygne et en boutonnière (**sany Jet al., 1997**).

La déformation en boutonnière se caractérise par la flexion interne (vers la paume) de l'articulation intermédiaire du doigt et la flexion externe (éloignement à partir de la paume) de l'articulation distale du doigt. (**David R Steinbery., 2020**).

2.3. Les poignets:

Les poignets sont intéressés cliniquement dans près de 90 % des cas et il existe une arthrite Radiologique chez plus de 50 % des malades. I faut distinguer les éléments secondaires

à l'atteinte radio-cubitale inférieure de ceux liés à l'atteinte radio carpienne, les deux étant souvent associés. L'arthrite radio- cubitale inférieure est fréquente et précoce.

Elle est responsable d'une gêne à la prosupination surtout nette en supination ; lorsque les lésions d'arthrite sont évoluées, la destruction partielle de l'articulation radio-cubitale inférieure et les lésions du ligament triangulaire du carpe aboutissent à une luxation dorsale de la styloïde cubitale dite – en touche de piano, Cette luxation est responsable d'une tuméfaction indurée chronique de la face dorsale du poignet. Elle facilite les ruptures des extenseurs des doigts.

Il est classique de décrire le poignet dit en dos de chameau » : cette description n'a pas de grand intérêt pratique (**Fig.06**) (**sany J., 1999**).

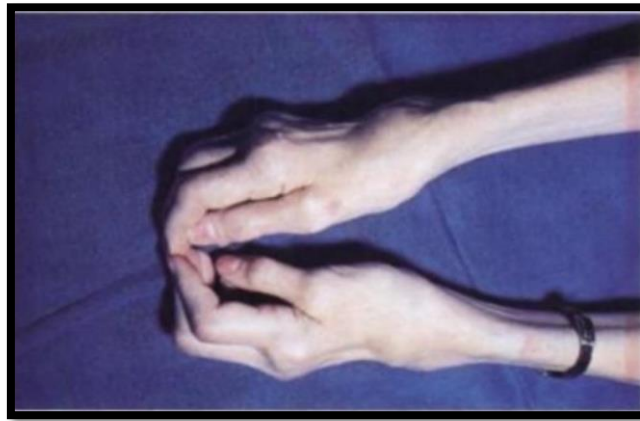


Figure 6: Aspect en dos de chameau. Noter la luxation de la tête cubitale (**sany J., 1999**).

L'atteinte du poignet dans la polyarthrite rhumatoïde (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 Oligoarthrite distale d'apparition progressive intéressant une ou plusieurs articulations MTP (Surtout le deuxième ou le troisième) ou IPP et le poignet (**Fig.07**) (**Chammas., 2004**).



Figure 7: Des poignets atteints par la polyarthrite rhumatoïde (PR) .(03)

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**).

À un stade précoce, les érosions sont à rechercher sur la styloïdes ulnaire car elles y sont particulièrement bien détectées. Elles sont secondaires à une synovite radio- ulnaire inférieure, radiocarpienne ou à une ténosynovite de l'extenseur ulnaire du carpe (érosion de surface du bord latéral de l'ulna). Les autres os peuvent également être le siège d'érosions.

Il apparait assez rapidement une chondrolyse globale des différents compartiments du poignet. Les déformations sont assez fréquentes : subluxation dorsale de l'ulna, diastasis radio- ulnaire inférieur, inclinaison radiale du carpe, VISI. L'évolution peut se faire vers la destruction majeure du poignet ou vers l'ankylose inter- carpienne, carpo-métacarpienne, plus rarement radiocarpienne (**cotten A., 2005**).

2.4-Pieds :

L'avant-pied est souvent le premier site affecté dans les polyarthrites rhumatoïdes débutantes (35 à 67 % des patienta), mêmes s'il est volontiers asymptomatique. Les érosions marginales débutantes sont à rechercher sur le bord médial des têtes métatarsiennes, mais surtout sur le bord latéral de la tête du cinquième métatarsien, Les IPP sont peu affectées, sauf l'interphalangienne du gros orteil. La majoration des érosions et du pincement articulaire se ralentit après 2 ans d'évolution, ce qui explique que, passé ce délai, le suivi radio- graphique des patienta y soit moins contributif qu'à la main. Les déformations consistent en une dorsiflexion et un Coup de vent latéral des orteils nécessitant souvent une arthrodèse du 1" rayon et une résection des têtes méta tarsiennes ou des banes phalangiennes (**Fig.08**) (**cotten A., 2005**).



Figure 8: l'attente de l'avant pied. (04)

L'atteinte de l'arrière-pied se traduit essentiellement par une chondrolyse. Une bursite rétro calcanéenne est fréquente, parfois associée à une petite érosion calcanéenne en regard, mais les érosions de la face inférieure du calcaneus sont beaucoup plus rares et discrètes que dans les spondylarthropathies séronégatives. L'évolution peut se faire vers une ankylose du tendon ou un affaissement de l'arrière-pied secondaire à une rupture du tendon du muscle tibial postérieur (fig.09) (cotten A., 2005).



Figure 9: l'attente de l'arrière pied. (05)

2.5 – Les genoux :

Ils sont intéressés dans plus de 50 % des cas. La synovite entraîne un épanchement intra-auriculaire chronique.

On note souvent une amyotrophie quadricipitale, une instabilité du genou et parfois même un flexum qu'il est impératif de prévenir par des conseils donnés en temps opportun au patient, éventuellement par des appareillages de repos ou des cures de postures. L'arthrite du genou au cours de la PR est plus volontiers fémorotibiale externe qu'interne.

Lorsqu'elle est évoluée, elle peut aboutir à une attitude en genou valgum (**fig.10**) (**sany J., 1999**).



Figure 10: Kystes poplités. (06)

2.6. Les coudes :

La polyarthrite rhumatoïde se manifeste au niveau du coude par des douleurs ; des épisodes de gonflement ainsi qu'une diminution des amplitudes articulaires avec le temps ; des lésions cartilagineuse et ligamentaires peuvent survenir.

Touchant près de 50% des patients ces atteints ne réduisent généralement la capacité d'extension du bras que de quelques degrés. Ce n'est qu'en cas d'arthrite sévère du coude que les mouvements seront douloureux et très limites (**fig.11**) (**Baclé., 2012**).

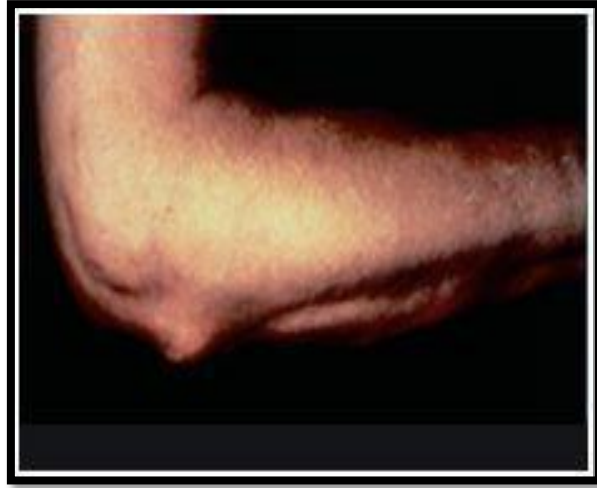


Figure 11: un coude atteinte la polyarthrite rhumatoïde. (07)

2.7. Les épaules :

Les épaules sont également fréquemment touchées ; il est difficile à affirmer cliniquement ; son caractère inflammatoire ; le gonflement articulaire est rarement visible à l'examen.

L'incapacité fonctionnelle liée à une atteinte de l'épaule rhumatoïde est la résultante complexe de la douleur, de la faiblesse musculaire et de la réduction de la mobilité articulaire (fig.12) (Thomas *et al.*, 2006).



Figure 12: Epaule atteinte la polyarthrite rhumatoïde. (08)

Elles concernent notamment l'articulation scapula humoral. L'arthropathie chronique de l'épaule s'accompagne d'une atrophie progressive de la ceinture scapulaire et de lésions des

muscles du dorsaux ; ce qui provoque des douleurs chroniques et peut également provoquer une cyphose dans certains cas.

2.8. Le rachis cervical :

Est une localisation fréquente de la polyarthrite rhumatoïde (PR), à connaître et à ne pas méconnaître. Sa fréquence a un peu diminué avec une meilleure prise en charge de la maladie : traitement précoce et traitement ciblé en particulier qui permettent de ralentir les lésions cervicales (**Lioté F *et al.*, 2017**).

Lésions sont diverses. Il peut s'agir d'une arthrite occipito-atloïdienne ou surtout atloïdoaxoïdienne. Cette dernière s'accompagne dans 30 % des cas environ d'une luxation tabloïd ovidienne secondaire à la destruction du ligament transverse. Cette lésion peut être cliniquement asymptomatique mais elle se traduit souvent par des cervicalgies hautes à type de nuqualgie, irradiant dans le territoire du nerf d'Arnold (**Lioté F *et al.*, 2017**).

On constate à l'examen une perte de la lordose cervicale et parfois une limitation douloureuse des mouvements de rotation (surtout en cas d'arthrite C1-C2), et une antépulsion de la tête. Une luxation atloïdo-axoïdienne supérieure à 8 mm entraîne un important risque neurologique (surtout si elle est instable) à type de compression médullaire qui peut provoquer une tétraplégie, voire aboutir à la mort du patient (**fig.13**) (**sany J., 2003**).

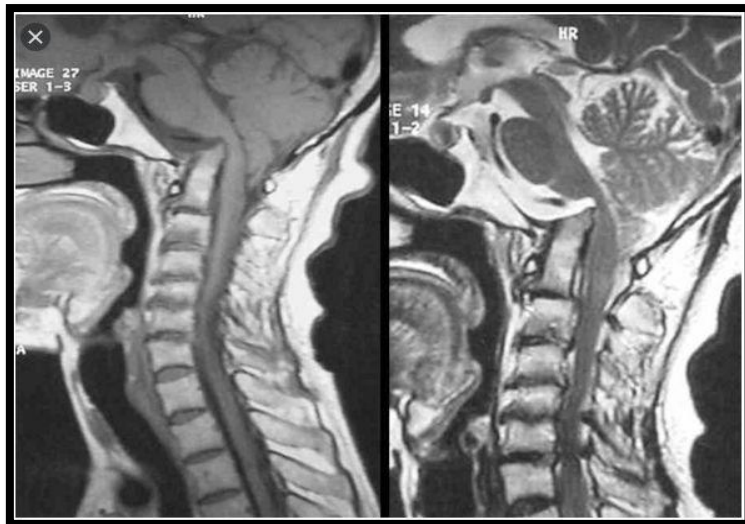


Figure 13: Racheis cervical au cours de la polyarthrite rhumatoïde. (09)

2.9. Autres atteintes :

La cheville : Les atteintes des chevilles entraînent une gêne aux mouvements de flexion dorsale et plantaire du pied ainsi que des difficultés à la marche. Cependant ces atteintes ne

surviennent que dans 5 à 9% des cas de PR. Les douleurs articulaires aux niveaux des chevilles sont plus souvent liées à des atteintes des pieds et particulièrement de l'articulation Talo-naviculaire (**Baclé M., 2012**).

Hanche : La coxite rhumatoïde est relativement rare (15% des cas) et survient souvent tardivement, une fois les autres articulations déjà très atteintes. De plus elle n'est souvent décelée qu'une fois les dégâts radiographiques de la hanche très avancés. Quand elle s'avère symptomatique, cette atteinte nécessite fréquemment une intervention chirurgicale (**Baclé M., 2012**).

Aussi l'atteinte de l'articulation temporo-maxillaire et de l'articulation sternoclaviculaire.

2.10. Les manifestations tendineuses :

Les ténosynovites sont constante 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 (**fig.14**) (**Scott., 2002**).



Figure 14: Ténosynovite importante des extenseurs (**Sany J., 2003**).

2.11- les manifestations extra-articulaires :

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

- Les nodules rhumatoïdes :

Ils représentent la manifestation extra-articulaire la plus fréquente de la maladie. Ce sont des tuméfactions sous-cutanées mobiles ou plus rarement adhérentes uniques arrondies ou polylobées, siégeant électivement à la face postérieure de l'avant-bras et du coude.

Ils apparaissent le plus souvent après plusieurs années d'évolution, ils sont très caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde PR mais non absolument spécifiques. Ils peuvent se voir au cours d'autres connectivites et même de façon isolée, en l'absence de toute autre maladie (nodule rhumatoïde) **(Ben Hmda et al., 2004)**.

- syndrome sec :

C'est l'association de la polyarthrite rhumatoïde (PR) à un syndrome de (Gougerot-Sjogren) qui est dit alors secondaire. Il est principalement responsable d'une sécheresse oculaire et buccale mais peut aussi entraîner un large spectre de manifestations systémiques

(Doffoel-Hantz et al., 2005).

- vascularite rhumatoïde :

Bien que rare, une vascularité peut être observée au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il s'agit essentiellement d'une vascularité touchant les petits vaisseaux. L'atteinte de l'aorte est rare mais non exceptionnelle, mise en évidence dans 5% des cas d'une série autoptique de sujets porteurs de PR. L'atteinte peut toucher d'autres territoires que l'aorte : les artères pulmonaires et les coronaires **(Bruneval, 1999)**.

- Une atteinte pulmonaires :**• Infection pleuropulmonaire :**

La pleurésie exsudative (1% des cas) est souvent unilatérale. L'épanchement est rarement très abondant, se manifestant par une douleur thoracique latérale basse, une toux et une dyspnée. L'épanchement est jaune clair, riche en FR, pauvre en glucose.

La cellularite est variable, souvent entre 1000 à 5000 cellules par mm³ (polynucléaires et lymphocytes). Elle guérit le plus souvent en moins de trois mois. Spontanément ou sous l'effet d'un traitement corticoïde **(Mazieres et al., 1999)**.

•Nodules rhumatoïde :

Extra-articulaires exceptionnelle de la polyarthrite rhumatoïde (PR), le nodule rhumatoïde pulmonaire Est souvent de découverte radiologique systématique **(Diarra., 2007)**.

- Une atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiovasculaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est de plus en plus fréquente et semble être liée à la sévérité de la maladie. Elle est dominée par les cardiopathies ischémiques secondaires à l'athérosclérose, les atteintes cardiaques spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde étant souvent asymptomatiques et de découverte échographique ou autopsique. La péricardite représente l'atteinte cardiaque la plus fréquente. Son expression clinique est rare et se complique exceptionnellement de tamponnade (**Azouz D et al., 2008**).

- Une atteinte de l'œil :

Environ 25% des patients présenteront des manifestations oculaires telles qu'un syndrome sec oculaire, épisclérite, sclérite, une kératite et moins fréquemment une uvéite, une vascularite rétinienne, une myosite ou des manifestations oculaires secondaires aux thérapeutiques utilisées pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Ait Ali k et al., 2018**).

- Amylose :

L'amylose AA reste l'une des trois grandes variétés d'amylose multi systémique, avec l'amylose AL et les formes héréditaires. Son incidence semble toutefois diminuer dans les pays occidentaux, où les maladies inflammatoires sont la principale cause d'amylose, au premier rang desquelles se tient la polyarthrite rhumatoïde (**Grateau G., 2017**).

- Manifestation Hématologiques :

L'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquente, syndrome de felty, splénomégalie isolée, leuco-neutropénie ... (**pillon et Michaels., 2013**).

- Autres manifestation Extra- articulaires :

_ Syndrome de Raynaud (5 à 10% des cas)

_ mono- névrite multiplex, poly-neuropathie sensitive

Neuropathie de compression (tunnel carpien), atteinte centrale.

IV. Aspecte étiologique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :**1. Facteur génétique :**

Des facteurs génétiques sont incontestables, puisqu'il existe des cas familiaux. Il s'agit en fait de facteurs de prédisposition génétique. C'est à dire, que leur présence facilite l'éclosion

de la maladie, mais ne peuvent à eux seuls la déclencher. Les facteurs génétiques interviennent pour 60% dans le déclenchement de la maladie (**MacGregor A. J et al., 2000**).

L'origine d'un facteur génétique dans la polyarthrite rhumatoïde PR provient d'études cherchant à déterminer le taux de concordance de la maladie chez des jumeaux (proportion de seconds jumeaux atteints). A partir des résultats de ces différentes études, ce taux serait compris entre 3 à 10% chez les jumeaux dizygotes contre 12 et 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 (Human Leukocyte Antigen). 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**).

Une fois le complexe HLA-Antigène formé, les CPA s'associeront aux lymphocytes T afin d'induire une réponse immunitaire. Cette activation des lymphocytes T est à l'origine du processus physiopathologique de la polyarthrite rhumatoïde (PR), du fait de l'amplification de la réaction inflammatoire via d'autres types de cellules.

Le système HLA dans la polyarthrite rhumatoïde :

Entre un tiers et la moitié des cas de polyarthrite rhumatoïde (PR) verrait dans leur origine l'implication des gènes codant dans le complexe HLA (**Deighton *et al.*, 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 génétiques :

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 polyarthrite rhumatoïde 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 (Tumor Necrosis 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) (**Plenge Seielstad et Padyukov., 2007**).

2 .Facteurs hormonaux :

Certaines données cliniques permettent de soupçonner l'intervention de facteurs endocriniens au cours de la PR. Cette maladie est à nette prédominance féminine et survient souvent en période péri ménopausique. Une rémission est fréquente pendant la grossesse et une poussée presque constante au décours de l'accouchement. Les contraceptifs oestroprogestatifs diminuent la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sans en réduire véritablement l'incidence. Il n'y a pas d'anomalie du métabolisme des estrogènes ou de la progestérone chez ces femmes.

En revanche, la polyarthrite rhumatoïde (PR) masculine peut - être associé à une hypoandrogénie. Il existe au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) une dysrégulation hypothalamus - hypophyso - surrénalienne. Les taux de base du cortisol sont normaux mais certains auteurs ont montré que la réponse cortisonique à un stress était insuffisante ; le rythme circadien du cortisol serait parfois altéré.

On observe aussi chez certaines patientes une dysrégulation portant sur la prolactine dont les taux sériques ne sont pas augmentés mais dont le rythme circadien serait modifié. De plus, les femmes ayant allaité font des polyarthrites rhumatoïdes (PR) plus sévères que celles qui n'ont pas allaité. Certaines hormones modulent la réponse immunologique.

Ainsi la prolactine et les estrogènes stimulent le système immunitaire. L'équilibre étant maintenu par l'effet inhibiteur de l'axe corticotrope et de la testostérone. Il existe une étroite interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire. Il est donc possible que ces facteurs hormonaux facilitent le passage de la polyarthrite rhumatoïde PR de la phase d'initiation à la phase inflammatoire (**Sany J., 2003**).

3. Facteurs environnementaux :

Dans certains zones ou pays, la polyarthrite rhumatoïde PR est plus ou moins fréquente, ce qui suggère que des facteurs environnementaux peuvent influencer la prévalence de la maladie et peut-être même son expression (**Sany, 2003**).

3.1. Le tabac :

En 2010, une analyse de la littérature scientifique statue sur le fait que le risque d'être atteint d'une PR est clairement supérieur chez les actuels et anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs (**Sugiyama et al., 2010**).

Cette incidence évolue, bien entendu, avec le nombre de cigarettes fumées par jour et avec la durée du tabagisme. Cependant aucun seuil à partir duquel le risque devient mesurable n'a été identifié à ce jour. Il reste néanmoins acquis que le risque de développer la maladie est nettement plus important chez les fumeurs ou ex - fumeurs et ce, près de 20 ans après l'arrêt (**Stolt et al., 2003**) ; (**Costenbader et al., 2006**).

Par ailleurs, des études rapportent que le tabac aurait des actions sur les allèles HLA DBRI et influencerait certaines réponses immunitaires. Ainsi, les fumeurs porteurs de ces allèles verraient leur risque d'être atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) augmenté, notamment en développant des anticorps anti peptidiques cycliques (Anti - CPP) et des facteurs rhumatoïdes (FR) (**Bang et al., 2010**).

3.2. Infections :

En raison des pics saisonniers de polyarthrite rhumatoïde (PR), les scientifiques ont suspecté que des infections virales pourraient être un facteur déclenchant de la maladie. A ce jour, les investigations sont restées peu concluantes pour des virus comme le virus d'Epstein-Barr (EBV), les herpes virus humains (HHV-6), les endovirus (HERV) ou le parvovirus B19 (**Costenbader et Karlson., 2006**).

Récemment, l'attention s'est focalisée sur les bactéries causant des maladies parodontales, et parmi celles-ci *Porphyromonas gingivalis*. Plusieurs études ont retrouvé une association entre parodontite et polyarthrite rhumatoïde (PR), et entre la sévérité de la parodontite et celle de la polyarthrite rhumatoïde(PR) (**Hoovestol et Mikuls., 2011**).

La perte de dents sur parodontite a été associée avec un doublement du risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) à dix ans (**Demmer et al., 2011**).

4. Les facteurs immunologiques :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune, cela implique un rôle prépondérant du système immunitaire dans la physiopathologie de la maladie. Elle se développe sur un terrain immunitaire dont la réactivité est exagérée. Plusieurs facteurs immunologiques peuvent être impliqués dans l'apparition de la pathologie (**Hill J. A et al., 2003**).

On peut constater un excès d'expression des antigènes HLA de classe II, et donc une surexpression des lymphocytes T auto-réactifs (**Martens P. B et al., 1997**).

De plus, la formation de complexes immuns, producteurs de cytokines pro-inflammatoires, joue un rôle dans l'immunité humorale (**Mathsson L et al., 2006**) ; (**Coulie P. G et al., 1985**).

On observe aussi une anomalie de la solubilisation des complexes immuns. En effet, les facteurs rhumatoïdes améliorent leur précipitation (**Balestrieri G et al., 1984**) ; (**Mitchell W.S et al., 1984**).

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

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

Un dérèglement du réseau idiotypique est également mis en cause. Ce réseau constitue un moyen de régulation des anticorps circulants et donc de la réponse humorale, puisque selon la théorie de Jerne, tout anticorps de soi est en fait reconnu comme étant un antigène par d'autres anticorps de soi et ainsi de suite (**Sany J., 2003**).

5. Les facteurs nutritionnels :

Le risque de polyarthrite rhumatoïde (PR) était multiplié par trois chez les gros consommateurs de protéines par comparaison aux faibles consommateurs, les apports en vitamine D étaient faiblement associés à ce risque. La fréquence de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est plus faible dans les pays méditerranéens où l'on consomme moins de viande rouge, un régime de type méditerranéen (riche en fruits et en légumes, pauvre en viande rouge) améliore les symptômes de la maladie, ainsi une augmentation élevée de viande rouge augmente le risque de la polyarthrite rhumatoïde (PR). C'est pourquoi il est recommandé de conseiller aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) une diminution de leurs apports en viande rouge ne

serait-ce que pour diminuer la morbidité cardio - vasculaire qui est augmenté chez les polyarthritiques (Choi et Pattison., 2004).

6. Les facteurs psychologiques :

Sont parfois retrouvés : Dans 20 à 30 % des cas, on constate qu'elle survient après un événement marquant tel un deuil, une séparation, un accouchement, une intervention chirurgicale, Ces notions ne sont pas à négliger car elles peuvent orienter le diagnostic d'un rhumatisme inflammatoire. Ces phénomènes pourraient être expliqués par une dérégulation du système hypothalamus - hypophysosurrenalien qui, comme nous l'avons vu précédemment, joue un rôle important dans la réponse de l'organisme à un stress >> (Sany J., 2003).

V. Physiopathologies :

1. Immunopathologie des lésions articulaires:

Il existe au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) une synovite rhumatoïde chronique auto-entretenu entraînant une prolifération synoviale pseudo-tumorale avec développement à la périphérie de l'articulation d'un pannus synovial susceptible d'entraîner une destruction ostéocartilagineuse (Sany J., 2003).

Nous pouvons distinguer 4 étapes dans ce processus (fig.15) (Husson *et al.*, 2003).

- L'étape d'initiation.
- L'étape d'inflammation et du recrutement cellulaire comprenant la migration des
- cellules, l'infiltration de la synovite rhumatoïde et un trouble dans la régulation des cytokines
- L'étape de propagation synoviale et de destruction articulaire.
- L'étape de réparation de l'articulation (Husson *et al.*, 2003).

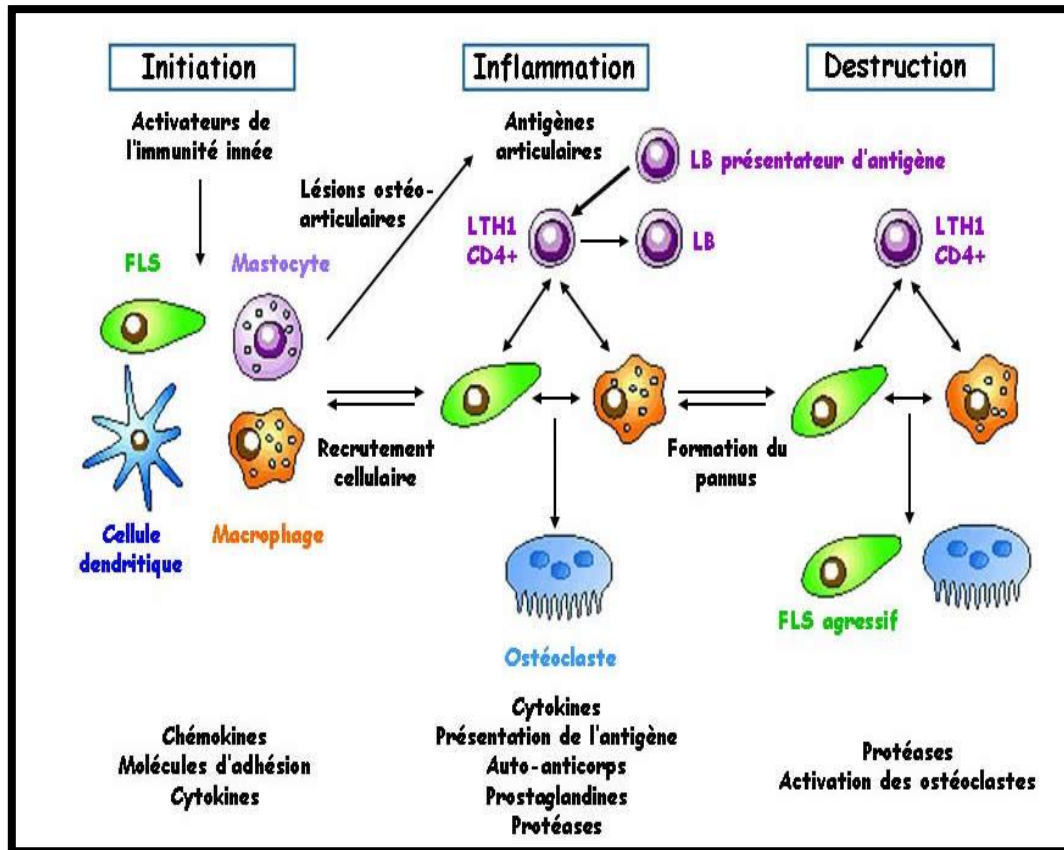


Figure 15: Phases de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (Firestein.,2002; Firestein., 2003).

1.1. La phase d'initiation :

À ce jour, la phase d'initiation reste l'inconnue. C'est à ce niveau que les différents facteurs favorisant l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde (PR), vus antérieurement, semblent exercer leurs influences. Les lymphocytes T (LT) CD4 et les mécanismes de l'immunité innée joueraient un rôle prépondérant dans cette initiation.

Un antigène serait présenté aux lymphocytes T CD4 par des molécules du système HLA de classe II (DR4 ou DR1 par exemple) situés sur une cellule présentatrice d'antigène (CPA). Actuellement c'est la cellule dendritique qui suscite le plus d'intérêt car en plus de son rôle de CPA elle joue un rôle majeur dans l'immunité en intégrant les signaux entre les cellules présentes dans la synoviale (Achemlal L *et al.*, 2016).

Le complexe formé par la molécule HLA de classe II, l'antigène et le TCR du lymphocyte T est considéré comme initiateur de la physiopathologie de la PR (Baclé M *et al.*, 2012).L'antigène présenté par les CPA pourrait être d'origine exogène ou endogène. Le

lymphocyte T CD4 reconnaît essentiellement l'exo Ag alors que l'endo Ag serait reconnu par le T CD8 (Achemlal L *al.*, 2016).

Cependant la très grande spécificité des anticorps dirigés contre les protéines citrullinées laisse supposer que cet antigène est probablement riche en résidus catulliens

(Radideau E *et al.*, 2010).

Les lymphocytes T activés vont stimuler d'autres types cellulaires et sécréter l'interféron γ (IFN- γ) ainsi que l'interleukine 2 (IL2) participant donc à l'amplification de la réaction immunitaire et inflammatoire. L'IL2 et l'IFN- γ sont à l'origine de l'activation des macrophages, fibroblastes et lymphocytes B eux-mêmes responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires entraînant l'inflammation et plus tardivement la dégradation ostéo-cartilagineuse. Les récepteurs Toll-Like (TLR) pourraient également jouer un rôle dans cette phase d'initiation en déclenchant une réaction immunitaire et en favorisant la pérennisation de celle-ci par une stimulation récurrente de l'immunité innée (Combe B *et al.*, 2007).

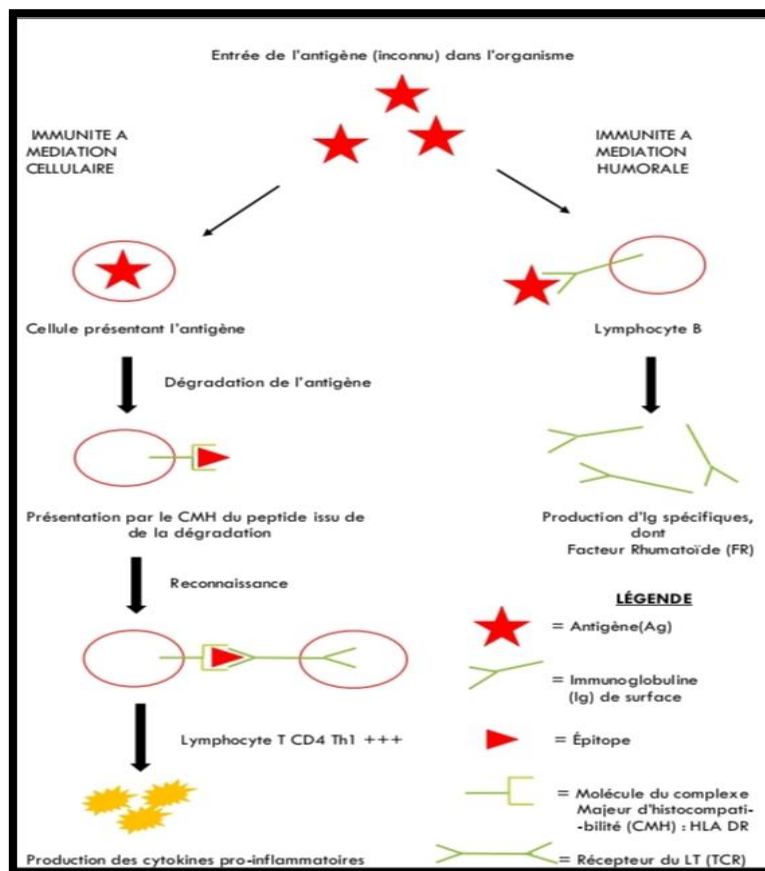


Figure 16: Reconnaissance de l'antigène dans la phase d'initiation de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (Radideau E., 2010).

1.2. La phase de recrutements et d'inflammation :

Le recrutement cellulaire et l'inflammation de la synoviale sont expliqués par 3 évènements :

La Migration cellulaire :

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

Cette création de nouveaux vaisseaux ou angiogenèse est dépendante de plusieurs acteurs, à savoir le «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF), l'endothéline ou l'angiostatine.

Afin de pouvoir effectuer la migration du sang vers la synovie, les cellules concernées disposent de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium des capillaires de la synoviale avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale. Une fois la migration cellulaire en cours, on retrouve principalement dans une synovie rhumatoïde des LT, les LB, des granulocytes neutrophiles et des macrophages (fig.17) (Gerhard., 2014).

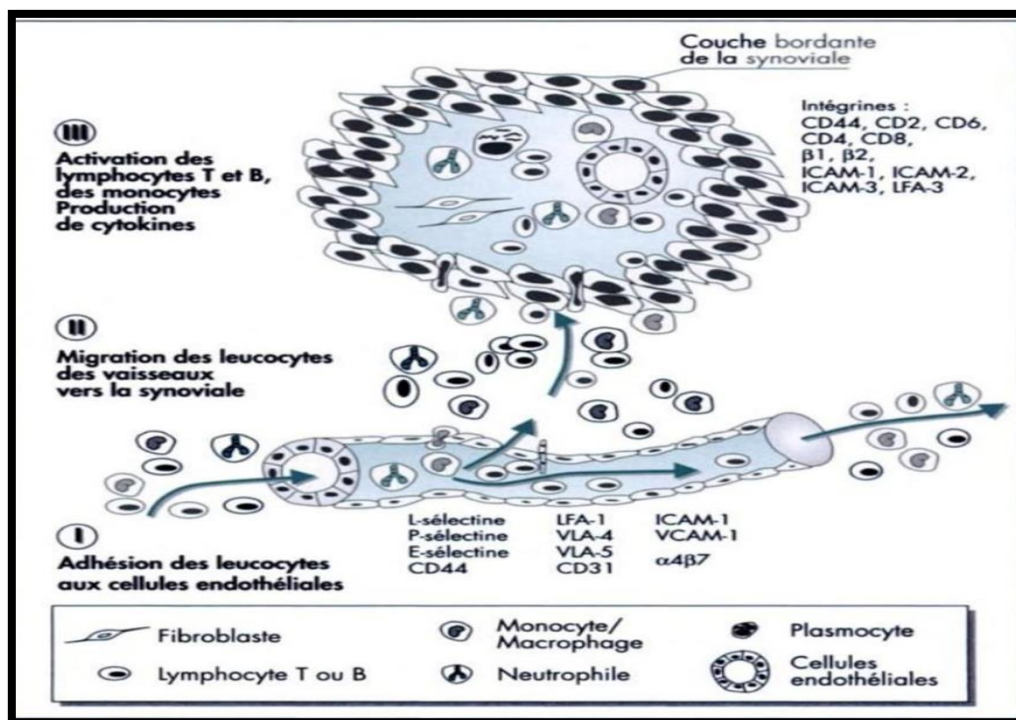


Figure 17: Représentation schématique des étapes de la migration cellulaire du sang vers la membrane synoviale (Sany J., 2003).

► **Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde** : Les nouvelles cellules ayant migré dans la synovie constituent l'infiltrat synovial qui est à l'origine de l'inflammation articulaire et donc engendre les premiers symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR). La synovite présente alors un nombre important de cellules différentes, toutes impliquées dans des interactions complexes dont certaines encore mal connues (fig.18) (Sany J., 2003).

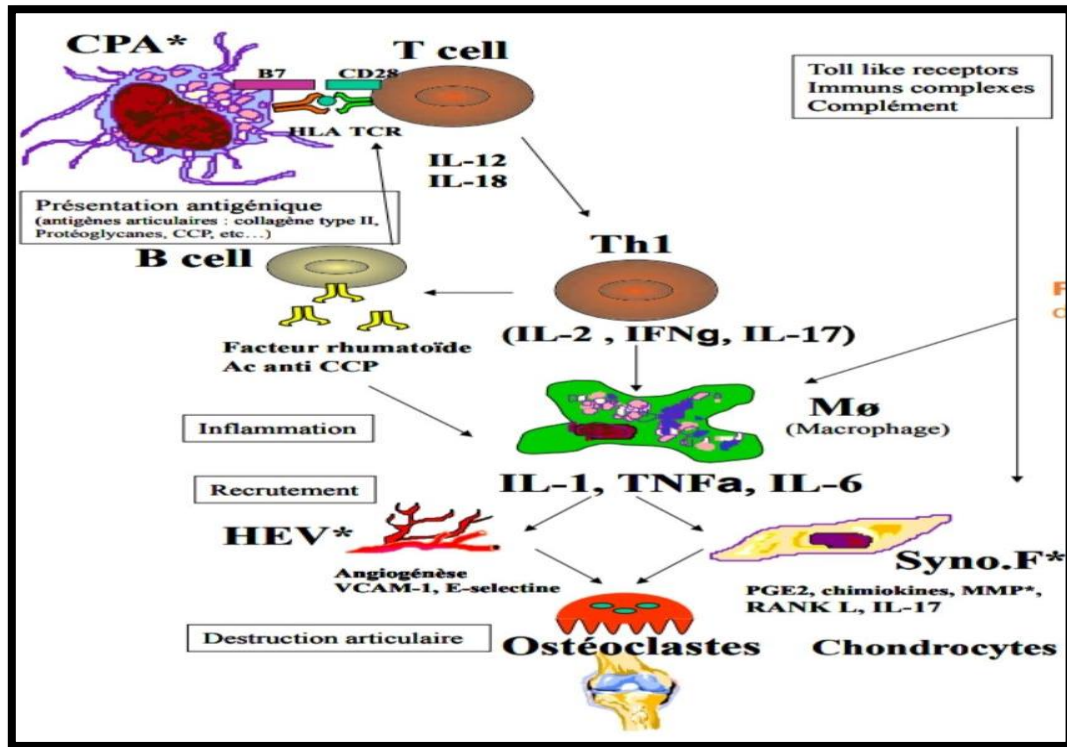


Figure 18: Les acteurs de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (Sany J., 2003).

2. Les lymphocytes T (LT) :

La capacité des LT à activer les lymphocytes B ou les macrophages octroie à ces cellules un rôle prépondérant dans l'étape de la migration cellulaire. Suite à leurs propres activations, les LT déclenchent une cascade d'activations qui se déroulent en deux étapes :

- **Le premier signal** : il s'agit de la présentation de l'antigène par le système HLA de classe II de la CPA et le récepteur du LT (TCR).
- **Le second signal** : les LT interagissent via leur molécule de Co-stimulation : CD28 avec celles B7 et CD40 du CPA. Cette interaction fait nécessairement suite à la précédente, son absence traduit une tolérance de l'antigène.

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4⁺ ; CD45RO. Ils vont se différencier en 4 sous-types induisant chacun une réponse immunitaire et une synthèse de cytokines différentes (**Tab 03**) (**Morel., 2014**).

Tableau 3: Rôle des différentes LTH (**Gerhard, 2014**).

LTH	Rôle	Signature cytokinique
LTH1	LTH1 Sont responsables de l'activation des LT cytotoxiques et sont pro-inflammatoire.	IFN- γ , l'IL-2 et TNF α .
LTH2	Sont responsables de l'activation des lymphocytes B.	IL-4, IL-5 et IL-10.
LTH17	Jouent un rôle dans la destruction de l'os et du cartilage et ont un rôle primordial dans le recrutement des granulocytes neutrophiles.	IL17, IL-21 et l'IL-22 et IL23.
LTH reg	LTH reg Permettent de créer une tolérance à l'Ag et ont un rôle anti-inflammatoire.	IL10 et TGF β .

Parmi ceux présents dans la synovie, on retrouve majoritairement les LT de type LTh1\LTh17 dont la présence en quantité importante supplante l'action régulatrice des LTh régulatrices (dérégulation de la balance cytokines pro-inflammatoires et cytokines anti-inflammatoires)

En plus des lymphocytes T «helpers», d'autres types de lymphocyte T(LT) interviennent dans le mécanisme induisant les lésions ; comme les LT CD8 sont de type cytotoxique et provoquent la mort cellulaire. Les LT CD4⁺, CD28⁻ aussi appelés «Natural Killers» ou NK sont également de type cytotoxique.

Leur activation ne dépend pas du second signal vu précédemment. Ces cellules sont impliquées dans diverses manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les LTK sont impliqués dans une production massive de TNF α et dans le caractère chronique des lésions de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Gerhard., 2014**).

3. Les lymphocytes B :

Les lymphocytes B (LB) jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie des maladies auto-immunes et notamment de la polyarthrite rhumatoïde (PR) à cause de leur capacité à produire des anticorps et des cytokines pro-inflammatoires.

Une fois le lymphocyte B activé il devient l'instigateur de plusieurs effets :

- la production de cytokines pro-inflammatoires.
- La présentation d'antigènes au lymphocyte T avec le maintien de son activation.
- Il se transforme en plasmocyte avec production d'immunoglobulines :

Facteur rhumatoïde (FR) et anticorps anti peptides citrullinés (anti CCP) par exemple. Ces immunoglobulines peuvent maintenir un rétrocontrôle avec maintien de la stimulation du LB ; d'où leur intérêt aussi bien diagnostique que pronostique (**Silverman G. J et al., 2004**).

Le rôle des lymphocytes B dans la polyarthrite rhumatoïde PR est à nouveau envisagé depuis les résultats des essais cliniques montrant l'efficacité du rituximab, un anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B, responsable de la déplétion des lymphocytes B chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Vita S et al., 2002**).

Les lymphocytes B extraits de la synoviale rhumatoïde expriment les marqueurs CD20, mais pas CD38 (**Schuijt R., 2001**). Leur contribution dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde PR se situe à plusieurs niveaux. Les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritables cellules présentatrices de l'antigène (CPA) car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+ par l'intermédiaire des molécules HLA de classe II ou des immunoglobulines qu'ils expriment à leur membrane. Les lymphocytes B produisent également des cytokines comme le TNF α ou encore l'IL-10 (**Dorner T et al., 2003**).

Les lymphocytes B produisent aussi certains autoanticorps détectés dans la polyarthrite rhumatoïde PR tels que les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti protéines citrullinées. La production de facteur rhumatoïde par les lymphocytes B peut être induite par la liaison entre le TLR9 et l'ADN bactérien (**Leadbetter EA et al., 2002**).

D'autres voies peuvent les activer:

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

2^{ème} signal : Le LB joue le rôle d'une CPA et interagît avec le LT en lui présentant l'antigène.

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

4 ème signal : Co-stimulation des LB via diverses molécules issues de l'immunité innée

Comme les TLR (Toll like Receptor)(fig.19) (Wilfried., 2014).

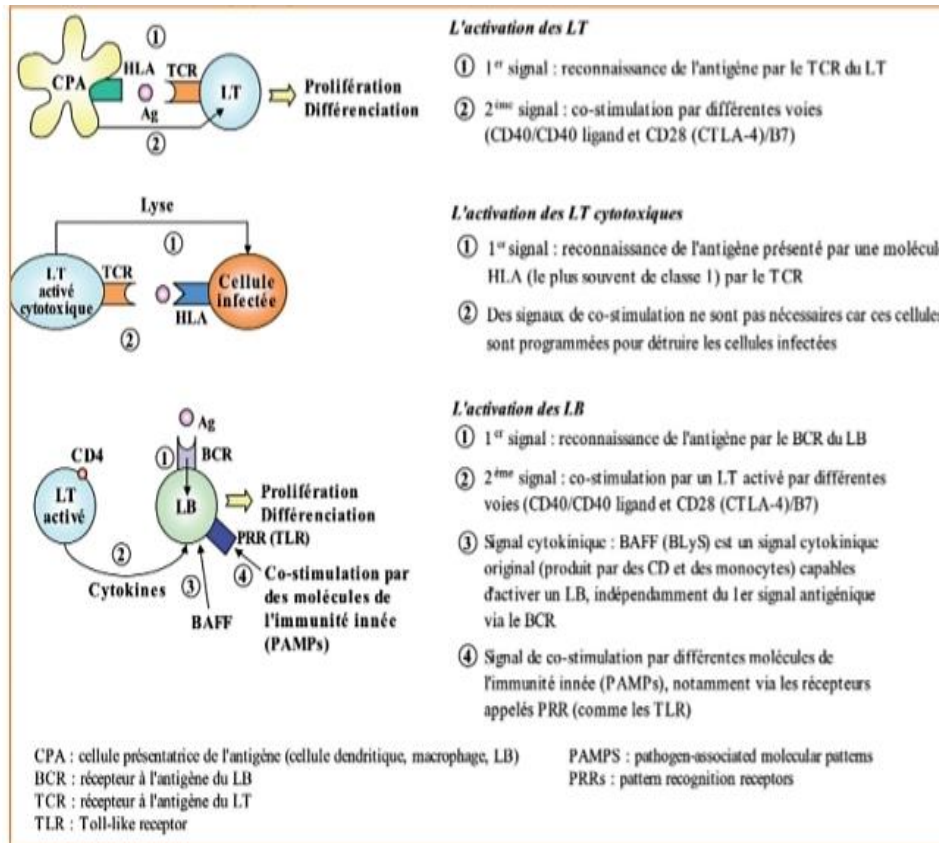


Figure 19: Les différentes stimulations des lymphocytes (Husson., 2003).

4. Cellules dendritiques:

Les cellules dendritiques possèdent des activités différentes selon leurs origines :

- Celles d'origine lymphoïde sécrètent les interleukines 12 et engendrent une réponse immunitaire via les LTh1.
- Celles d'origine myéloïde, sont impliquées dans la tolérance à l'antigène. Les cellules dendritiques peuvent être assimilées à des CPA, elles possèdent à leur surface des molécules de Co-stimulation B7 pouvant induire le second signal d'activation des LT (Husson., 2003).

5. Les synoviocytes :

Les synoviocytes constituent le principal composant cellulaire de la couche bordant de la membrane synoviale et sont divisés en deux groupes :

Les macrophages et les synoviocytes fibroblastiques. Les premiers font partie de la lignée monocyttaire, tandis que les seconds ont plutôt une origine mésenchymateuse. Les macrophages se distinguent des synoviocytes fibroblastiques par l'expression de molécules HLA de classe II et de récepteurs FC des immunoglobulines (**Firestein Alvaro-Gracia et al., 1990**).

Lorsqu'ils sont activés, les synoviocytes macrophagiques seraient les véritables moteurs de la réaction inflammatoire produisant deux médiateurs :

Des médiateurs primaires ne nécessitant pas de synthèse protéique (les prostaglandines, leucotriènes, les radicaux libres et les enzymes contenus dans les granules et qui participent de façon importante dans la destruction des tissus) et des médiateurs secondaires qui requiert une synthèse protéique comme les cytokines pro inflammatoires IL1 et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) (**Russo-Marie., 1996**).

Ces derniers induisent la synthèse de médiateurs primaires par une action autocrine et paracrine sur les chondrocytes, les cellules endothéliales et les synoviocytes. Ces cellules vont produire à leur tour des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires. Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble dans certains aspects aux cellules cancéreuses. En effet, ils possèdent des caractéristiques morphologiques semblables, une perte d'inhibition de contact et l'activation de plusieurs oncogènes comme les cellules tumorales. La prolifération anormale des synoviocytes de PR pourrait s'expliquer, comme pour les tumeurs, par un défaut d'apoptose (**Pap Franz et al., 2000 ; Pope., 2002**).

6. Le trouble de la régulation des cytokines :

Les cytokines sont des messagers intercellulaires qui permettent aux cellules de communiquer entre elles sans qu'il y ait un contact cellulaire (**Buchs N et al., 2001**).

Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde PR. Il existe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires (**Sany J., 2003**).

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

C'est l'excès de production de cytokines Th1 et le défaut de production de cytokines Th2 qui va stimuler anormalement les macrophages et aboutir ainsi à la sécrétion massive de

cytokines délétères comme l'IL-1 et le TNF α . Les cytokines peuvent être classées selon leurs rôles en trois catégories : les pro- inflammatoires, les anti-inflammatoires et les régulatrices (Chen *et al.*, 2011).

6.1 Cytokines pro –inflammatoires :

Les cellules communiquent entre elles par contact de cellule à cellule ou en utilisant des messagers intercellulaires appelés cytokines. Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), il existe un des équilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires. Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) (fig.20) (Choy., 2012).

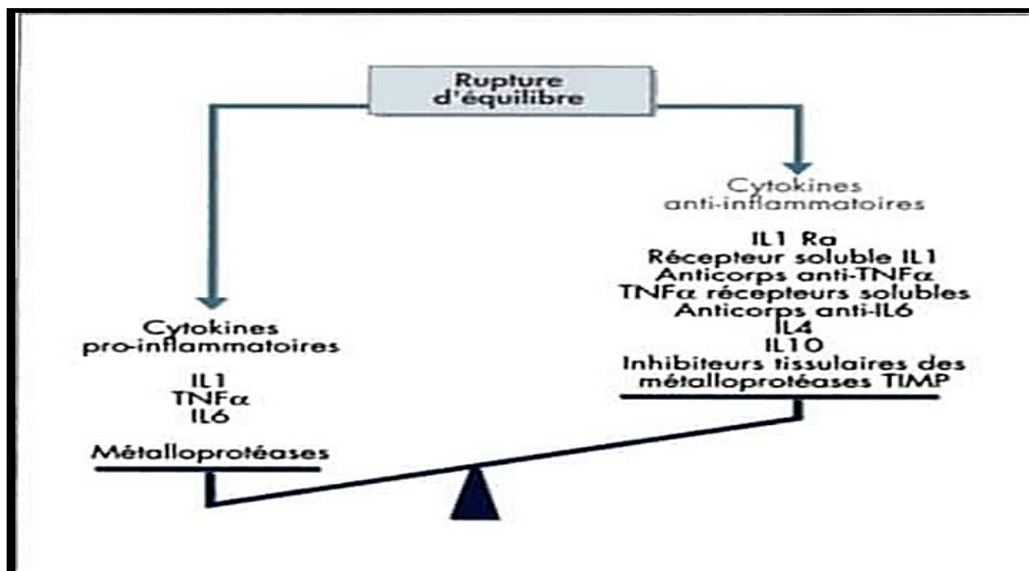


Figure 20: rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires (chen *et al.*, 2011).

De nombreuses études ont démontré l'implication de cytokines pro-inflammatoires dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde PR. Parmi elles, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-17, le TNF- α et le VEGF jouent un rôle clé dans l'inflammation du tissu synovial, la destruction du cartilage et du tissu osseux, la survenue d'effets systémiques tels la production de CRP, l'accélération de la VS, la survenue d'une anémie inflammatoire, la survenue de maladies cardio-vasculaires, La survenue d'une ostéoporose, la fatigue ou la dépression. Les principaux effets de ces cytokines sont résumés ci-dessous (Choy., 2012).

6.1.1 TNF α :

Le TNF alpha est une substance secrétée par de nombreuses cellules de l'organisme et qui intervient de façon majeure dans les processus inflammatoires de la polyarthrite rhumatoïde ; Le TNF α est doué de multiples fonctions biologiques : par exemple il module la croissance, la différenciation et le métabolisme d'une grande variété de cellules. Il peut induire la cachexie, initier de cellules malignes ou transformer des cellules infectées par un virus, des lymphocytes T, des cellules épithéliales. Enfin et surtout, le TNF α est à l'origine de l'inflammation. Avec l'IL1 c'est un puissant inducteur de la réponse inflammatoire ; il joue un rôle régulateur clé dans l'immunité innée. On retrouve en effet des taux élevés de TNF alpha dans le liquide synovial de

personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Le TNF α et le GM-CSF ont été trouvés à des taux élevés dans le liquide synovial et les surnageant de culture d'explants synoviaux de polyarthrite rhumatoïde(PR) (**Alvaro-Gracia J M., 1991**).

Les preuves du rôle important du TNF α dans la polyarthrite rhumatoïde PR sont tirées des données expérimentales et humaines. Elles ont abouti à l'utilisation des anti-TNF α en clinique humaine, qu'il s'agisse des anticorps monoclonaux .Précisons également que le TNF α est le premier messenger chimique libéré et induirait la régulation des autres cytokines (**Wilfried., 2014**).

Le TNF α n'est cependant pas la seule cytokine à l'origine de la réaction inflammatoire synoviale. Ainsi les souris déficientes en TNF α (après KO génique) développent normalement une arthrite expérimentale au collagène (**fig.21**) (**Campbell I.K ., 2001**).

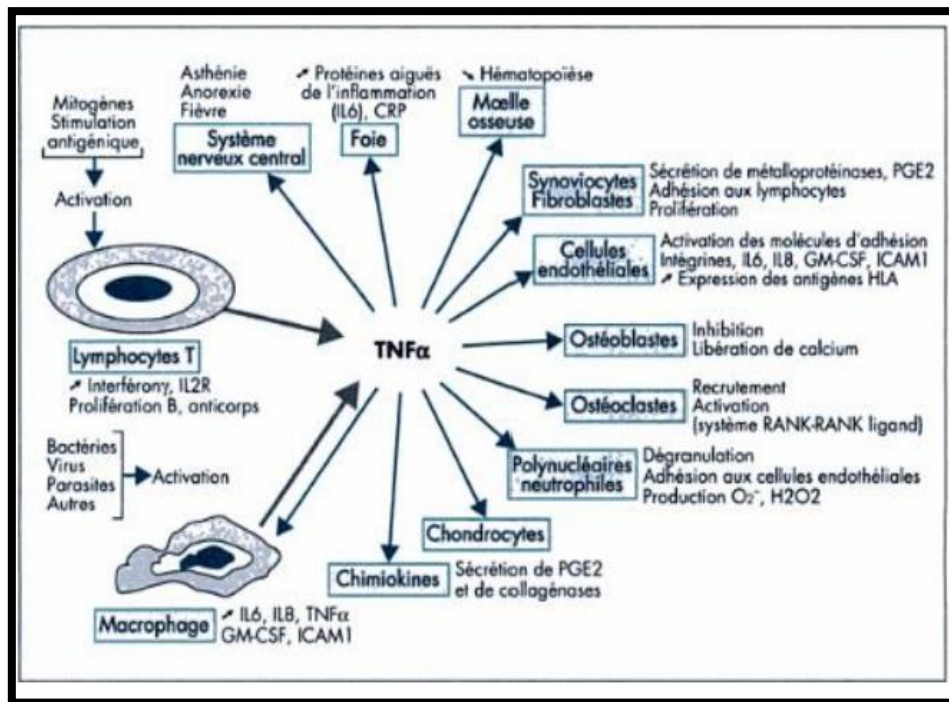


Figure 21: Activités du TNF α (Sany J., 2003).

6.1.2 Interleukine 1 (IL-1):

L'IL1 et le TNF α partagent de nombreuses propriétés. Leur présence dans les cellules synoviales du pannus est établie depuis longtemps (Deleuran B. W., 1992).

L'IL-1 est principalement produite par les monocytes, ainsi que par les synoviocytes de type macrophagique. Tout comme le TNF, le taux d'IL-1 est fortement augmenté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de nombreux modèles expérimentaux démontrent son importance.

Cette cytokine est impliquée à la fois dans l'entretien de l'inflammation et dans la destruction articulaire (Yamada N *et al.*, 2004).

Contrairement au TNF α , l'IL-1 possède une activité locale et notamment au sein de l'articulation.

Son rôle dans les lésions cartilagineuses et dans leurs délais de guérison est conséquent. L'IL-1 est également responsable :

- de l'induction d'une production massive de PGE2 et de métalloprotéase,
- de l'inhibition de la synthèse du collagène et des protéoglycanes bloquant ainsi la réparation du cartilage, de la stimulation de l'activité des ostéoclastes. Pour les mêmes raisons que celles du TNF α , l'IL-1 est une cible des nouvelles thérapies (fig.22) (Wilfried., 2014).

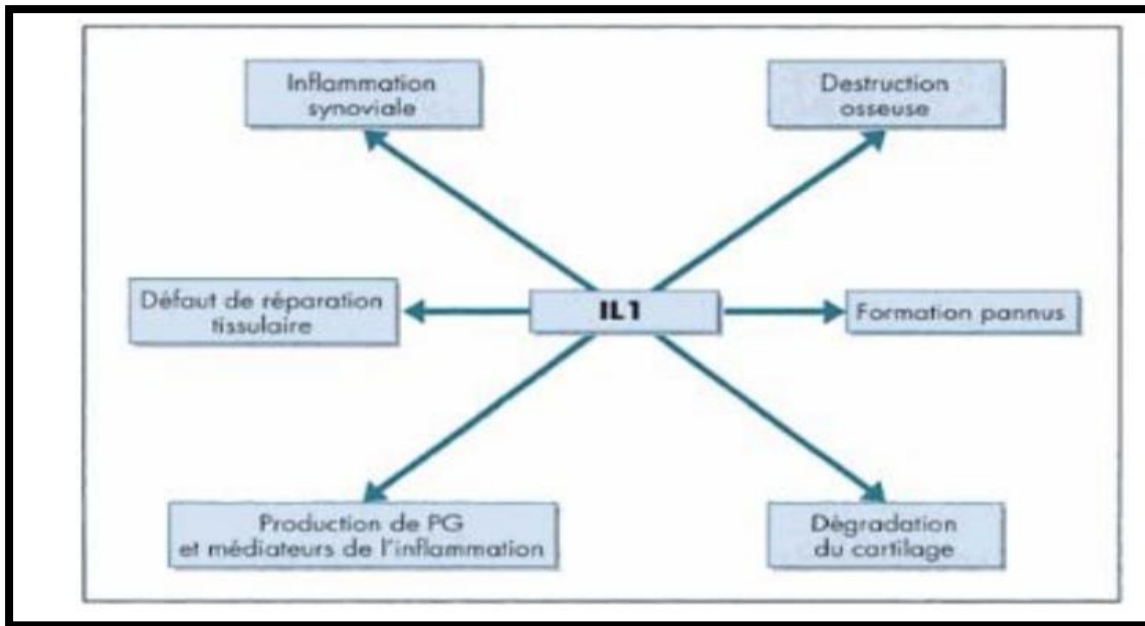


Figure 22: Rôles de l'interleukine 1 dans les mécanismes pathologique de la polyarthrite rhumatoïdes pr (sany j., 2003).

6.1.3 IL-15 :

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

6.1.4 IL-18 :

Cette cytokine de la superfamille de l'IL-1 produite par les macrophages, les lymphocytes, les choanocytes et les ostéoblastes présentent avant tout des propriétés chimiotactiques et antigéniques. De plus, elle est capable d'orienter les LT CD4 vers un profil Th1 et participe à la chronicité des lésions ainsi qu'à la destruction cartilagineuse (Sany J., 2003).

6.1.5 IL-6 :

L'interleukine 6 a la faculté d'être soit pro-inflammatoire soit anti-inflammatoire, son activité dépendant de son environnement. Chez un patient atteint de PR, l'IL-6 est soumise aux stimulations de type Th1 et aura ainsi un rôle induisant l'inflammation. Elle sera à l'origine de la sécrétion de protéine C réactive (CRP) par le foie (Wilfried., 2014).

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

La cytokine RANK-ligand joue un rôle important dans la résorption osseuse sous-chondrale de l'articulation rhumatoïde. Elle est exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique mais aussi des cellules endothéliales, des lymphocytes activés ou de cellules mésenchymateuses. La production de RANK L est régulée par des cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL17. RANK est le récepteur membranaire de RANK L et est présent sur les pré-ostéoclastes dont l'activation favorise cette différenciation et l'activation ostéoclastique. L'ostéoprotégérine est la forme soluble du récepteur et a un effet antirésorptif dans différents modèles d'arthrite expérimentale, suggérant fortement le rôle de RANK L dans la destruction osseuse articulaire (**Nichimoto *et al.*, 2000**).

6.2 Cytokines Anti –inflammatoires :

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

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

6.3 Cytokines Régulatrices :

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

- L'IL-2 permet de maintenir les cellules activées et constitue un facteur de croissance pour les LT.
- L'IL-7 est sécrétée par les fibroblastes et favorise la croissance des LB et LT.

Elle joue également un rôle dans la stimulation des LB pour la sécrétion des anticorps.

- L'IFN- γ induit une élévation de l'expression des molécules HLA de classe II sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et contribue à une augmentation de la libération d'IL-1 et de TNF α (**Wilfried., 2014**).

6.3.1 La phase de prolifération synoviale et des lésions articulaire :

Prolifération synovial et destruction articulaire Sous l'influence de cytokines et de chimiokines générées localement, les veinules post capillaires synoviales subissent des modifications morphologiques telles qu'elles ressemblent à des veinules endothéliales pareilles à celle observées dans les organes lymphoïdes secondaires.

L'augmentation de la vascularisation « angiogénèse » est caractérisée par une congestion vasculaire et une thrombose avec oblitération de petits vaisseaux en association avec des infiltrats inflammatoires péri-vasculaires.

Ainsi que hyperplasie de la couche synoviale. « Pannus », Le pannus synovial correspond à l'attachement des synoviocytes sur le cartilage grâce à diverses molécules d'adhésion tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

Les ostéoclastes mature se fixent a la matrice osseuse et sécrète de l'acide chlorhydrique et une enzyme protéolytique, la cathepsine K, qui dégrade l'ostéonectine et l'aggrécane, ce qui entraîne une destruction chronique des articulations (**Boyce et Xing ., 2007**).

Les cytokines pro-inflammatoires produites par les macrophages activés sont : $TNF\alpha$, l'IL-1 et l'IL-6, qui stimulent également le fibroblaste synovial pour sécréter une enzyme métalloprotéinase (MMP) qui dégrade le cartilage Ces enzymes sont des biomarqueurs spécifiques de la destruction du cartilage dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**djida N., 2019**).

En plus, les ACPA peuvent également promouvoir directement l'ostéoclastogénèse, en fournissant un lien mécanique entre les auto-anticorps et la destruction articulaire, qui dépend également de l'état de glycosylation des IgG (**Harre et al., 2012**).

6.3.2 Phase de réparation :

Le processus inflammatoire, et ses effets sur la maturation et la fonction des ostéoblastes, a été directement impliqué car la formation osseuse sur les surfaces adjacentes à la moelle osseuse, par opposition à la synoviale enflammée, est relativement bien préservée. La voie de signalisation Wnt est impliquée directement dans la réparation via l'ostéoblastogénèse, et indirectement via l'augmentation de la production d'OPG (ostéoprotégrine), un inhibiteur de RANKL

(**Schett et al., 2005**).

Cette phase fait intervenir des facteurs de croissance et le TGF β , elle se déroule en parallèle avec le processus de destruction mais malheureusement elle ne peut pas palier complètement les dommages.

6.4 Immunopathologie des lésions extra-articulaires :

Les lésions extra-articulaires sont très variables et inconstantes. Elles apparaissent majoritairement chez l'homme atteint d'une polyarthrite rhumatoïde PR avec de forts taux de facteurs rhumatoïdes (Sany., 2003).

Les manifestations tendineuses (relatives au tendon) proviennent de mécanismes sensiblement identiques à ceux des lésions articulaires (Gerhard., 2014).

Bien que les mécanismes immuno-pathologiques incriminés ne soient que très partiellement connus, divers phénomènes parfois associés sont avancés pour tenter d'expliquer ces manifestations telles que des dépôts de complexes immuns (contenant des facteurs rhumatoïdes), des taux élevés d'IgA sériques ou encore des infiltrats de polynucléaires, d'éosinophiles et de LT CD8 cytotoxiques (Baclé., 2012).

VI. Evolution et pronostic de la polyarthrite rhumatoïde(PR) :

1.Évolution générale et hétérogénéité de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) une fois installée tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cette extension se fait souvent à l'occasion de poussées évolutives au cours desquelles des articulations jusqu'alors indemnes sont atteintes tandis que celles déjà intéressées s'aggravent.

Ces poussées successives sont classiquement entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies. Moins souvent, l'évolution de la polyarthrite rhumatoïdes (PR) peut se faire sur un mode continu ou au contraire intermittent, avec des poussées de quelques mois séparées par des périodes de rémission complète de plusieurs mois à plusieurs années.

Le déclenchement des poussées reste mal compris. Cependant, certains facteurs déclenchant ont parfois été observés. Il peut s'agir d'infections intercurrentes, de traumatismes, ou souvent de chocs ou de conflits psychologiques. Le handicap fonctionnel engendré par la polyarthrite rhumatoïdes (PR) est variable et peut être objectivé par différentes méthodes, dont la plus simple et la plus utile reste la classification de Steinbrocker en quatre stades

(Sany J *et al.*, 1997) (Guillemin F *et al.*, 1994) (Wolfe F *et al.*, 1991).

Rarement présentes au début, des manifestations extra-articulaires peuvent survenir au cours de l'évolution, pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital et contribuer, avec d'autres facteurs, à augmenter la mortalité de ces patients. Près de la moitié des malades ont un handicap fonctionnel important après 10 ans d'évolution, nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle (**Jantti et al., 1999**).

Dans 10 % des cas, la polyarthrite rhumatoïde (PR) engendre une invalidité grave en moins de 2 ans. Des travaux ont montré que, après 5 ans d'évolution, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes PR perdaient plus de 10 % de leurs activités initiales (**Combe B et al., 2003**) (**Korpela M et al., 2004**).

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Il existe des formes sévères, avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides sources d'un handicap fonctionnel important. À l'opposé, la polyarthrite rhumatoïdes (PR) peut être bénigne, pouvant soit guérir complètement, soit entraîner peu ou pas de gêne fonctionnelle, avec des lésions radiographiques et des déformations minimales, voire inexistantes même après de longues années d'évolution.

Dans l'évolution habituelle, l'atteinte articulaire s'étale sur de nombreuses années, mais il existe certaines formes graves où cette évolution est beaucoup plus rapide, aboutissant en 1 à 2 ans à une polyarthrite généralisée, très inflammatoire, souvent très destructrice. Ce sont souvent ces formes qui se compliquent de vascularite et de manifestations extra-articulaires graves. Des rémissions sont fréquentes au cours de la polyarthrite rhumatoïdes (PR) (**Gossec et al., 2004**).

Elles surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer quelques mois à quelques années. Selon les études, 10 à 25% des patients au maximum entrent en rémission. Ils n'ont plus de douleur, plus d'inflammation articulaire, plus de perturbation biologique et leur maladie paraît éteinte. D'autres événements peuvent favoriser une rémission, tout particulièrement la grossesse, pendant laquelle une rémission est notée dans plus de 75% des cas dès la fin du premier trimestre, permettant l'arrêt des thérapeutiques.

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

1.1. Manifestations articulaires à la phase d'état :

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

2. Aspect cliniques :

Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente. Cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaissement considérable de la synoviale et secondairement des lésions ligamentaires et ostéo-cartilagineuses et des déformations irréversibles.

Les déformations articulaires de la polyarthrite rhumatoïdes PR sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques

(Sany., 2003 ; Combe., 2007).

L'atteinte des mains, la plus caractéristique, Les déformations les plus caractéristiques sont :

- la déviation cubitale des doigts en « coup de vent »
- la déformation en « col de cygne » (touchant plus particulièrement l'index et le médus),
- la déformation en « boutonnière », fréquente, retrouvée chez environ 50 % des patients,
- la déformation « en maillet » est plus rare,
- l'atteinte du pouce, particulièrement fréquente et invalidante, prenant l'aspect classique de pouce en « Z » liée à une arthrite métacarpo-phalangienne ou prenant un aspect en pouce adductus secondaire à une arthrite trapézo-métacarpienne. Le « pouce en Z » se développe graduellement pour devenir une hyper extension de l'inter-phalangienne et une flexion de la métacarpo-phalangienne (MCP) du pouce (**fig. 23**) (**fig.24**).



Figure 23: déformation de la main en "coup de vent" cubital . (**diapotheque du cofer 2011**)



Figure 24:atteinte du " pouce en z". (diapothèque du cofer 2011)

L'atteinte des pieds survient chez 90% des patients. Les arthrites métacarpo-phalangiennes sont souvent inaugurales, entraînant progressivement un avant-pied plat, puis rond avec des luxations plantaires des métatarsiens. Les autres articulations pouvant être touchées sont principalement : les genoux, les coudes, les épaules ou encore le rachis cervical.

3. pronostic :

L'identification de marqueurs pronostiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de modifier son approche thérapeutique. Ceci lui permettrait de dépister plus facilement les formes à fort potentiel évolutif, pouvant justifier d'emblée une thérapeutique agressive, actuelle ou surtout à venir. Ceci lui permettrait également de mieux gérer les formes de polyarthrite rhumatoïde (PR) a priori plus bénignes, en évitant les traitements potentiellement les plus toxiques et en diminuant ainsi le risque iatrogène (Combe., 1996).

Sur le plan radiographique, la présence d'érosions à un stade précoce de la polyarthrite rhumatoïde (PR), corrèle avec les formes sévères de la maladie. Ceci constitue un important marqueur pronostic pour le moyen terme (Combe., 2007).

L'IRM joue d'ailleurs un rôle prépondérant dans l'identification des érosions dès les premières semaines. Concernant la biologie, une quantité élevée de CRP traduisant une inflammation constante témoigne d'une érosion dans le devenir de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Un taux élevé de FR, de même que des anticorps anti-CCP, aux stades précoces de la maladie sont aussi le signe de mauvais pronostic d'une polyarthrite rhumatoïde(PR) (HAS., 2007).

VII. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR):

1. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante :

La nécessité d'une prise en charge très précoce de la polyarthrite rhumatoïde (PR) justifie un diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes. Le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde PR débutante est cependant difficile. Il s'applique autour d'un faisceau d'arguments comportant essentiellement des manifestations cliniques évocatrices (Visser., 2005).

Parmi les examens biologiques, le facteur rhumatoïde reste utile même si sa sensibilité et sa spécificité sont insuffisantes. Les anticorps anti-CCP sont très spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR), mais la sensibilité même avec les tests les plus récents n'est que de l'ordre de 60 à 70 %. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) débutante, le consensus international actuel propose d'effectuer la démarche diagnostique en trois étapes (Combe *et al.*, 2007; Huizinga *et al.*, 2002).

1ère étape : reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une polyarthrite rhumatoïde (PR) (=PR « possible »). Ceci repose sur des arguments cliniques dont le meilleur est l'existence de deux articulations gonflées mais également un dérouillage matinal de plus de trente minutes sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpo-phalangiennes.

2ème étape : éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini (diagnostic différentiel)

3ème étape : rechercher devant cette polyarthrite rhumatoïde (PR) « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice. (Recherche des facteurs pronostiques). De nouveaux critères à la fois de classification et de diagnostic viennent d'être élaborés par l'ACR et l'EULAR et seront publiés en 2010.

Le diagnostic sera envisagé dès la présence d'une synovite articulaire. L'atteinte des poignets et des métacarpo-phalangiennes souvent symétrique, associée à une raideur matinale évoquera la maladie.

2. les signes cliniques :

Comme évoqué précédemment, le tableau clinique de la polyarthrite rhumatoïde PR en phase initiale est très variable. Ce dernier reste cependant le principal outil de référence pour que le praticien puisse poser son diagnostic.

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

- Douleurs inflammatoires à plusieurs articulations (arthralgies inflammatoires), avec gonflement douloureux des articulations (arthrites).
- Enraidissement au matin accompagné d'un dérouillage progressif.
- Atténuation de la douleur induite par l'exercice et réapparition au repos.
- Atteinte des articulations bilatérale et symétrique (articulations épargnées : sacro-iliaques, rachis dorsal et lombaire). En accord avec les recommandations de l'HAS de 2007 (en cours de révision), les signes suivants doivent également être présents :
 - La rigidité matinale doit être supérieure à 30 minutes.
 - L'arthrite doit toucher au moins 3 articulations. La durée d'évolution des symptômes doit être supérieure à 6 semaines. □ Une arthrite de la main au niveau du poignet ou des articulations des métacarpes phalangiens et des inter-phalangiens proximaux.
 - Une douleur ressentie à la pression des métatarses (pieds) et des phalanges. **(HAS., 2007)**.
 - L'atteinte doit être symétrique. La confirmation du diagnostic est généralement apportée, après quelques mois, par l'apparition des lésions destructrices articulaires spécifiques de la maladie.

Il est à noter que certaines polyarthrite rhumatoïde(PR) débutent sans aucune altération articulaire et ne présentent qu'une initiation purement biologique **(Tab.04) (Wilfried G., 2014)**.

Tableau 4: Principaux éléments du diagnostic positif et du diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutante. Diagnostic positif d'une polyarthrite rhumatoïde débutante. (10)

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

3. Diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutante :

Diagnostic différentiel d'une polyarthrite rhumatoïde débutante : Signes cliniques :
Absence de manifestations extra-rhumatologiques pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques

Signes biologiques : Absence d'anomalies de l'hémogramme, de la bandelette urinaire, du dosage des transaminases ou de la recherche d'anticorps antinucléaires pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques

Signes d'imagerie : Absence d'anomalies des radiographies standards des articulations ou de la radiographie thoracique pouvant orienter vers d'autres affections s'accompagnant d'arthrites périphériques.(10)



Figure 25: Polyarthrite rhumatoïde au début, doigts en fuseau sans déformation.(10)

D'autres formes cliniques sont possibles dans 20 à 30 % des cas.(10)

- **Forme polyarticulaire aiguë fébrile :**

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

- **Forme rhizomélique :**

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

- **Forme monoarticulaire :**

Évoquant une arthrite septique ou une arthrite microcristalline.

- **Forme palindromique :**

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

- **Forme arthralgique :**

Sans gonflement articulaire évident, dont le risque d'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde (PR) est d'autant plus important qu'il existe un antécédent de polyarthrite rhumatoïde

(PR) chez un apparenté au premier degré, une localisation aux articulations métacarpo-phalangiennes, une raideur matinale articulaire ≥ 60 minutes, des gonflements articulaires rapportés par le patient, une difficulté à serrer le poing, une positivité du squeeze test des

articulations métacarpo-phalangiennes. De telles arthralgies justifient la recherche d'une élévation de la protéine C réactive (CRP), d'une présence de FR et/ou d'ACPA et de signes inflammatoires à l'échographie articulaire ou à l'IRM. . (10)

4.signes biologique :

En cas de suspicion de polyarthrite rhumatoïde, il est recommandé, dès la première consultation, de prescrire par le Médecin, qu'il soit ou non spécialisé en rhumatologie, le bilan biologique pour le diagnostic positif de la polyarthrite rhumatoïde :

- la recherche de facteur rhumatoïde (FR) IgM par technique Elisa ou néphélobimétrie (grade C). La recherche du FR par technique d'agglutination sur lame (Latex, Waaler-Rose) n'est pas recommandée ;
- la recherche d'anticorps antiprotéines/peptides citrullinés par technique Elisa (grade C) ;
- la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) ;
- le dosage de la protéine C réactive (CRP).

Il n'y a pas lieu de réaliser le typage HLA de classe II pour le diagnostic de PR (grade C).

Éléments d'interprétation des résultats :

- La positivité d'au moins l'un des deux tests (présence de FR ou d'anticorps Antiprotéines/peptides citrullinés) constitue un élément fort en faveur d'un diagnostic positif de PR2
- la négativité simultanée des deux tests ne permet pas d'éliminer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde PR ;
- la présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (Has., 2007).

4.1 Syndrome biologique inflammatoire :

Il existe une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou de la CRP chez la Majorité des patients, cependant la présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est Pas spécifique de la PR et son absence n'élimine pas le diagnostic.L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une Thrombocytose ou une anémie inflammatoire légère à modérée, s'intégrant dans le cadre de L'inflammation chronique. . (Coffer, 2011).

4.1.1. Facteur rhumatoïde :

Les facteurs rhumatoïdes (FR), IgM anti-IgG de nature IgM, sont présents dans 70 à 80% des polyarthrites rhumatoïdes (PR). Ils sont parfois présents dès le début de la pathologie, mais ils apparaissent le plus souvent au cours de la Première année d'évolution. Ils peuvent être mis en évidence par plusieurs techniques : celle De Waaler-Rose (historique), par technique ELISA, par néphélométrie, ou encore par un test D'agglutination sur billes de latex. Ils peuvent disparaître spontanément, ou par l'intermédiaires Des thérapeutiques. Considérés comme peu sensibles, peu spécifiques et tardifs, ils ne sont Pas nécessaires au diagnostic mais sont toutefois réalisés systématiquement

Ils se manifestent également chez des sujets « sains », Dans d'autres pathologies auto-immunes (syndrome de Goujerot, Lupus Erythémateux Systémique) ou De nombreuses maladies infectieuses (tuberculose, bronchites chroniques...). Par ailleurs, ils n'ont pas De rôle direct dans le développement de la synovite rhumatoïde comme l'atteste le développement De polyarthrites très érosives chez des patients n'ayant pas de FR. A l'inverse, ils restent impliqués dans Certaines complications extra-articulaires, comme la vascularite, où ils se déposent dans la paroi des Vaisseaux et forment des complexes immuns, activant le complément et induisant l'inflammation Vasculaire .(11)

La spécificité du FR est de l'ordre de 65 à 85 %. Elle est plus élevée chez des patients Présentant un tableau de polyarthrite achromatique, bilatérale et globalement symétrique, que Chez des patients présentant d'autres types de manifestations articulaires. La positivité du FR Peut être observée dans d'autres affections rhumatologiques, notamment au cours de la Maladie de Gougerot-Sjögren (50 à 80 %), du lupus systémique (20 à 30 %), de la Sclérodémie systémique (10 à 20 %) ou de la cryoglobulinémie mixte (> 90 %).

La positivité Du FR peut aussi être observée au cours de maladies infectieuses bactériennes (endocardite Infectieuse, syphilis), mycobactériennes (tuberculose, lèpre), virales (infections à EBV, VHC...) ou parasitaires (leishmaniose) ; d'hémopathies lymphoïdes (maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique) ; de pneumoconioses (silicose, asbestose), D'hépatites chroniques (virales, auto-immunes) ou de granulomatoses (sarcoïdose). La Positivité du FR peut être observée chez des sujets « sains », plus fréquemment chez la Femme que chez l'homme, avec une fréquence croissante selon l'âge (< 5 % avant 30 ans, 5 à 10 % entre 30 et 65 ans, ≥ 10 % après 65 ans).

La positivité du FR n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et son absence n'élimine pas le Diagnostic. En cas de positivité initiale, il n'est pas utile de répéter la recherche. En cas de Négativité initiale, il peut être utile de répéter la recherche à une reprise au cours des Premières années d'évolution de la maladie .(12)

4.1.2. Les anticorps anti peptide cyclique citrullinées :

Les Anti-CCP (ou ACPA), développés après Citrullination de protéines, sont très sensibles et Utiles dans le diagnostic de la maladie. Leur recherche se fera par technique ELISA, et/ou par Néphélométrie. Lorsque leur dosage est positif, ils permettent le diagnostic avec une spécificité Supérieure à 95%. Leur présence est prédictive d'une maladie persistante et érosive (12).

4.1.3. Anticorps antinucléaires :

Les Anti-nucléaires (AC anti-AAN) signent un terrain auto-immun, mais ne sont pas spécifiques de la PR. Ils sont détectés dans 30 à 45% des cas, mais sont aussi présents physiologiquement, dans une grande partie de la population. Ils sont mis en évidence par une technique d'immunofluorescence indirecte. (11)

La recherche des anticorps antinucléaires (ACAN) doit être systématique devant polyarthrite rhumatoïde (PR) débutante. Ces derniers sont positifs dans 15 à 30% des cas de polyarthrite rhumatoïde (PR) et alors souvent à un taux relativement faible. Les polyarthrite rhumatoïde (PR) présentant des ACAN sont généralement séropositives et s'accompagnent volontiers de manifestations extra-articulaires, en particulier un syndrome de Gougerot-Sjögren. Ces anticorps sont en fait recherchés non pas pour poser le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) mais pour éliminer celui d'une maladie lupique.

En effet au cours de cette dernière, ils sont très souvent présents et à des taux nettement supérieurs à ceux rencontrés lors des PR. De plus l'existence d'une maladie lupique, ils sont associées à des autoanticorps anti-ADN qualifiés que l'on ne retrouve pas chez les Polyarthritiques (Baclé, 2012).

3.1.4. Intérêt clinique du typage HLA de classe II :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires Chroniques. D'autres facteurs en dehors du HLA favorisent la survenue de la maladie (sexe Féminin, hormones, facteurs génétiques, infections). C'est une maladie retrouvée Exceptionnellement dans les populations sub-sahariennes et asiatiques. Dès 1977, on met en Évidence une liaison incomplète avec la spécificité sérologique DR4. Au début des années 80,

Les techniques moléculaires vont affiner cette association avec certains allèles DR4 et DR1 (Allèles DRB1*0401, 0404 présents dans 60% des cas et allèle DRB1*0101 présent 35 % des Cas). L'étude génétique est sans intérêt majeur pour le diagnostic, on observerait un plus mauvais pronostic pour les porteurs hétérozygotes DRB1*0401/ DRB1*0404. **(13)**

4.2 Liquide Synovial :

L'exploration du liquide synovial est à faire chaque fois que possible. La ponction articulaire est un geste anodin riche en enseignements et qu'il ne faut donc pas hésiter à pratiquer. Le liquide synovial est de type inflammatoire (plus de 2000 leucocytes / mm) constitué en majorité de polynucléaires. S'il est au contraire à prédominance lymphocytaire, cela oriente soit vers une arthrite d'origine virale (a priori de bon pronostic), soit vers une polyarthrite rhumatoïde PR peu agressive.

La ponction exploratrice permet l'étude bactériologique du liquide synovial, la recherche de microcristaux et éventuellement de facteur rhumatoïde. Cette dernière a un intérêt limité car, en règle, quand le facteur rhumatoïde est retrouvé dans le liquide synovial, il est déjà présent dans le sang. L'étude du complément synovial et de ses fractions n'a pas d'intérêt pratique. On peut éventuellement faire une biopsie de la synoviale destinée à l'étude histologique et bactériologique ; elle a beaucoup plus d'intérêt pour le diagnostic différentiel que pour le diagnostic positif de polyarthrite rhumatoïde PR (voir chapitre – Polyarthrite rhumatoïde à la phase d'état.) **(Sany., 1999)**

4.3. Signes radiologiques :

Un bilan radiographique (des mains, poignets, pieds et toute autre articulation symptomatique) doit être envisagé dès la première consultation médicale en cas de suspicion de PR. Il servira en outre de référence pour apprécier l'évolution de la maladie.

Ces examens rechercheront un œdème des parties molles et une déminéralisation épiphysaire en cas de PR débutante **(Fig.26) (Rahal et al., 2014).**

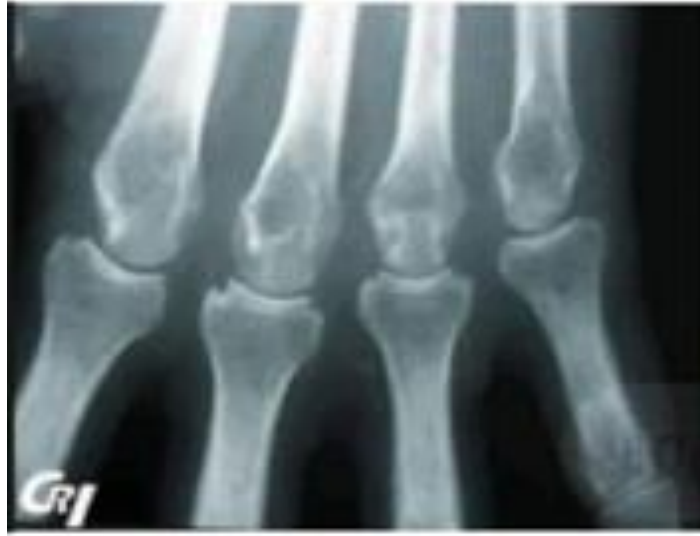


Figure 26: radiographie standard avec érosions marginales typiques des 2ème, 3ème et 4ème phalanges, déminéralisation épiphysaire et pincement débutant des 2ème, 3ème et 4ème MCP polyarthrite rhumatoïde (**Rahal et al., 2014**).

Si la polyarthrite rhumatoïde PR est déjà évoluée, les radiographies montrent en évidence des érosions caractéristiques et des pincements des interlignes articulaires (**Fig.27**).



Figure 27: Aspect radiographique typique d'une polyarthrite rhumatoïde PR évoluée, importantes lésions bilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques des MCP et IPP (**Baclé., 2012**).

En cas de doute, il est possible de rechercher des synovites et/ou des érosions par des examens plus sensibles l'Els que l'échographie articulaire ou TRM à la recherche notamment des érosions infra radiographiques dans le cadre de l'évaluation de la polyarthrite débutante (**Rahal et al., 2014**).

VIII. Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a beaucoup évolué depuis quelques années. Pendant longtemps, certains ont préconisé une attitude attentiste, conseillant d'abord l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens puis, en cas de résultats insuffisants, proposant parfois avec beaucoup de retard un traitement de fond, pratiquement toujours sous forme de monothérapie. Aujourd'hui on sait qu'une telle approche ne donne pas de résultats satisfaisants (**Sany J., 2003**).

La physiopathologie exacte et l'élément déclenchant de la PR étant encore aujourd'hui inconnus, il n'existe pas de traitement étiologique, donc pas de traitement radical (**Pertuiset E., 1997**).

Cependant, des travaux récents ont confirmé l'intérêt d'une prise en charge précoce, globale et multidisciplinaire. En raison de l'hétérogénéité de polyarthrite rhumatoïde (PR), la stratégie thérapeutique devra être adaptée à chaque patient selon le stade évolutif de la maladie, l'appréciation du rapport bénéfices/risques et les facteurs pronostiques dont on dispose (**Sany J., 1997**).

Malgré tout, l'institution précoce d'un traitement de fond n'est pas sans difficultés. En effet, ces thérapeutiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables sérieux et malgré les progrès indiscutables réalisés ces dernières années, les résultats sont parfois décevants (**Sany J., 2003**).

La stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde repose sur l'association de cinq grands moyens: l'information du malade, la prise en charge médico-psychologique, les traitements généraux et locaux, la réadaptation fonctionnelle et parfois le traitement chirurgical (**Sany J., 1997**).

Principes généraux:

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

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

1. Traitement médicamenteux :

1.1. Les traitements symptomatiques:

Le traitement médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde (PR) comporte d'une part des thérapeutiques à visée symptomatique (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens), D'autre parties traitements dits « de fond » qui sont susceptibles de freiner ou d'arrêter l'évolution de la maladie. Comme les traitements de fond agissent avec retard, il est nécessaire de prescrire des médicaments à visée symptomatique, qui ont pour but de soulager le malade mais qui n'influencent pas ou très peu l'évolution de la maladie (**Sany J., 2003**).

Le rôle des traitements à visée symptomatique est de calmer les douleurs et de stopper le processus inflammable. Les traitements de long n'agissent qu'avec retard, ces traitements à visée symptomatique sont utilisés lors de l'initiation de la thérapeutique. Leur posologie peut souvent être réduite au bout de quelques mois, mais il est nécessaire de la augmenter lors des poussées (**Mignot et al., 2000**).

1.1.1. Les antalgiques :

Les antalgiques occupent une place importante dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde PR puisqu'ils permettent de soulager rapidement les douleurs. Ils sont pour la plupart bien tolérés par les patients et présentent relativement peu d'effets secondaires quand ils sont correctement administrés. Le paracétamol est classé en premier palier, il est très bien toléré par les patients mais sans efficacité pour traiter les douleurs liées à la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Husso M.c et al., 2003**).

Les antalgiques ont un place importante dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, mais moindre pour les spondylarthropathies. Le paracétamol, peut être utilisé, mais généralement en association avec les AINS pour être efficace. En l'absence des contre-indications habituelles, il est prescrit à la posologie de 3 à 4 g par jour, les intervalles de prises étant de 4 à 6 heures. Si l'intensité douloureuse est plus marquée, on recourra au tramadol ou au paracétamol associé au tramadol ou à la codéine. Les morphiniques peuvent être utiles en cas de poussées inflammatoires mal contrôlées par le traitement antirhumatismal (**Bardin et al., 2007; Bannwarth et al., 2003**).

Il existe trois niveaux :

- **Le niveau I** : correspond à une douleur modérée et fait appel à un antalgique simple de type paracétamol ;

- **Le niveau II** : représente une douleur forte nécessitant l'utilisation d'opiacés faibles

(Codéine, dextropropoxyphène) ;

- **Le niveau III** : correspond à une douleur intense nécessitant l'utilisation de morphiniques.

Les effets indésirables sont moindres par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

moins de risque sur le plan gastrique, rénal, vasculaire (moindre risque d'hypertension artérielle) mais souvent insuffisants à eux seuls. Les plus utilisés sont les médicaments à base de paracétamol seul ou en association :

- Paracétamol (Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®)
- Paracétamol + Codéine (Codoliprane®, Dafalgan codéine®)
- Paracétamol + Opium (Izalgi® • Paracétamol + Opium + Caféine (Lamaline®) Le tramadol est aussi utilisé contre la douleur :
- Tramadol (Contramal®, Topalgic®, ...)
- Tramadol + Paracétamol (Ixprim®)

Les dérivés morphiniques ont moins d'indication dans cette pathologie :

- Morphine (Skenan®, Actiskenan®)
- Fentanyl transcutané (Durogesic®)

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

L'anti - inflammatoires non stéroïdien (AINS) Les AINS sont très nombreux. Ils ont une action antalgique et anti - inflammatoire puissante qui se manifeste rapidement en quelques heures ou au plus quelques jours. Leur interruption entraîne une reprise rapide de la symptomatologie douloureuse (**Sany J et al., 1997**). Ils agissent en inhibant la cyclooxygénase (COX) dont il existe deux isoformes :

- la COX 1 qui est essentiellement constitutive et est présente dans tous les tissus notamment dans l'estomac, les reins et les plaquettes. Son inhibition favorise l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la survenue de lésions de la muqueuse gastrique et à un moindre degré la survenue d'une insuffisance rénale.

- la COX 2 peut être physiologique (cerveau, rein, ovaire) mais elle est surtout inductible à la suite d'un stimulus notamment inflammatoire. C'est son inhibition qui est à l'origine de l'effet anti - inflammatoire (Cofer, 2002).

Les AINS aujourd'hui appelés les ains classiques inhibent à la fois la COX 1 et la COX 2, ce qui explique leur effet anti - inflammatoire mais également nombre de leurs effets indésirables notamment digestifs et plaquettaires. Depuis l'année 2000, des AINS inhibiteurs sélectifs de la COX 2 appelés « coxibs » sont disponibles : l'intérêt de ces nouveaux médicaments réside en une moindre toxicité et en leur absence d'effet anti - agrégeant plaquettaire. Il s'agit de célécoxib CELEBREX et rocécoxib VIOXX (tab.05) (Cofer, 2002).

Tableau 5: récapitulatif des principaux AINS utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde (PR).(14)

<u>Famille chimique</u>	Dénomination commune internationale	Présentation en mg	Posologie quotidienne en mg	
			D'attaque	D'entretien
<u>Salicylés</u>	Acide acétylsalicylique	Cp eff 500- 1000	6000	2000-3000
	Acétylsalicylate de lysine	Sachet 500- 1000	6000	2000-3000
<u>Pyrazolés</u>	Phénylbutazone	Cp 100 Suppo 250 IM 600	600	100 - 300
<u>Indolés</u>	Indométacine	Gel 25 Suppo 50-100	150	75
<u>Aryl carboxyliques</u>	Diclofénac potassique	Cp 25-50	150	75-100
	Diclofénac sodique	Cp 25-50 Cp LP 100 150 75-100 Suppo 25-100 IM 75	150 <48 h	75-100
	Aceclofénac	Cp 50	150	100
	Acide tiaprofénique	Cp 100-200	600	300-400
	Kétoprofène	Gel 50	300	100-200

		Cp 100 Cp LP 200 Suppo100 IM 100	<48 h	
		Cp 150	300	150
	Alminoprofène	Cp 300	900	300 à 600
	Fénoprofène	Cp 300	1500	900
	Ibuprofène	Cp 200 Suppo 25	2400	1200
	Naproxène	Cp 500-1000 Suppo 500	1000	500
<u>Fénamates</u>	Acide méfénamique	Cp 500	1500	750
	Acide niflumique	Gel 250	1500	750
<u>Oxicams</u>	Piroxicam	Gel 10-20 Cp disp 20 Suppo 20 IM 20	40 < 48 h	10 à 20
	Ténoxiam	Cp 20 Suppo 20 IM 20	20	10
	Méloxiam	Cp 7,5-15	15	7,5
<u>Coxibs</u>	Célécoxib	Cp 100-200	400	200
	Étoricoxib	Cp 60-90-120	90	60

1.1.3. Corticothérapie générale :

La corticothérapie générale (prednisone, prednisolone) est un puissant anti-inflammatoire très souvent prescrit au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) débutantes ou avérées et dont l'efficacité à court terme sur les signes inflammatoires est démontrée. Son emploi est limité par les effets indésirables bien connus de toute corticothérapie prolongée : fragilité cutané, rétention hydrosodée et hypertension artérielle, susceptibilité aux infections,

troubles psychiques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique, myopathie proximale, diabète et cataracte.

L'intérêt de la corticothérapie pour prévenir et retarder les destructions articulaires de la polyarthrite rhumatoïde (PR) reste controversé, certaines études ne montrant aucun bénéfice structural.

Alors que des études plus récentes apportent au contraire des arguments statistiques en faveur de l'efficacité structurale de la corticothérapie à faible dose au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) débutantes, en association avec les traitements de fond. Un groupe d'experts de l'EULAR a publié en 2007 dix recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Tab.06**) (**Hoes et al., 2007**).

Tableau 6: Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde (**Hoes et al., 2007**).

Recommandations pour l'emploi de la corticothérapie au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
1. Informer le patient des effets secondaires avant de débuter le traitement
2. Adapter la posologie en fonction de l'activité de la maladie, des facteurs de risque et de la réponse de chaque patient. Respecter le rythme circadien de la maladie et la sécrétion naturelle de glucocorticoïdes
3. Évaluer et traiter les comorbidités (diabète, HTA) avant de débuter le traitement
4. Rechercher la dose minimale efficace et garder comme objectif l'arrêt de la corticothérapie
5. Rechercher et prévenir les effets indésirables tout au long du traitement
6. Pour tout traitement par une dose de prednisone supérieure à 7.5 mg/j pendant plus de trois mois, rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose. Evaluer éventuellement par une ostéodensitométrie et prescrire un traitement vitaminocalcique ctrou par bisphosphonates
7. Éviter l'association AINS plus corticothérapie, ou prescrire une gastro protection par IPP ou misoprostol. Ou utiliser préférentiellement un inhibiteur de la cox2
8. Chez le patient traité depuis plus d'un mois, prévenir systématiquement une insuffisance surrénalienne, notamment en cas d'intervention chirurgicale
9. La prednisone peut être prescrite pendant la grossesse, sans risque pour la mère, ni pour les fétus
10. La croissance des enfants traités par glucocorticoïdes doit être régulièrement surveillée et un traitement par hormone de croissance envisagé en cas de retard de croissance

2. Traitements de fond :

• Généralités :

Les traitements de fond ont démontré leur efficacité sur l'activité de la maladie et, pour certains, leur capacité à réduire la progression des lésions articulaires structurales. Il est important d'instaurer le traitement de fond dans les 6 premiers mois de la maladie. Ces traitements sont la plupart du temps suspensifs ; en effet la maladie reprend son cours évolutif à l'arrêt du traitement. Ainsi, d'une manière générale, un traitement de fond sera maintenu aussi longtemps qu'il sera efficace et bien tolérée par le patient d'où l'importance d'un suivi régulier du patient et de sa maladie. Un changement de traitement de fond doit être envisagé dans le cadre d'une décision partagée avec le patient :

- Lors de la survenue d'évènements indésirables ou intercurrents jugés incompatibles avec la poursuite du traitement en cours.
- En cas d'insuffisance d'efficacité clinique ou structurale.

Les traitements de fond sont également appelés les DMARD : disease modifying anti-rhumatic drugs dont il existe deux groupes : synthétique DMARD, les traitements de fond conventionnels et les biologique DMARD : les biothérapies (**Plerian S., 2011**).

• Le méthotrexate (MTX) :

Le méthotrexate (MTX) est un anti métabolite. C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe La dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide Folinique (Lederfoline®). Il constitue actuellement le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde PR ("Gold Standard") à l'échelon mondial

(**Sany., 2003; Banwarth et al., 1994 ; Berthelot et al., 2002**).

Il est actuellement commercialisé sous forme de comprimés sous le nom de Novatrex® ou de Méthotrexate®. Il existe également une forme injectable (Méthotrexate®, Ledertrexate®).

• Léflunomide (LEF) :

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques conventionnels de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Pour son métabolisme, la demi-vie du métabolite actif est de 15 à 18 jours, avec une élimination hépatique et rénale. La posologie usuelle est de 20 mg/j par voie orale (**Hernandez J et al., 2012**).

Après l'administration quotidienne de 10 à 25 mg de Léflunomide (Areva), cette concentration est atteinte en deux à trois mois (**Combe B et al., 2016**). L'efficacité du LEF dans la polyarthrite rhumatoïde PR a été démontrée dans plusieurs grandes études contrôlées versus placebo (**Scott DL et al., 2001**). Particulièrement actif sur les LT CD4+ auto-réactifs, il possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-destructrices qui permettent un ralentissement des signes radiologiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Smolen J.S et al., 2004**).

Une étude a démontré que le Léflunomide renforce l'efficacité des biothérapies et représente tant en monothérapie qu'en association la meilleure alternative au MTX (**Kalden JR et al., 2005**).

- **La sulfasalazine (SLZ) :**

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine est constitué de la conjugaison de l'acide Saminosalicylique (non absorbé par le tube digestif) et de la sulfapyridine reliés entre eux par un pont azolque. Il s'agit de l'association d'un sulfamide et d'un salicylé, Elle est commercialisé en France sous le nom de SALAZOPYRINE * (comprimés enrobés à 500 mg) (**Sany J., 2003**). Utilisée depuis longtemps dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Cohn, elle est également employée dans certaines formes de polyarthrite rhumatoïde. La posologie doit être instaurée de façon progressive : la dose recommandée est de 2 à 3g jour (soit 4 à 6 comprimés) ; elle sera atteinte au bout de 4 semaines par paliers hebdomadaires de 500 mg (**Sany J., 1997**).

Après administration orale, la sulfasalazine est scindée au niveau du colon en sulfapyridine et en acide 5-aminosalicylique. Même si le mécanisme d'action de la SALAZOPYRINE est mal connu, il semble que ce soit la sulfapyridine qui soit la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires (**Sany J., 2003**).

Cependant, l'acide 5-aminosalicylique possède une action anti-inflammatoire et une probable action immunosuppressive à l'origine des effets bénéfiques dans le traitement de Entérocolopathies inflammatoires (**Vidal., 2005**).

L'efficacité de la sulfasalazine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde PR apparaît au bout de 4 à 6 mois (**Sany J., 2003**).

La maintenance thérapeutique à 5 ans est faible car les échappements sont fréquents (**Pertuiset E., 1997**).

- **Les antipaludéens de synthèse (APS) :**

Les APS ont été utilisés depuis longtemps dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) comme dans d'autres rhumatismes inflammatoires tels que la maladie lupique ou d'autres connectivites. On utilise le sulfate d'hydroxy chloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg). La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg/kg/jour soit 2 comprimés (400 mg par jour). Dans certains cas, le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut être proposé. La posologie est de 4 mg / kg/jour soit 2 à 3 comprimés.

L'efficacité clinique de la chloroquine et de l'hydroxy chloroquine au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été objectivée par plusieurs études contrôlées (**Van der Heijde et al., 1990**). Un méta analyse a montré que même si les effets des APS sont modestes, ils sont réels. Cependant cet effet modeste fait réserver ces médicaments aux formes les plus bénignes des polyarthrites rhumatoïdes (PR) ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés.

L'efficacité clinique est très retardée et n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement. Les APS n'ont jamais montré leur efficacité sur la progression radiographique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ce qui fait qu'ils ne doivent pas être proposés, du moins seuls, dans les polyarthrites rhumatoïde (PR) érosives (**Mackenzie et Scherbel., 1983**).

- **Ciclosporine :**

La ciclosporine (NGonal®) Est le premier médicament à avoir été utilisé dans la PR en fonction de son mécanisme d'action. Elle module en effet l'activité des lymphocytes 1-CD4 qui jouent un rôle central dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Dans ces lymphocytes, qui inhibe notamment la transcription du gène de l.2 et d'autres cytokines (L4, Interféron 7.

La posologie initiale recommandée est de 2.5mg/kg jour en 2 prises orales. Cette posologique peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 mg/kg/jour en fonction de la tolérance rénale. La ciclosporine a fait la preuve de son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) dans des études contrôlées contre placebo. Elle est indiquée dans les formes sévères de PR rétractais aux autres traitements de fond, Elle peut être utilisée en association au MTX.

Elle a un probable effet limitant la progression radiographique de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les effets indésirables sont fréquents notamment sur le plan rénal et justifiant une surveillance stricte de la fonction rénal et de la pression artérielle.

En dehors de la l'nuisance rénale et de l'hypertension artérielle, les autres effets secondaires possibles sont: l'hypertrichose dose dépendante, une neuro-toxicité, une hypertrophie gingivale, des troubles digestifs. Le risque de lymphome pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) serait faible ou nul (**Tugwell et al., 1995**).

- **Sels D'or :**

Découverts dans les années 20, les sels d'or sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde PR depuis leur apparition. Considérés comme le traitement de référence de la pathologie avant la naissance du MTX en 1980, ils sont aujourd'hui relayés à une place de traitement alternatif du fait de leur faible efficacité et de leur tolérance. Plus récemment une étude a établi que l'efficacité des sels d'or était semblable à celle de la sulfasalazine (**Viala G et al., 2010**).

3. Autres moyens thérapeutiques :

3.1 Les biothérapies :

Les biothérapies agissent sur les cellules impliquées dans le dérèglement immunitaire et la destruction articulaire. Elles ont un effet plus rapide et plus efficace sur les symptômes et sur la prévention de la destruction articulaires quand ils sont pris en association avec le méthotrexate que seuls (elles diminuent les défenses immunitaires et augmentent donc le risque d'infection. Elles sont souvent associées à un autre traitement de fond) (**Masetk., 2004**).

- **Rituximab :**

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD 20 humain. Jusqu'à présent il a été principalement utilisé dans le traitement des lymphomes B où son efficacité et sa bonne tolérance ont constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Depuis peu l'idée de l'utiliser dans les maladies auto-immunes et en particulier la PR fait son chemin (**kramm H et al., 2004**).

- **Tocilizumab :**

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant les récepteurs de l'interleukine 6. Ce messager cellulaire est à l'origine de l'activation des lymphocytes, de la synthèse de protéines inflammatoires et de la résorption osseuse. Le tocilizumab est commercialisé depuis 2009 en tant que RoActemra® dans différents dosages (de 80 mg à 400 mg) pour perfusion en intraveineuse (**Wilfird G., 2014**).

3.1 .3 .Anti-Tnf alpha :

Les biothérapies anti-TNF α sont les premières thérapies ciblées à avoir vu le jour dans la polyarthrite rhumatoïde(PR), et sont par ailleurs les plus utilisées. En tant que traitement couteux, il est réservé à la polyarthrite rhumatoïde(PR) actives et érosives qui sont également contrôlées par MTX. Quatre spécialités sont disponibles dans cette indication (**HAS., 2007**).

Les anti-TNF alpha font partie des biothérapies. Ils s'opposent à l'action des TNF alpha, des substances qui favorisent l'inflammation qui sont trop actives dans la polyarthrite rhumatoïde(PR) :

- L'infliximab (Remicade®)
- L'Enbrel® (étanercept)
- L'adalimumab (Humira®)
- Le certozulimab (Cimzia®)
- Le golimumab (Simponi®)
- Le tocilizumab
- Le rituximab (Mabthera®)
- L'abatacept ou Orancia

3.2. La réadaptation fonctionnelle :

L'évaluation préalable de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde PR et des performances physiques selon les paramètres connus est nécessaire (**Carli P et al., 2009**).

Les séances doivent être courtes et fractionnées, la rééducation douce privilégie le travail statique ; une surveillance régulière des orthèses, une éducation prophylactique et une ergothérapie doivent être adaptées à la vie quotidienne (**Buljina et al., 2001**).

- **Éducation du patient:**

L'éducation du patient est fondamentale et personnalisée (**Forestier et al., 2009**). La mise en situation des patients dans un appartement thérapeutique peut être utile dans le but d'une rééducation gestuelle maintenant la mobilité. Dans les formes avancées de la maladie, des aides techniques peuvent être proposées mais non précocement afin d'éviter l'enraidissement articulaire (**Celerier S et al., 2008**).

- **Rééducation :**

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

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

4. Les Traitements chirurgicaux :

La chirurgie a pour but de contrôler la douleur, améliorer la fonction articulaire donc réduire le handicap fonctionnel et enfin prévenir les ruptures tendineuses et détachements articulaires.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est, encore aujourd'hui, parfois responsable d'une destruction ostéo-articulaire très importante poussant le patient à avoir recours à la chirurgie. La chirurgie sera particulièrement indiquée en cas de symptômes articulaires locaux persistants.

La décision d'un acte chirurgical devra faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire comprenant le patient, le chirurgien, le rhumatologue et une équipe de rééducation fonctionnelle. Elle répond à deux principes généraux (**Nizard R.,2005**)

La chirurgie dite conservatrice ayant pour but de tenter d'arrêter la destruction de l'articulation via l'excision du pannus synovial,

La chirurgie dite non conservatrice réservée aux cas de destruction majeure de l'articulation. Elle se définit par l'excision du tissu synovial ainsi que du cartilage détruit. Elle est généralement suivie d'une arthroplastie ou d'une arthrodeèse.

Chapitre II
Etude épidémiologique

1. Objectif de l'étude :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est actuellement une maladie fréquente qui touche 0,5 de la population, le plus souvent chez les femmes de plus de 50 ans (4 femmes par homme). D'où la nécessité 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:

- Connaître le taux de prévalence de la maladie dans la zone d'étude.
- Evaluer la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde et les facteurs qui favorisent la maladie.
- pour de connaître les raisons de la propagation de la maladie chez les femmes plus que chez les hommes.

2. Présentation de la région d'étude :

Le présent travail a été réalisé dans la région de Guelma qui est située au Nord-est de l'Algérie à 60 Kilomètres au sud de la Méditerranée et à 279 mètres par rapport au niveau de la mer Elle regroupe une population estimée à 506 007 habitants dont 25 % sont concentrés au niveau du chef-lieu de wilaya avec une densité de 135 habitants par km² et s'étend sur une superficie de 3 686.84 km²(**Fig.28**) (U RBACO., 2012).

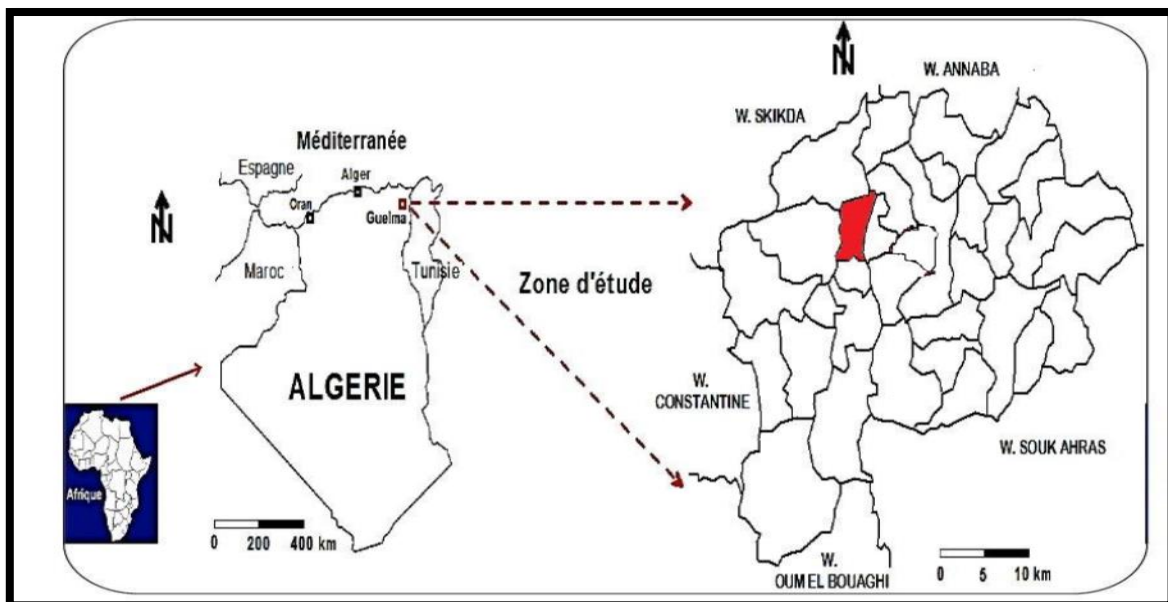


Figure 28: Situation géographique de la zone d'étude.

Elle est limitrophe des wilayas suivantes :

- 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**).

3. Population d'étude :

La Wilaya de Guelma est une wilaya d'Algérie en Afrique du Nord. Elle compte 518 918 habitants sur une superficie de 374 km². La densité de population de la Wilaya de Guelma est donc de 1 387,6 habitants par km.

Nous avons mené notre étude sur un groupe de personnes, qu'elles habitent ou résident a Guelma pendant la période d'intérêt.

4. Type et période de l'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique concernant les cas de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) diagnostiqués depuis l'année 2019 jusqu' à l'année de 2021 sur une période de 10 jours menée au service de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'Hôpital "IBN ZOHR" de Guelma et aussi les cas d'après le registre de consultation en rhumatologie de la polyclinique " Oumeddour Tounes " Guelma de l'année 2022.

5. Collecte des données :

La collecte de données et des informations a été effectuée au niveau de service e de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'établissement public hospitalier IBN ZOHR de Guelma du : 06/03/2022 au 17/03/2022.

L'accès aux archives et aux registres de données et les dossiers des malades nous a permis de collecter les données concernant la maladie de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) pendant les années 2019-2020-2021.

Nous avons également obtenu aussi des données de la polyclinique "Oumeddour Tounes" à Guelma, selon le registre de consultation en rhumatologie au cours de l'année 2022.

Les informations que nous avons obtenues sont :

- Le nombre des malades.
- Le sexe.
- L'âge.

Chapitre III
Résultats et discussion

I. Présentation et discussion des résultats :

1. Répartition des malades atteints par la polyarthrite rhumatoïde dans la wilaya de Guelma durant la période 2019-2020-2021-2022 :

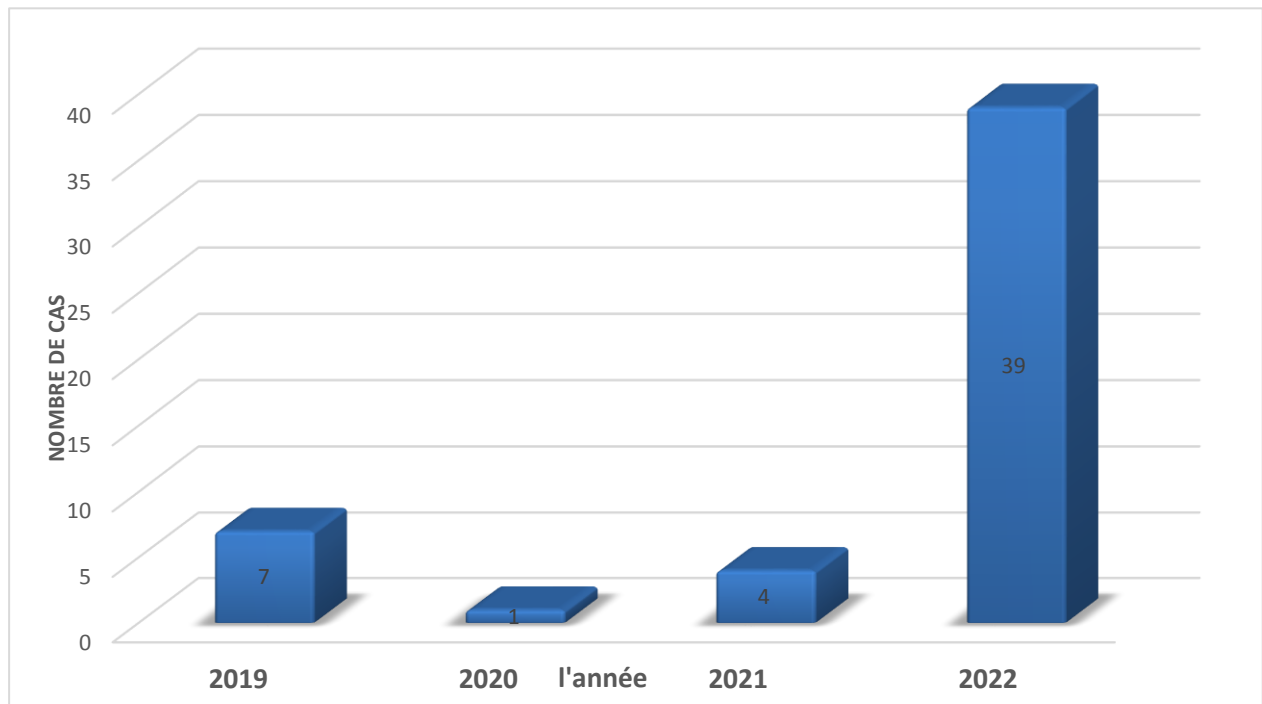


Figure 29: répartition du nombre annuel des patients enregistrés durant la période 2019-2022.

Le nombre des malades suivis pour la polyarthrite rhumatoïde est de 51 retrouvés dans les archives du service de médecine physique et de réadaptation acupuncture de l'hôpital IBN ZOHR de Guelma durant la période 2022 et le registre de consultation en rhumatologie de la polyclinique OUMEDDOUR TOUNES Guelma de l'année 2022 (**fig.29**).

On a observé une augmentation de la propagation de la maladie dans la région de Guelma

Il y a une diminution des cas de polyarthrite rhumatoïde dans la région de Guelma en 2020-2021.

Nous avons découvert 1 cas en 2020 et 4 cas en 2021, et d'autre part nous avons enregistré en 2022 un grand nombre de 39 cas, c'est le résultat de la propagation du virus corona, personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde, ils n'ont pas pu suivre pathologiquement polyarthrite rhumatoïde, car s'agit d'une maladie auto-immune est affectés par de nombreux facteurs qui favorisent la maladie dans le corps humain

2. répartition des malades selon le sexe :

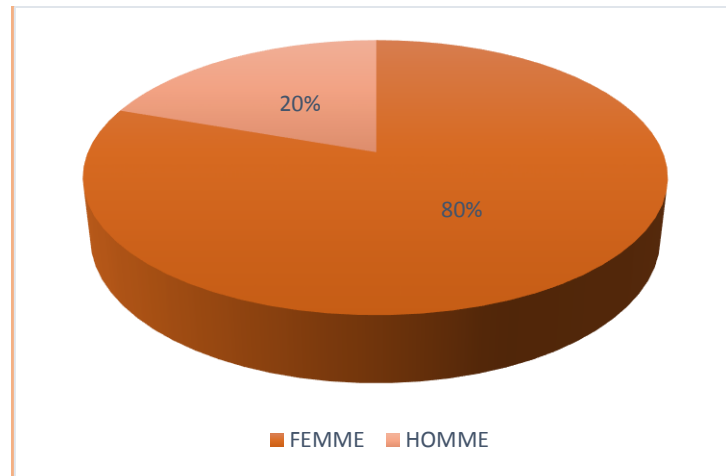


Figure 30: Répartition de cas de polyarthrite rhumatoïde en fonction de sexe entre 2019-2022.

Dans la (fig.30) nous avons noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 80% (41patients) alors que le sexe masculin représente 20% (10 patient).

Selon Rat et Al Adssi (2013) ,la fréquence plus élevée de la polyarthrite rhumatoïde chez la femme suggère que des facteurs hormonaux peuvent avoir un rôle dans le développement de la maladie.

Des études épidémiologiques se sont intéressées à l'influence de la grossesse, de l'allaitement et des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes comme facteurs de risques de La Polyarthrite rhumatoïde. Il s'avère que pendant la grossesse, le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde est faible, tandis que dans l'année qui suit le post-partum, ce risque est nettement plus élevé. L'allaitement a aussi été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum.

En effet, une étude portant sur 187 femmes qui avaient développé une polyarthrite rhumatoïde après la première grossesse montre que celles qui avaient allaité leur enfant ont un risque cinq fois supérieur de contracter une polyarthrite rhumatoïde(Morel et al., 2004).En ce qui concerne cette étude, les fiches techniques relatives aux patients ne signalaient pas ce type de données.

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

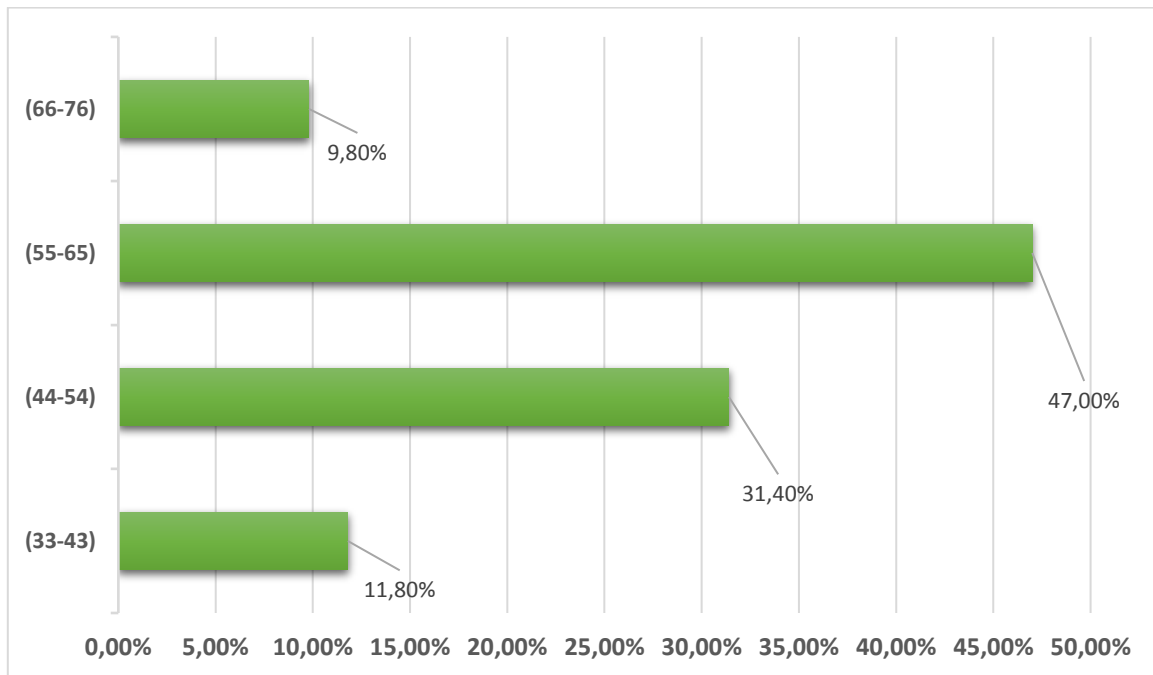


Figure 31: Répartition des malades selon les tranches d'âge entre 2019-2022 dans la wilaya de Guelma.

Nos résultats (**fig 31**) montrent que la tranche d'âge comprise entre 55 et 65 ans est la plus touchée par la polyarthrite rhumatoïde avec un pourcentage de (47%), suivie de la tranche d'âge de (44-54) ans avec un pourcentage de (31.40%). Tandis que chez la population jeune dont l'âge de (33-43) ans nous avons un faible pourcentage de la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (11.80%). L'âge n'est pas à proprement parler un facteur favorisant, puisque la PR s'observe à tous les âges. Toutefois, il est classique de retrouver un pic de fréquence vers 65 ans en moyenne, d'où la fréquence la plus élevée relevée dans cette étude (9.80%). Ces résultats sont concordants avec ceux de littérature.

Conclusion

Conclusion :

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie chronique invalidante très hétérogène responsable d'atteintes articulaires. Il est le rhumatisme inflammatoire chronique de l'adulte le plus fréquent et le plus grave. Elle retentit globalement sur la qualité de vie, la capacité de travail et à long terme sur l'espérance de vie. Elle est estimée à 1% de la population mondiale. Elle apparaît le plus souvent entre 40 et 60 ans. A cet âge, la prédominance féminine est très marquée : 4 femmes pour 1 homme. Dans certains cas, cela peut entraîner une incapacité fonctionnelle ou un handicap.

Dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, un examen, un diagnostic précoce et un traitement doivent être effectués. Néanmoins, le traitement de la PR ne se limite pas à la prescription et la dispensation d'un médicament. La prise en charge du patient polyarthritique nécessite, en effet, une démarche pluridisciplinaire complète. Le diagnostic de PR est avant tout clinique et repose sur un faisceau d'arguments. On peut être aidé par le dépistage de certains autoanticorps, comme le RF, les anti-CCP. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante.

Le développement et la mise en œuvre de programmes standardisés de détection, de prise en charge et de prévention des comorbidités dans la pratique clinique quotidienne, en partenariat avec d'autres prestataires de soins, pourraient grandement faciliter l'identification et l'intervention pour réduire la prévalence des comorbidités. Les biothérapies, traitements obtenus par génie biologique, enrichissent progressivement l'arsenal thérapeutique utilisé au cours des maladies auto-immunes systémiques.

Ces nouvelles approches sont fondées sur une réflexion immunologique, et regroupent principalement les modulateurs du réseau cytokinique, ainsi que les molécules capables d'inhiber les lymphocytes B et T, les molécules de la Co stimulation, le système du complément et le recrutement cellulaire inflammatoire. L'avenir des biothérapies est intimement lié aux progrès de l'immunologie, de la biologie moléculaire et de la génétique, qui permettront d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Parallèlement, il est indispensable de développer des outils biotechnologiques permettant d'inhiber plus efficacement et plus durablement les cibles sélectionnées. L'utilisation de ces nouvelles molécules doit s'accompagner d'une surveillance prolongée de leurs effets secondaires.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) depuis les années 1980 comprenait souvent une trithérapie : méthotrexate +sulfasalazine +hydroxy chloroquine, peu coûteuse, dont la tolérance était globalement bonne et le score de réponse au critère d'arthrite (ACR) moyen, sans rémission de la maladie.

Reference Bibliographique

Reference Bibliographique :

- ✂ **Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, Bezza A, El Maghraoui A.(2016) :** Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde : acquisitions récentes Centre de Rhumatologie et Rééducation fonctionnelle Hôpital Militaire Mohammed V Rabat .Maroc.
- ✂ **Aho, K., M. Koskenvuo, J. Tuominen, et J. Kaprio. (1986):** Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins.J Rheumatol; 899-902p.
- ✂ **Ait Ali K ., Djennane M., Belkacem S .,Slimani N., ET Djabour M. (2018) :** les attentes oculaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde .congres SFO SOCITE FRANCESE DOPHTALMOLOGIE.PARIS
- ✂ **Alvaro-Gracia J.M., Zvaifler N.J., Brown C.B., Kaushansky K., Firestein G.S. (1991) :** Cytokines in chronic inflammatory arthritis. VI. Analysis of the synovial cells involved in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and gene expression in rheumatoid arthritis and its regulation by IL-1 and tumor necrosis factor- α . J Immunol; 146, 3365-3371.
- ✂ **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
- ✂ **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 [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Rouen: Université de Rouen: Disponible sur http://dumas.ccsd.cnrs.fr/file/index/docid/745849/ filename/ BACLE_Marc.pdf (Consulté le 27/04/2022)
- ✂ **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
- ✂ **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; 27, 107p.
- ✂ **Bang, S.Y., K.H. Lee, S.K. Cho, H.S. Lee, K.W. Lee, et S.C. Bae. (2010) :** «Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. » Arthritis Rheum. Feb: 62(2); 369-77p.

- ✕ **Bannwarth B, Pehourcq F. Drugs . (2003):** Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. 63 (2): 5-13p.
- ✕ **Banwarth B, Labat L, Moride Y, Schaefferberke T. (1994):** Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. Drugs; 47: 25-50p.
- ✕ **Bardin T, Orcel P. (2007):** Traité de thérapeutique rhumatologique. 2ème édition. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 760p.
- ✕ **Ben Hmda, K., Betbout, F., Maatouk, F., et al. (2004):** Nodule rhumatoïde Responsable d'un bloc auriculoventriculaire complet: diagnostic par L'échocardiographie transoesophagienne . Ann Cardio Angéiologie; 53: 101-104p.
- ✕ **Berthelot JM, Combe B. (2002) :** Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. Revue du Rhumatisme; 69 (suppl.2): 34-43p.
- ✕ **Bingham CO, 3rd, Miner MM. (2007) :** Treatment, management, and monitoring of established rheumatoid arthritis. J Fam Pract; 56:S1-7; quiz S8.
- ✕ **Boissier M.C,(2011) :** Déformation en col de cygne .Springer Paris, Et de pharmacie de ROUEN 2012.
- ✕ **Boyce B.F, Xing L,.(2007):** Biology of RANK RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Research & Therapy. 9: 1–7p.
- ✕ **Bruneval , P. (1999) :** Pathologie des vascularites des troncs . Rev Med Interne ; 20 : 875-87p .
- ✕ **Buchs N, Di Giovine FS, Silvestri T Et Al. (2001):** IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis : interaction with their plasma levels. Genes Immun ;2 :222-8
- ✕ **Campbell I.K., O'donnell K., Lawlor K.E, Wicks I.P. (2001):** Severe inflammatory arthritis and lymphadenopathy in the absence of TNF. J. Clin. Invest 107; 1519-1527.
- ✕ **Chammas, M. (2004) :** Le poignet rhumatoïde. Chirurgie de la main.24; 275-298p.
- ✕ **Chen , D.Y. , Chen , Y.M. , Chen , H.H. , Hsieh , C.W. , Lin , C.C. , Lan , J.L . (2011) :**Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin - 17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti - TNF - a therapy . Arthritis Res Ther 13 : R126 .
- ✕ **Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL.(2011):** Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy.ArthritisResTher; 13:R126.

- ✕ **Choi HK, Pattison DI. (2004)** : Diet and rheumatoid arthritis: red mea and beyond. *Arthritis Rheum* ;(50):3745-3747.
- ✕ **Choy E. (2012)** : Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* ; 51 (5):3-11.
- ✕ **COFER (2002)** Rhumatologie . Paris : Edition Masson , , 775 p .
- ✕ **COFER. (2011)**: Collège Français des Enseignants en Rhumatologie ,support de cours.
- ✕ **Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Bozonnat MC, Sibilia J,Eliaou JF, et al.(2003)** : Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 30:2344-9.
- ✕ **Combe B, Landewe R, Lukas C, et al, (2007)**: EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*; 66:34
- ✕ **Combe B. (1996)** les facteurs de pronostic des rhumatismes inflammatoires au début de la maladie *Rev Med Interne* ; 17 :224-230
- ✕ **Combe B. (2007)**: Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhmatisme .Paris*; 74
- ✕ **Combe B. (2007)**: Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme. 74*, (3), p.18-25.
- ✕ **Combe B. (2009)**: Cours sur la Polyarthrite rhumatoïde: "clinique et diagnostic".
- ✕ **Combe, B.** «Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et aspects cliniques.» Dans *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 14-220-A-10. 2007.
- ✕ **Combe. B., Lukas. C. et Morel. J. (2016)** : Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques. . *EMC - Appareil locomoteur* : 11 Article 14-220-A-20 :1-23.
- ✕ **Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. (2008)**: Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*; 67:530-5.
- ✕ **Costenbader KH, Karlson EW. (2006)**: .Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: Is there a link. *Arthritis Res Ther*
- ✕ **Costenbader, K.H., D. Feskanich, L.A. Mandl, ET E.W. Karlson. (2006)**: «Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. » *Am J Med.*, Jun 119, (6):503 e1-9.

- ✗ **Cotten A., Da Silva J., Guyot Drouot M., H Flipo R., M., (2005):** Chapitre Premier Rhumatismes inflammatoires chroniques. Pieds Dans le service Rhumatologie au Chu du point G, université de Bamaco; 05p
- ✗ **Coulie P. G. et Van Snick J., (1985) :**« Rheumatoid factor (RF) production during anamnestic immune responses in the mouse. III. Activation of RF precursor cells is induced by their interaction with immune complexes and carrier-specific helper T cells », J. Exp. Med., vol. 161, no1, p. 88-97
- ✗ **David R., Steinberg M.D., (2020):** Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania: 1-19p.
- ✗ **De Vita S, Zaja F, Sacco S et al. (2002):** Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum*; 46:2029-33.
- ✗ **Deighton, C.M., J. Wentzel, et G. Cavanagh. (1992):** «Contribution of inherited factors to rheumatoid arthritis. » *Ann Rheum Dis*, 51:182-5.
- ✗ **Deleuran B.W., Chu C.Q., Field M., Brennan F.M., Katsikis P., Feldmann M. et al., (1992):** Localisation of interleukin-1 α , type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor anta-gonist in the synovial membrane and cartilage / panus junction in rheumatoid arthritis. *Brit. J.Rheumatol.*, 31, 801-809.
- ✗ **Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR, Michalowicz BS. (2011) :** Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J ClinPeriodontol*.
- ✗ **Diarra R, (2007) :** La polyarthrite rhumatoïde : caracteres clinique, biologique et radiographique Dans le service Rhumatologie au chu du point G, université de Bamaco.
- ✗ **Djida N,(2019) :** Apport de l'isotype IgA du facteur rhumatoïde et de l'anti – CCP dans le diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde. Mémoire de Master université de Blida 25 p
- ✗ **Doffoel – Hantz, V., Loustaud – Ratti, V., Ramos – Cassals, M., Alain, S., Vidal, E. (2005) :**Evolution des syndromes de Gougerot – Sjogren associes au Virus de l'hépatite C sous interféron et l'association interféron ribavirine . *Rev Med Interne*; 26: 88-94.
- ✗ **Dorner T, Burmester GR.** The role of B cells in rheumatoid arthritis: mecha-nisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:246-52.

- ✗ **Firestein, G. S., J. M. Alvaro-Gracia, et al. (1990).** "Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis." *J Immunol* 144(9): 3347-3353.
- ✗ **Foley-Nolan D., Stack J.P., Ryan M., Redmond U., Barry C., Ennis J Et Coughlan R.J. (1991):** Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis--a comparison with plain film radiographs. *British Journal of Rheumatology*. 30, 101-106.
- ✗ **G. Balestrieri, A. Tincani, P. Migliorini, C. Ferri, R. Cattaneo, et S. Bombardieri, (1984) :** « Inhibitory effect of IgM rheumatoid factor on immune complex solubilization capacity and inhibition of immune precipitation », *Arthritis Rheum.*, vol. 27, no10, p. 1130-1136
- ✗ **G.J Silverman et D. A Carson. (2003):** Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* five (suppl 4) (DOI 10.1186/ar1010).
- ✗ **Gerhard W., (2014) :** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: Stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert [En ligne].Thèse de doctorat en pharmacie. Lorraine: Université de Lorraine:. (consulté le 07/04/2022).
- ✗ **Gossec L , Dougados M ,Goupille P , Cantagrel A , Sibilis J ,Meyer O , Et Al** Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis : a multipara meter Prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004 ;63 :675-80
- ✗ **Grilo R .M.(2007) :** Modèle clinique de la polyarthrite rhumatoïde. In: douleur, inflammation pp45-59.
- ✗ **Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, LeBihan E, et al. (2001) :** Prevalence of rheumatoid arthritis in France:. *AnnRheum Dis* 2005;64:1427-30.
- ✗ **Guillemin F, Suurmeijer T, Krol B, Bombardier C, Briancon S,Doeglas D, et al. (1994):** Functional disability in early rheumatoid arthritis:description and risk factors. *J Rheumatol*; 21:1051-5.
- ✗ **Hamad, M. Ben, et al. (2011) :** «Signal transducer and activator of transcription and the risk of rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disorders. » *Clin Exp Rheumatol*, Mar-Apr 29(2):269-74.
- ✗ **Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, Jakobsson P.J, Baum W, et al., (2012) :** Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *Journal of Clinical Investigation*. 122: 1791–1802.

- ✗ **HAS.2007.** Haute Autorité de Santé. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Service communication,
- ✗ **Henry J, Roulot É, Gaujoux C., Viala L. (2013)** : La Presse Médicale Volume 42 , Issue 12 , , Pages 1607-1615 Mise au point La main rhumatoïde The rheumatoid hand 177 p
- ✗ **Hill J. A., Southwood S., Sette A., Jevnikar A. M., Bell D. A., et Cairns E., . (1950)** : « Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule », J. Immunol. Baltim. Md, vol. 171, no2, p. 538-541,
- ✗ **Hoes , J.N. , Jacobs , J.W. , Boers , M. , Boumpas , D. , Buttgerit , F. , Caeyers , N. (2007)** : EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in theumatic diseases . Ann Rheum Dis ; 66 : 1560-7 .
- ✗ **Hoovestol RA, Mikuls TR.(2011)** : Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. CurrRheumatol Rep.
- ✗ **Huizinga T W., Machold K P., Breedveld FC., et al. (2002)**: Criteria for early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum; 40:1155-1159
- ✗ **Husso M.C., Dardelle D., Darque A., Jolivet I., Lecante V., Limat S., Sarrut B. (2003)** : Polyarthrite rhumatoïde: stratégie thérapeutique. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament).
- ✗ **J. Kurkó, T. Besenyei, J. Laki, T. T. Glant, K. Mikecz et al., (2013)** : Genetics of rheumatoid arthritis-a comprehensive review, vol.45, pp.170-179,
- ✗ **Jaimes-Hernandez. J., Melendez-Mercado. CI., Mendoza-Fuentes. A., ArandaPereira. P. et Castaneda-Hernandez. G. (2012)** : Efficacy of leflunomide 100mg Weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial. Reumatologia clinica : 8(5) :243-9.
- ✗ **Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. (1999)**: Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20-year study. Rheumatol; 38:1138-41.]
- ✗ **Kalden. JR., Antoni. C., Alvaro-Gracia. JM., Combe. B., Emery. P., Kremer. JM. et al. (2005)**: Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology: 32(8):1620-31.

- ✗ **Kallberg, H., et al.(2007):** «Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. » Am J Hum Genet. May 80(5):867-75.
- ✗ **Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M,Hakala M, et al. (2004):**Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. Arthritis Rheum; 50:2072-81].
- ✗ **La Revue de médecine interne.(2008) :** Biothérapies en rhumatologie Lancet 1990; 1: 539-540;29 (4), 331-334
- ✗ **Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM et al.(2002) :** Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. Nature; 416:603-7.
- ✗ **Lie, B.A., et al. (2007) :** «Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. » Ann Rheum Dis., 66, (12), 1604-1609.
- ✗ **Lioté F., BOUCHOUD-Chabot.et zadegan F.(2017) :** diagnostiquer et suivre le rachis cervical rhumatoïde.université paris Diderot, france.
- ✗ **Lipsky P E , (2001):** Polyarthrite rhumatoïde. In Harrison, Principe de médecine interne 14eme édition Paris: Médecinescience Flammarion. Tome 2, 2164-73.Masson.
- ✗ **MacKenzie AH, Scherbel AC. (1983):** Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In: Huskisson ED. Antirheumatic drugs. New York: Praeger: 623-645.
- ✗ **Martens P. B., Goronzy J. J., Schaid D., et Weyand C. M., (1997) :**« Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis », Arthritis Rheum., vol. 40, no6, p. 1106-1114
- ✗ **Mathsson L., Lampa J., Mullazehi M., et Rönnelid J., (2006) :** « Immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluid induce FcγRIIa dependent and rheumatoid factor correlated production of tumour necrosis factor-α by peripheral blood mononuclear cells », Arthritis Res. Ther., vol. 8, no3, p. R64,.
- ✗ **Mazières, B., Contagrel, A., Constantin, A. (1999) :**La polyarthrite rhumatoïde. Guide pratique de rhumatologue; 307-327.
- ✗ **Menkés C.J ., Allanore Y., Giraudet J.S ., Hilliquin P ., H Judet ., Puéchal A. K .,Tubiana R. (2004) :** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte phisyopathologie ; 07p
- ✗ **Meyer. (2011) :** Polyarthrite rhumatoïde. Service de rhumatologie de Pr Meyer. CHU Bichat.

- ✕ **Mignot, G., Selafer, J,** et la rédaction de la revue Prescrire(2000) : Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Des inconnues à long terme. Revue Preser. 20 (11):759-68.
- ✕ **Morel J., 2014.** Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC Appareil locomoteur. 9(3):1-10
- ✕ **Morel, J., Miossec, P., Combe, B. (1999) :** Immunopathologie dans la Polyarthrite rhumatoïde. EMC Rhumatologie Orthopedie 2004; 1: 218-230.
- ✕ **Niki, Y., H. Yamada, et al. (2004) :** "Membrane-associated IL-1 contributes to chronic synovitis and cartilage destruction in human IL-1 alpha transgenic mice." J Immunol 172(1): 577-84.
- ✕ **Nishimoto , N. , Kishimoto , T. , Yoshizaki , K. (2000) :** Anti - interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease . Inn Rheum Dis ; 39 (Suppl 1) : 121-27 .
- ✕ **Nizard, R. (2005):** «Principes de la chirurgie dans la polyarthrite rhumatoïde.» La revue du praticien. (55), 2158-2159.
- ✕ **Pap, T., J. K. Franz, et al. (2000).** "Activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis: lack of Expression of the tumour suppressor PTEN at sites of invasive growth and destruction." Arthritis Res 2(1): 59-64.
- ✕ **Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, .(2004) :** Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. Arthritis Rheum; 50:3804-12.
- ✕ **Pelerain S. (2011) :** La polyarthrite rhumatoïde : aspects clinico-biologiques et thérapeutiques, thèse. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.
- ✕ **Pelerain S. (2011) :** La polyarthrite rhumatoïde : aspects clinico-biologiques et thérapeutiques, Thèse. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.
- ✕ **Pertuiset E. (1997) :** Rhumatologie. Paris: Edition du concours médical, , Praticien, 1997, 265p.
- ✕ **Pierre et Curie M,** Paris, France 10.1016/S1762-0945(13)60591-4 Amylose AA – consulté le(12/03/2022)
- ✕ **Pillon , F. , Michiels , Y. (2013) :** Manifestations cliniques de la polyarthrite thumatoïde . In : la polyarthrite rhumatoïde Actualité pharmaceutique , No : 531. Elsevier SAS . Doi : 10 1016. Pp : 3-5 .
- ✕ **Plenge, R.M., M. Seielstad, et L. Padyukov. (2007) :** «TRAF1–C5 as a Risk Locus for Rheumatoid Arthritis — a Genomewide Study. » New Eng J Med, 357:1199-1209.
- ✕ **Radideau E, Bah S, Dupont C, Hilliquin P. (2010):** Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie): nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système immunitaire, rituximab et

- abatacept. Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament). XXXI
- ✕ **Rahal , F. ,Abdessemed , A. , Chetouane , R. , Haid , S. , Khaldoun , N. , Lefkir , S. , Brahimi , N. , Ladjouze – Rezig , R. (2014):** Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde récente Batna J Med Sci ; 1 : 12-17p
- ✕ **Raissouni, N., Gossec, L., Ayral, X Dougados, M. (2005) :** Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une PR recente. Rev Rhum; 72:195-200
- ✕ **Rat,A,C,Bissier,M,C.(2004) :** la polyarthrite rhumatoïde :couts directs et indirects .Rev Rhum ;71 :1122-1129
- ✕ **Reparon-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C et al. (2001):** Presence of a population of CD20+, CD38- B lymphocytes with defective proliferative responsiveness in the synovial compartment of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum;44:2029-37.
- ✕ **Russo-Marie, F. (1996) :** "La réaction inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde." Méd Thér 2: 261-266p.
- ✕ **Ryckewaert A. (1987) :** Rhumatologie, pathologie osseuse et articulaire/ Ryckewaert, Antoine Paris : Flammarion, 5549 Rhumatologie 492 p.
- ✕ **Sany J, Combe B, Jorgensen C. (1997) :** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte III. Traitement. Encyclopédie Médico-Chirurgicale; 14-220-A-20, 15-19 p.
- ✕ **Sany J. (1997):** Traitement médical de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Praticien; 47, p.
- ✕ **Sany J. (2003) :** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. Paris: John Libbey Eurotext. 24- 298p.
- ✕ **Sany J.,(1999) :** polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle . Paris: John Libbey Eurotext.47 – 80p.
- ✕ **Saroux A. (1999) :** Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Rhumatol;253:18-21p.
- ✕ **Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen J.S. 2005.** Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. Nature Clinical Practice Rheumatology.1: 47–54p.
- ✕ **Scott, D.L. (2002).** The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. Arthritis Rheum, 46: 289-90
- ✕ **Scott, D.L. (2002).** The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. Arthritis Rheum, 46: 289-90.

- ✗ **Scott. DL., Smolen. JS., Kalden. JR., Van de Putte. LB., Larsen. A., Kvien. TK. et al. (2001).** Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Annals of the rheumatic diseases*: pp: 60(10):913-23.
- ✗ **Silman, A.J.** «Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. » *J Rheumatol*, Jan 1997: 24(1):194-6.
- ✗ **Silman, A.J., et al. (1993):** «Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. » *Br J Rheumatol*, 32(10):903-7.
- ✗ **Smolen. JS., Emery. P., Kalden. JR., Van Riel PL., Dougados. M., Strand CV. et al. (2004):** The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of rheumatology Supplement* ;71:13-20p.
- ✗ **Smolen. JS., Emery. P., Kalden. JR., Van Riel PL., Dougados. M., Strand CV. Et Al. (2004) :** The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis : towards The goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of Rheumatology Supplement* : pp : 71 :13-20.
- ✗ **Stakovic K., Grateau G., (2017) :** *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 13, Issue 4, June, Pages 258-264 *Expertise Médicale Continue en néphrologie* Amylose AA amyloidosis
- ✗ **Stankovic K., Grateau G., (2008) :** *Néphrologie & Thérapeutique*, – Elsevier
- ✗ **Stolt, P., C. Bengtsson, B. Nordmark, S. Lindblad, I. Lundberg, et L. Klareskog. (2003) :** «Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based casecontrol study, using incident cases. » *Ann Rheum Dis.*, Sep: 62(9):835-41.
- ✗ **Sugiyama, D., K. Nishimura, K. Tamaki, G. Tsuji, T. Nakazawa, et A. Morinobu. (2010):** «Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. » *Ann Rheum Dis.*, Jan; 69(1):70-81.
- ✗ **Sundström B, Johansson I, Rantapää Dahlqvist S. (2013) :** editors. Dietary sodium increases the risk for rheumatoid arthritis among smokers – results from a nested case-control study. *American College of Rheumatology Annual Meeting*, , San Diego. *Arthritis Rheum* 2013; 65p.
- ✗ **Thomas T, Noel E, Goupille P. (2006) :** The rheumatoid shoulder : current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone spine*;73(2):139-43.

- ✗ **Tugwell , P. , Pincus , T. , Yocum , D. (1995) :** Combination therapy with ciclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis . N Engl J Med , 333 : 137-141p .
- ✗ **Urbaco. (2012) :** Plan d'aménagement du territoire de la wilaya de Guelma, Direction de programmation et de suivi budjitaire de la wilaya de Guelma. 187p.
- ✗ **Van der Heijde D, Van Riel P, Noverzward E, Van de Putte LB.(1990) :** Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis.
- ✗ **Viala G, C., et al. (2010):** «Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease- modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR Recommendations for the management of rheumatoid arthritis.» Ann Rheum Dis., Jun: 69,(6):1004-9.
- ✗ **Vidal,(2005) :** Le dictionnaire. Paris: Edition du Vidal,.
- ✗ **Visser H., (2005) :** Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best Pract Res. ClinRheumatol; 19:55-72 p
- ✗ **W. S. Mitchell, J. K. Naama, J. Veitch, and E. K. Whaley.,(1984):** « IgM-RF prevents complementmediated inhibition of immune precipitation, Immunology, vol.52, issue.3, pp.445-448,
- ✗ **Welsing PM., Landewe RB .,Et van Riel PL. (2004) :** The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. Arthritis Rheum; 50:2082-93.
- ✗ **Wilfried gerhard. (2014).** la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert. thèse de docteur en pharmacie ;42-43 p.
- ✗ **Wolfe F, Cathey MA. (1991) :** The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. J Rheumatol;18:1298-306.

Wibographie :

(01) <https://www.aboutkidshealth.ca/fr/Article?contentid=1053&language=French> 2017.

(Consulté le 22/02/2022)

(02) Anonyme : Déformation en coup de vent

<http://lejournalducarabin.e-monsite.com/album-photos/image-diagnostique/coup-devent.html>.

(consulter le 10/04/2022).

(03) Anonyme : Des poignets atteints par la polyarthrite rhumatoïde (PR).

<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-polyarthrite-rhumatoiderhumatisme-chronique-898/page/2/>

(consulter le 10/04/2022) .

(04) Anonyme : L'atteinte de l'avant pied

<http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1200>

(consulter le 16/04/2022) .

(05) Anonyme : L'atteinte de l'arrière pied

<http://www.diapotheque.lecofer.org/picture.php/1203/category/6-pieds>

(consulterle :16/04/2022)

(06) Billières et all.,2014 : Kystes poplités

<https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-432/Kystes-poplites-approches-etiological-ettherapeutique>.

Consulter le (22/04/2022)

(07) Anonyme : Épaule atteinte la PR

<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Symptomes/Fiche.aspx?doc=douleurs-epaule-symptome>

(consulter le 2/04/2022) .

(08)Anonyme : Un coude atteinte la PR

<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-manifeste-la-polyarthrite-rhumatoide>

(consulter le 2/04/2022)

(09) Anonyme : Rachis cervical au cours de la polyarthrite rhumatoïde

<http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1622-imagerie-durachis-cervical-au-cours-de-la-polyarthrite-rhumatoide>

(consulter le 11/05/2022).

(10) Anonyme 2017 : polyarthrite rhumatoïde

<http://www.lecofer.org/item-cours>

119.php?fbclid=IwAR1QvOIqxvnOJo4y88cxoP41h0sE5v92zApjNj2u0cgfYBZ_NUvqe7dts(

CONSULTER LE 28/04/2022)

(11) Anonyme :Symptômes et bilan de la polyarthrite rhumatoïde Disponible sur :

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/symptomes>

diagnostic – evolution .(consulté le :13/04/2022)

(12) Anonyme 2017 :polyarthrite rhumatoïde

[http://www.lecofer.org/itemcours19.php?fbclid=IwAR1QvOIqxvnOJo4y88cxoP41h0sE5v92zApjNj2- u0cgfYBZ_NUvqe7dts.](http://www.lecofer.org/itemcours19.php?fbclid=IwAR1QvOIqxvnOJo4y88cxoP41h0sE5v92zApjNj2-u0cgfYBZ_NUvqe7dts)

(consulter le 18/08/2022)

(13) Anonyme : polyarthrite rhumatoïde

<https://www.sfo-online.fr/session/media/les-atteintes-oculaires-au-cours-de-la-polyarthrite-rhumatoide#:~:text=Environ%2025%25%20des%20patients%20pr%C3%A9senteront,th%C3%A9rapeutiques%20utilis%C3%A9es%20pour%20la%20PR>

(14) <http://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-anti-inflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription>

(CONSULTER LE 29/04/2022)

Résumé

Résumé:

La polyarthrite rhumatoïde (PR) c'est un maladie chronique douloureuse, d'évolution variable et pratiquement imprévisible . La polyarthrite rhumatoïde (PR) se caractérise par une inflammation synoviale articulaire accompagnée de troubles immunologiques complexes .C'est une pathologie multifactorielle pouvant apparaître à tout âge et généralement de manière progressive par poussées évolutives successives. Elle peut entraîner des déformations et des destructions articulaires, qui sont à l'origine d'invalidités importantes.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est également une pathologie systémique susceptible de provoquer des manifestations extra- articulaires et peut parfois mettre en jeu le pronostic vital du patient.La prise en charge de la PR repose sur une stratégie thérapeutique précoce et adaptée au patient. Elle associe une médication symptomatique et de fond qui a connu récemment l'apparition de nouvelles classes thérapeutiques avec notamment celle des biothérapies.

Pour étudier la prévalence de La polyarthrite rhumatoïde (PR) dans la région de Guelma, une étude rétrospective analytique a été réalisée au service de Médecine Physique et de Réadaptation Acupuncture de l'Hôpital IBN ZOHR de Guelma du: 06/03/2022 au 17/03/2022

L'accès aux archives et aux registres de données et les dossiers des malades nous a permis de collecter les données concernant la maladie de La polyarthrite rhumatoïde (PR) pendant les années 2019-2020-2021.Nous avons également obtenu aussi des données de la polyclinique" Oumedour Tounes" à Guelma, selon le registre de consultation en rhumatologie au cours de l'année 2022.

Notre étude épidémiologique comporte 51 patients, dont l'âge varie de (33 à 75 ans); Ils étaient majoritairement de sexe féminin (80%).

Cette étude nous a permis de mieux comprendre cette pathologie relativement fréquente, les causes qui favorisent la maladie et son évolution, ainsi que son diagnostic, son traitement et sa gravité.

Mot clés: La polyarthrite, les synoviocytes; stratégie thérapeutique.

Abstract:

Rheumatoid arthritis (RA) is a painful chronic disease with a variable and virtually unpredictable course. RA is characterized by synovitis accompanied by complex immune disturbances. A multifactorial disease can appear at any age and generally gradually. Successive evolutionary trends. It can lead to joint deformities and destruction, which are the cause of significant disabilities. ~ Rheumatoid arthritis is also a systemic disease potentially causing extra-articular manifestations and can sometimes be life threatening. Management of rheumatoid arthritis is based on an early patient-adapted treatment strategy. . It combines long-acting and symptomatic drugs that have recently emerged in new treatment classes, particularly biotherapies. To study the prevalence of rheumatoid arthritis in the Guelma region, a retrospective analytical study was conducted at the Department of Natural Medicine and Acupuncture Rehabilitation at Ibn Zohr Hospital in Guelma from: 03/06/2022 to 03/17/2022.

Access to archives, data records and patient files allowed us to collect data related to rheumatoid arthritis during the years 2019-2020-2021. We also obtained data from the “Omdour Tounes” clinic. «In Guelma, according to the register of rheumatology consultations during the year 2022. Our epidemiological study includes 51 patients ranging in age from (33 to 75 years); they were predominantly female (80%).

This study allowed us to better understand this relatively common disease, the causes that underpin the disease and its development, as well as its diagnosis, treatment and severity.

Keywords: rheumatoid arthritis, synovial cells. Treatment strategy.

الملخص:

التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) هو مرض مزمن مؤلم مع مسار متغير وغير متوقع عملياً. يتميز (RA) بالتهاب زليلي مفصلي مصحوب باضطرابات مناعية معقدة. وهو مرض متعدد العوامل يمكن أن يظهر في أي عمر وبشكل عام بشكل تدريجي. التوجهات التطورية المتعاقبة. يمكن أن يؤدي إلى تشوهات المفاصل وتدميرها، والتي هي سبب الإعاقات الكبيرة.

التهاب المفاصل الروماتويدي هو أيضاً مرض جهازى يحتمل أن يسبب مظاهر خارج المفصل ويمكن أن يهدد حياة المريض في بعض الأحيان. تستند إدارة التهاب المفاصل الروماتويدي على استراتيجية علاجية مبكرة تتكيف مع المريض. فهو يجمع بين الأدوية طويلة الأمد والأعراض التي ظهرت مؤخراً في فئات علاجية جديدة، لا سيما العلاجات الحيوية.

لدراسة انتشار التهاب المفاصل الروماتويدي في منطقة قالمة، تم إجراء دراسة تحليلية بأثر رجعي في قسم الطب الطبيعي وإعادة تأهيل الوخز بالإبر في مستشفى ابن زهر في قالمة من: 2022/03/06 إلى 2022/03/17.

أتاح لنا الوصول إلى المحفوظات وسجلات البيانات وملفات المرضى جمع البيانات المتعلقة بمرض التهاب المفاصل الروماتويدي خلال الأعوام 2019-2020-2021. كما حصلنا على بيانات من مستوصف "أومدور تونس" بولاية قالمة، وفقاً لسجل استشارات أمراض الروماتيزم خلال العام 2022.

تشمل دراستنا الوبائية 51 مريضاً تتراوح أعمارهم من (33 إلى 75 سنة)؛ كانوا في الغالب من الإناث (80%)

لقد سمحت لنا هذه الدراسة بفهم هذا المرض الشائع نسبياً بشكل أفضل، والأسباب التي تعزز المرض وتطوره، بالإضافة إلى تشخيصه وعلاجه وشدته.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي، الخلايا الزليلية. استراتيجية علاجية.