N° d'ordre…

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
Département de Biologie

THESE DE DOCTORAT

Présentée par :

Melle OUALI Siheme

Domaine : *Sciences de la Nature et de la Vie*
Filière : *Sciences Biologiques*
Spécialité : *BIOCHIMIE-IMMUNOLOGIE*

Intitulé

La Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte : Profile Clinico-épidémiologique, Physiopathologique et Immunogénétique

Soutenue le : 25/05/2023

Devant l'honorable jury composé de :

Président de jury	: Pr	DIAF Mustapha	**(Professeur, Université Djillali Liabes)**
Examinateur	: Pr	SAHRAOUI Tewfik	**(Professeur, Université Oran 1)**
	Dr	SEBAA Amel	**(MCA, Université Djillali Liabes)**
	Dr	ZAHZEH Meriem Rabia	**(MCA, Université Djillali Liabes)**
Promoteur	: Dr	ZEMRI Khalida	**(MCA, Université Djillali Liabes)**
Co-Promoteur	: Pr	HARIR Noria	**(Professeur, Université Djillali Liabes)**

Année universitaire 2022 - 2023


بسم الله الرحمن الرحيم

Remerciements

« La connaissance est la seule chose qui s'accroît lorsqu'on la partage ».

Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir illuminé et ouvert les ports de savoir et de m'avoir donné la force et la patience.
L'achèvement de ce travail mené sur plusieurs années procure une grande satisfaction. Il est l'occasion de se remémorer les différentes embûches qu'il a fallu surmonter mais surtout les personnes qui m'ont permis d'en arriver là.

J'exprime mes sincères remerciements et ma vive reconnaissance à Madame ***ZEMRI Khalida*** Maitre de Conférence A au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de vie, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, d'avoir accepté la direction de cette thèse, et pour l'intérêt qu'elle a donné pour accomplir ce travail. Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et ma gratitude pour sa disponibilité, sa patience, ses conseils, sa compréhension, ses qualités pédagogiques et scientifiques. Je la remercie infiniment pour sa sympathie et sa gentillesse ainsi que pour cette liberté qu'elle a permise, sans laquelle le chercheur ne saurait affirmer sa manière de penser et de procéder. Veuillez trouver ici Madame l'expression de mes remerciements les plus chaleureux.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à ma co-directrice Madame ***HARIR Noria*** Professeur au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de vie, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, pour avoir dirigé cette thèse et m'avoir permis de la réaliser dans les meilleures conditions. Je tiens particulièrement à la remercier de la liberté d'action qu'elle m'a donnée à chaque étape de cette aventure. Je n'oublierai jamais ce que vous avez fait pour moi. Je n'oublierai jamais ce que vous m'aviez appris. Je ne saurais choisir les mots pour vous. J'espère avoir été digne de la confiance que vous m'aviez accordée et que ce travail soit finalement à la hauteur de vos espérances.

Ce travail de thèse a été effectué au sein de laboratoire « ***Gene life Sciences*** », à Sidi Bel Abbes. Sous la direction du Docteur ***DRICI Amine El-Mokhtar*** Maitre de Conférence B au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de vie, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance et mes s'sincères remerciements pour son accueil

bienveillant, pour sa rigueur scientifique et ses encouragements ainsi pour la confiance qu'il m'a constamment témoignée.

Je témoigne ma gratitude au professeur Monsieur ***DIAF Mustapha*** pour l'intérêt qu'il a porté à notre recherche, pour sa grande attention et ses bons conseils durant l'élaboration de cette thèse et de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez accepter mes remerciements les plus sincères.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur ***SAHRAOUI Tewfik***, Professeur de l'université Oran 1, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger et examiner ce travail.

Je remercie infiniment Mme ***SEBAA Amel, Maitre*** de Conférence A au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de vie, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, pour avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme Examinatrice.

J'adresse également mes sincères remerciements à Madame ***ZAHZEH Meriem Rabia,*** Maitre de Conférence A au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de vie, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes qui m'a fait l'honneur d'examiner mon travail et de participer au jury.

Un grand merci également au personnel du service de la médecine interne du C.H.U. de Sidi Bel Abbes ainsi qu'à toute l'équipe du service de la rééducation et réadaptation fonctionnelle du CHU SBA plus particulièrement à Professeur ***Hebri Sid-tadj***, Pr ***NADJI Zouaoui*** et Pr ***BENSSABER Ouassini***, pour leur aide précieuse lors de la récolte des données et prélèvements.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce modeste travail.

Enfin, il m'est agréable d'exprimer mes sincères remerciements à tous les enseignants qui ont participé à ma formation.

Dédicace

À MES CHERS PARENTS : OUALI Youcef et LAREDJ Nacera

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération.
Pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.
Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance.
J'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.
Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A mes chers grands parents : LAREDJ Bachir, BOUAREFA Kheira et DJEMAMAA Rokaia

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une
Longue vie.

A la mémoire de mon cher grand-père : OUALI Mohammed

Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur
Qui nous a quitté par son corps, mais son esprit flotte encore dans le ciel de ma vie
Qui a cru depuis mon enfance que j'aurai le doctorat un jour. Tu nous manques cher Papi... et merci pour tout ce que tu nous as appris.
Puisse Dieu Le Tout Puissant et Miséricordieux accorder au défunt sa sainte miséricorde et l'accueillir en son vaste paradis.

A mes chers Oncles et Tontes :

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils.
Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie.
Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

A mes frères Amine et Imad et petite sœur Hiba :

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de L'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et de réussite.

A tous mes cousins et cousines, *merci pour tous vos encouragement.*

A mes chers ami(e)s et collègues :

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail

Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Résumé

Contexte : La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique qui affecte les articulations. Elle se caractérise par une inflammation symétrique progressive des articulations touchées, entraînant une destruction du cartilage, une érosion osseuse et un handicap. C'est une pathologie multifactorielle, où le facteur génétique est la principale raison de susceptibilité (environ 60 %). Certaines études ont démontré que la PR peut être liée aux polymorphismes de plusieurs gènes dont le gène du récepteur de la vitamine D (VDR) et du gène de l'IL-37.

Objectif et méthodes : Dans ce contexte, nous avons, en premier temps, étudié les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutique des patients atteints de la PR dans la région de Sidi Bel Abbés ; et évaluer l'impact de plusieurs facteurs (hormonales, immunologiques et environnementaux...) sur la sévérité de la maladie d'une façon rétrospective, durant une période de quatre ans incluant 300 patients PR. Dans un deuxième temps, nous avons évalué par une étude cas témoin, l'association des variants rs3811047 et rs7975232 des gènes de l'IL-37 et de VDR avec le développement de la PR, son activité et sa sévérité. L'analyse moléculaire a été portée sur 20 patients et 30 témoins et le génotypage a été effectué par la technique de PCR-RFLP.

Résultats : Sur l'ensemble des patients PR inclus dans cette étude, 85.7 % étaient des femmes. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 52.71±12.22 ans, allant de 14 à 84 ans. La durée moyenne de la maladie était de 4.17±3.93 ans. Une activité modérée a été constatée chez 53.7% des cas. Les principaux antécédents médicaux étaient l'hypertension artérielle et le diabète de type 2 (41% et 15.3%). La majorité des patients (81.3%) étaient séropositifs et utilisaient le DAMRDS (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) comme traitement. De plus, une association entre le tabagisme et l'Anti-ccp a été constatée (p=0.001).En outre, la plupart des fumeurs étaient hypertendus (p = 0.0001) et souffraient de la thyroïdite d'Hashimoto (p<0.0001).

Cependant, nos études sont confirmé qu'effectivement le statut Anti-CCP+ corrélait significativement avec l'activité de la maladie (p<0.0001), la longue durée de la maladie (p=0.016) et les érosions osseuses ((p<0.0001).Une corrélation mutuelle a été notée entre taux d'anti-CCP et le DAS28.

La différence du sexe avait un impact significatif sur le développement d'hypertension artérielle (P = 0.003) ; le diabète de type 2 (P = 0.035) et les pathologies thyroïdiennes (P=0.05). D'autre part, la comparaison des caractéristiques clinique, radiologiques et biologiques selon l'âge du début de la PR a indiqué une relation significative entre le début tardif de la PR et le

développement des comorbidités, tels que l'hypertension (P < 0.001), l'ostéoporose (P = 0.007) et la sclérodermie (P = 0.014). Néanmoins, nous avons trouvé une corrélation positive entre l'âge du début et le profil sérologique d'anti-CCP et les facteurs rhumatoïdes (P = 0.001 et P <0.001, respectivement).De plus, une corrélation positive a été observée entre l'âge de début et le taux d'anti-ccp (P=0.006)

Sur le profile moléculaire, aucune différence significative n'a été remarquée entre le risque de la PR et les fréquences des génotypes de rs3811047 et rs7975232 (p>0.05).Cependant, il existait une relation significative entre le polymorphisme nucléotidique simple d'IL-37 et le score d'activité 28-CRP (P=0.003), le score d'activité 28-VS (P=0.0001), le nombre d'articulations douloureuses (NAD) (P=0.010) et la vitesse de la sédimentation (p<0.05). D'autre part, nos résultats ont démontré une signification entre les génotypes d'ApaI (rs7975232) de VDR et le nombre d'articulations douloureuses (p=0.011), le nombre d'articulations gonflées (NAG) (p=0.003) et le DAS 28-CRP (p=0.040).

Conclusion : Nos résultats ont montré que les adultes relativement âgés étaient fréquemment touchés par la PR; la majorité d'entre eux étaient séropositifs et diagnostiqués à un stade modéré de la maladie. Le tabagisme augmentait le risque de sécrétion d'anti-ccp et l'émergence de maladies comorbides. Il existe une forte relation entre le statut des anticorps anti-CCP et le développement de la PR. Cependant, les femmes atteintes de PR avec un début tardif de la maladie présentaient une prévalence plus élevée de comorbidités, tandis que la PR à début précoce était associée à un taux élevé des facteurs rhumatoïdes. D'autre part, le SNP rs3811047 du gène de l'IL-37 est associé à une activité plus sévère de la maladie dans la population étudiée. Il serait intéressant de réaliser des études plus vastes pour valider nos résultats.

Mots Clé : Polyarthrite Rhumatoïde ; Caractéristiques clinico-démographiques ; tabagisme ; Anti-CCP ; Activité de la maladie ; Age du début, Sexe, Polymorphisme, IL-37 (rs3811047) ; VDR (rs7975232).

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease affecting the joints. It is characterized by a progressive symmetric inflammation of affected joints resulting in cartilage destruction, bone erosion, and disability. It is a multifactorial pathology, where the genetic factor is the main reason for susceptibility (about 60%). Some studies have shown that RA may be linked to polymorphisms in several genes including the vitamin D receptor (VDR) gene and the IL-37 gene.

Purpose and Methods: Within this context, we studied the demographic, clinical, biological and therapeutic characteristics of patients with RA in Sidi Bel Abbes region and estimate the impact of several factors (hormonal, immunological and environmental) on disease severity retrospectively during a period of four years including 300 RA patients. Secondly, we evaluated the association of the rs3811047 and rs7975232 variants of the IL-37 and VDR genes with the development, activity and severity of RA by a case-control study. Analysis was carried out on 20 patients and 30 healthy individuals. Genotyping was performed using PCR-RFLP.

Results: Of all RA patients included in this study, 85.7 % were females. The mean age at diagnosis was 52.71±12.22, ranging from 14 to 84 years old. The average time of disease duration was 4.17±3.93 years. Moderate activity was noted in 53.7% of cases. The main medical histories were high blood pressure (41%) and type 2 diabetes (15.3%). The majority of patients (81.3%) were seropositive and used DAMRDS (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) as treatment. Moreover, evidence of association between smoking and ACPA was noticed with p=0.001, and most of the smokers were hypertensive (p = 0.0001) and suffered from Hashimoto's thyroiditis (p<0.0001).

However, our studies confirmed that Anti-CCP+ status was significantly correlated with disease activity (p<0.0001), long disease duration (p=0.016) and erosion damages (p<0.0001).A mutual correlation was noted between anti-CCP levels and DAS 28.

Gender difference had a significant impact on the development of hypertension (P = 0.003); type 2 diabetes (P = 0.035) and thyroid disease (P=0.05). On the other hand, the comparison of clinical, radiological and biological characteristics according to the age at onset of RA indicated a significant relationship between late onset of RA and the development of comorbidities, such as hypertension (P < 0.001), osteoporosis (P = 0.007) and scleroderma (P = 0.014). Nevertheless, we found a positive correlation between age at onset and the serological profile of anti-CCP and

rheumatoid factors (P = 0.001 and P <0.001, respectively). Furthermore, a positive correlation was observed between age at onset and anti-ccp level (P=0.006)

About the molecular profile, there was no statistically significant association between RA risk and genotype frequencies of rs3811047 and rs7975232. However, there was a significant relationship between the studied single nucleotide polymorphism of IL-37 gene and disease activity (p=0.003), DAS28-VS (P=0.0001), Tender joints (P=0.010) and ESR (p<0.05).On the other hand, our results showed significance between VDR ApaI (rs7975232) genotypes and Tender joints (p=0.011), Swollen joints (p=0.003) and the DAS 28-CRP (p=0.040).

Conclusion: Our results showed that relatively older adults were commonly affected; the majorities were seropositive and diagnosed in moderate stage of the disease. Smoking increased the risk of Anti-CCP secretion and the emergence of comorbid diseases. There was a strong relation between Anti-CCP antibodies status and the development of RA in Algerian patients. It could be considered as a useful predictor of disease severity. However, RA women with Late-onset RA presented a higher prevalence of comorbidities, while Young-onset RA was associated with a high rate of rheumatoid factors.IL-37 gene rs3811047 SNP was associated with more severe RA disease activity. It would be interesting to conduct larger studies to validate our results.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Clinico-demographic characteristics; Smoking; Anti-CCP ;Disease activity; Age at onset, Gender , IL-37 (rs3811047) ; VDR (rs7975232).

الملخص

الخلفيـــة: التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) هو مرض مناعي ذاتي مزمن يصيب المفاصل. يتميز بالتهاب متناظر تدريجي للمفاصل المصابة، مما يؤدي إلى تدمير الغضاريف وتآكل العظام والعجز. إنه مرض متعدد العوامل، حيث يكون العامل الوراثي هو السبب الرئيسي للإصابة (حوالي 60٪). أظهرت بعض الدراسات أن التهاب المفاصل الروماتويدي يمكن ربطه بتعدد الأشكال للعديد من الجينات بما في ذلك جين مستقبل فيتامين د (VDR) وجين IL-37 .

الهدف والوسائل في هذا السياق، درسنا أولاً الخصائص الديموغرافية والسريرية والبيولوجية والعلاجية لمرضى التهاب المفاصل الروماتويدي في منطقة سيدي بلعباس. أجرينا دراسة بأثر رجعي لتقييم تأثير العوامل المتعددة (الهرمونية، المناعية والبيئية، إلخ) على شدة المرض. على مدى أربع سنوات، تمت دراسة 300 مريض التهاب المفاصل الروماتويدي.

كخطوة ثانية، أجرينا دراسة حالة وشواهد لتقييم ارتباط المتغيرات rs3811047 و rs7975232 من جينات IL-37 وVDR وتطور RA ونشاطه وشدته. تم إجراء التحليل الجزيئي على 20 مريضًا و30 شخصا أصحاء وتم إجراء التنميط الجيني باستخدام تقنية PCR-RFLP.

النتائـــج: من بين جميع مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي المشمولين في هذه الدراسة، كانت نسبة النساء 85.7٪. متوسط العمر عند التشخيص هو 52.71 ± 12.22 سنة ويتراوح من 14 إلى 84 سنة. متوسط مدة المرض 4.17 ± 3.93 سنة. لوحظ نشاط معتدل في 53.7٪ من الحالات. الأمراض الرئيسية الأخرى المرتبطة بـ RA هي ارتفاع ضغط الدم الشرياني ومرض السكري من النوع 2 (41٪ و15.3٪). غالبية المرضى (81.3 ٪) يستخدمون DAMRDS (عقار مضاد للروماتيزم المعدل للمرض) كعلاج. بالإضافة إلى ذلك، تم العثور على ارتباط بين التدخين ومضاد ccp (p=0.001). بالإضافة إلى ذلك، كان معظم المدخنين يعانون من ارتفاع ضغط الدم (ع = 0.0001) وكانوا يعانون من التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو (p <0.0001).

ومع ذلك، أكدت دراساتنا أن حالة Anti-CCP + مرتبطة بشكل كبير بنشاط المرض (p <0.0001) ، والمدة الطويلة للمرض (p = 0.016) وتآكل العظام. لوحظ وجود علاقة متبادلة بين مستوى Anti-CCP وDAS28

كان للاختلاف بين الجنسين تأثير كبير على وجود ارتفاع ضغط الدم الشرياني (P = 0.003) ؛ داء السكري من النوع 2 (p=0.035)وأمراض الغدة الدرقية .(P = 0.05) من ناحية أخرى، تشير مقارنة الخصائص السريرية ،الإشعاعية والبيولوجية وفقًا لعمر ظهور التهاب المفاصل الروماتويدي إلى وجود علاقة مهمة بين الظهور المتأخر لـ RA وتطور الأمراض المصاحبة، مثل ارتفاع ضغط الدم (P <0.001) وهشاشة العظام (P = 0.007) وتصلب الجلد (P=0.014)ومع ذلك، وجدنا ارتباطًا إيجابيًا بين عمر البداية ونسبة Anti-CCP والعوامل الروماتويدية (RF)(P = 0.001) و P <0.001، على التوالي.

على المستوى الجزيئي، لم يلاحظ أي فرق كبير بين خطر الإصابة بـ RA وترددات الأنماط الجينية " rs3811047 وrs7975232"(p>0.05). ومع ذلك، كانت هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة لـ IL-37 ودرجة نشاط (P = 0.003) 28-CRP، ودرجة نشاط (P=0.0001)28-VS ، وعدد المفاصل المؤلمة (NAD) (P =0.010) . ومعدل ترسب كريات الدم الحمراء (p<0.05). من ناحية أخرى ، أظهرت نتائجنا أهمية بين الأنماط الجينية لـ ApaI

((rs7975232 لـ VDR وعدد المفاصل المؤلمة ($p = 0.011$) ، وعدد المفاصل المتورمة (NAG) ($p=0.003$)و DAS 28- CRP ($p=0.040$).

الخلاصـــة: أظهرت نتائجنا أن كبار السن يتأثرون بشكل متكرر بمرض التهاب المفاصل الروماتويدي .معظمهم مهيئون للمرض وتم تشخيصهم في مرحلة معتدلة من المرض. يزيد التدخين من خطر إفراز مضاد لـ CCP وظهور الأمراض المرضية المصاحبة. هناك علاقة قوية بين حالة الأجسام المضادة لـ CCP وزيادة التهاب المفاصل الروماتويدي. أيضًا، كان لدى النساء المصابات بـ RA وظهور المرض المتأخر انتشارًا أعلى، بينما ارتبط ظهور RA المبكر بوجود عوامل روماتويد.،.من ناحية أخرى، يرتبط SNP rs3811047 من جين IL-37 بأشد أشكال المرض في المجموعة السكانية المدروسة. هناك حاجة لدراسات أكبر للتحقق من صحة نتائجنا.

الكلمـــات المفتاحـــية : التهاب المفاصل الروماتويدي. الخصائص الديمغرافية السريرية. التدخين؛ مضاد CCP؛ نشاط المرض، العمر عند ظهور المرض، الجنس، تعدد الأشكال ،(rs3811047) IL-37 ؛ (rs7975232) VDR.

Table des matières

Remerciements.....i

Dédicace.....iii

Résumé.....v

Abstract.....vii

الملخص.....ix

Table des matières.....xi

Liste des abréviations.....xvi

Liste des figures.....iv

Liste des tableaux.....vi

Introduction.....1

Partie Théorique.....3

Chapitre I : La Polyarthrite rhumatoïde.....4

I.1 Les articulations :.....5

I.2 La polyarthrite rhumatoïde :.....6

I.3 Epidémiologie.....6

I.4 Etiologie :.....7

I.4.1 Facteurs génétiques :.....7

I.4.2 Facteurs épigénétiques :.....9

I.4.3 Facteurs immunologiques :.....9

I.4.4 Facteurs hormonaux :.....10

I.4.5 Facteurs environnementaux :.....10

I.4.6 Facteurs psychologiques :.....11

I.5 Aspects cliniques :.....12

I.5.1 Manifestations articulaires :.....12

I.5.2 Ténosynovites : 15
I.5.3 Manifestations extra-articulaires : 15
Chapitre II : Immuno-physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde 20
II.1 Phase préclinique : 21
II.1.1 La citrullination : 21
II.1.2 Les Facteurs génétiques et le déclanchement de la PR : 23
II.1.3 Les polymorphismes des gènes et PR : 23
II.1.3.1 Le polymorphisme du gène IL-37 : 24
II.1.3.2 Polymorphismes des gènes du récepteur de la vitamine D (VDR): 25
II.1.3.3 Polymorphismes des gènes de l'IL23R et de l'IL17 : 25
II.1.3.4 Autres polymorphismes : 26
II.1.4 La rupture de tolérance : 27
II.2 Phase inflammatoire clinique : 28
II.2.1 Immunité innée : 28
II.2.1.1 Le rôle des TLR dans la PR : 28
I.2.1.3 Macrophages et polyarthrite rhumatoïde : 29
II.2.1.3 Neutrophiles et polyarthrite rhumatoïde : 30
II.2.2 Immunité adaptative : 30
II.2.2.1 Lymphocyte B : 31
II.2.2.2 Lymphocyte T : 32
II.2.3 Les cellules mésenchymateuses : 32
II.3 Phase de la destruction articulaire : 33
II.3.1 Érosions osseuses : 33
Chapitre III : Diagnostic et prise en charge thérapeutique de la Polyarthrite rhumatoïde 34
III.3 Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde : 35
III.1.1 Identification d'un rhumatisme inflammatoire 35
III.1.2 Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde 36

III.1.3 Recherche de facteurs pronostiques : 37
III.1.4 Bilan d'imagerie : 37
III.1.5 Bilan biologique : 39
III.2 L'évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde : 41
III.2.1 Douleurs et inflammation 41
III.2.2 Les différents scores d'activité : 41
III.3 La prise en charge thérapeutique de la PR: 43
III.3.1 Les traitements symptomatiques : 44
III.3.2 Les traitements de fonds conventionnels ou classiques : 45
III.3.3 Les traitements biologiques : 46
III.3.4 Les traitements de demain : 47
III.3.5 La réadaptation fonctionnelle : 48
III.3.6 Education thérapeutique du patient 48
Partie Pratique 49
Objectifs 50
Chapitre I : Matériel et Méthodes 52
I.1 Description de l'étude I : 53
I.2 Description de l'étude II : 53
I.3 Description de l'étude III : 54
I.4 Description de l'étude expérimentale (La recherche des SNPs) : 54
I.4.1 Population étudiée : 54
I.4.2 Critères d'inclusion : 55
I.4.3 Critères d'exclusion : 55
I.4.4 Extraction d'ADN génomique : 55
I.4.5 PCR-RFLP : 58
I.4.6 La technique d'amplification de l'ADN par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) : 59
I.4.7 La digestion : 61

I.4.8 Analyse statistique : 62

I.4.9 Études d'association génétique : 62

Chapitre II : Résultats 63

Article I 64

PRESENTATION DE L'ARTICLE I 73

I.1 Contexte : 73

I.2 Résumé des résultats : 74

Article II 75

PRESENTATION DE L'ARTICLE II 84

II.1 Contexte : 84

II.2 Résumé des résultats : 85

Article III 86

PRESENTATION DE L'ARTICLE III 96

III.1 Contexte: 96

III.2 Résumé des résultats : 97

III.2.1 L'analyse comparative selon le genre 97

III.2.2 L'analyse comparative selon l'âge d'apparition de la maladie : 97

Article IV 99

PRESENTATION DE L'ARTICLE IV 103

IV.1 Contexte: 103

IV.2 Résumé des résultats : 103

V. Etude expérimentale 105

V.1 Résultats : 105

V.1.1 Age et sexe : 105

V.1.2 Répartition des populations d'étude selon les fréquences génotypiques et alléliques : 105

V.1.2.1 La répartition selon le génotypage de l'IL-37 (rs 3811047) : 106

V.1.2.2 La répartition selon le génotypage du VDR-*ApaI* (rs7975232) 108

V.1.3 Association entre les génotypes de l'IL-37 (rs3811047) et les caractéristiques de la maladie : 110

V.1.4 Association entre les génotypes de VDR (ApaIrs7975232) et les caractéristiques de la maladie110

Chapitre III : Discussion 111

III.1 Etude épidémiologique : 112

III.2 Etude expérimentale : 117

Conclusion et Perspectives 120

Références bibliographiques 123

Liste des abréviations

A

Aa : Acide aminé
AAN : Anticorps Anti-Nucléaires
ADN: Acide Désoxyribonucléique
Anti-CarP : Anticorps Contre les Protéines Carbamylées
Anti-CCP : Auto-Anticorps Anti-Peptide Citrulliné

C

C5 : Complement Component 5
CDAI : Clinical Disease Activity Index
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes
CRP : C-Réactive Protéine

D

DAMP: Damage-Associated Molecular Patterns
DAS: Disease Activity Score

E

E. coli : Escherichia Coli
EBV : Le *Virus* d'Epstein-Barr
ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines
EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique
EP: Epitope Partagé
EVA: Evaluation

F

FLS: Fibroblast-Like Synoviocytes
FR : Facteurs Rhumatoïde

H

HAQ : Health Assessment Questionnaire
HEV: High Endothelial Venules
HLA: Human Leucocyte Antigen
HSP: Heat Shock Proteins

I

IL: Interleukine
IPP : Inter Phalangienne Proximale
IRAK1 : Kinase Associée Au Récepteur De L'interleukine (IL)-1
IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique

J

JAK : Janus Kinase

K

KCS : Kérato Conjonctivite Sèche

L

LD : Déséquilibre de Liaison
LORA : Late-Onset Rheumatoid Arthritis
LTh: Lymphocyte T helper

M

MAP : Mitogen-Activated Protein
MCP : Métacarpo-Phalangienne
MMP : Matrix Metalloproteinases
MUC : Cristaux de Monosodium Urate

N

NAD : Nombre d'articulations Douloureuses
NAG : Nombre d'articulations Gonflées
NF-kB : Facteur Nucléaire Kappa B

P

PAD : Peptidyl-Arginine Déiminase
PAPM: Pathogen Associated Molecular Patterns
PCR: Réaction De Polymérisation en Chaîne
PI3 : Les Phosphoïnositide 3 Kinases.
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
PRR: Pattern Recognition Receptors
PTPN22 : Protein Tyrosine Phosphatase Non Receptor 22

R

RFLP : Polymorphisme des Longueurs de Fragments de Restriction
RUNX: Runt-Related Transcription Factor

S

SCL22A4: Solute Carrier Family 22, Member 4
SDAI: Simplifed Disease Activity Index
SNP: Single Nucleotide Polymorphism
STAT4: Signal Transducer and Activator of Transcription

T

TIMPs: Tissue Inhibitor of Metalloproteinases
TLR: Toll Like Receptor
TNF: Tumor Necrosis Factor
TRAF: TNF Receptor-Associated Factor
TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique

U

UA : Unités Arbitraires

V

VDR : Récepteur de la Vitamine D
VS : Vitesse de la Sédimentation

W

Wnt: Wingless Integration Site

Y

YORA: Young-onset Rheumatoid Arthritis

Liste des figures

Figure 1 Anatomie d'une articulation.....5
Figure 2. Atteinte articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde 6
Figure 3 . Carte génétique de la région de l'antigène leucocytaire humain (HLA) 7
Figure 4. Déformation des doigts.....12
Figure 5. Atteinte de poignet (en touche de piano) 13
Figure 6. Atteinte du pied 14
Figure 7. Nodules rhumatoïdes au niveau des doigts.....15
Figure 8. L'épisclérite à l'examen occulaire 17
Figure 9. La sclérite à l'examen occulaire 17
Figure 10. Passage de l'arginine a la citrulline. 21
Figure 11. Citrullination en situation normale et pathologique 22
Figure 12. Les variantes de l'IL-37. 24
Figure 13. Sites polymorphes du gène du récepteur de la vitamine D (VDR) humain.....25
Figure 14. Le rôle des TLR dans la PR.....29
Figure 15. Les macrophages dans les maladies rhumatismales 30
Figure 16. Les lymphocytes B au niveau périphérique et synovial chez les patientsatteints de PR.....31
Figure 17. Implication du système RANK-L/RANK. 33
Figure 18. Radiographie standard du poignet (face).....38
Figure 19. IRM dédiée: Confirmation d'un pannus synovial. 39
Figure 20. Schéma résumant les différentes biothérapies disponibles actuellement dans la PR. 47
Figure 21. Protocole simplifié du Kit GF-1-BD-100® 57
Figure 22. L'ADN isolé. 57
Figure 23. Illustration du profile RFLP pour le variant RS3811047 58
Figure 24. Illustration du profile RFLP pour le variant RS7975232 58
Figure 25. Gel des produits amplifiés par PCR (rs3811047) 60
Figure 26. Gel des produits amplifiés par PCR (rs7975232) 61
Figure 27. Gel des produits de RPLP 106
Figure 28. Distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme de l'IL-37 (rs3811047) chez le groupe cas et le groupe témoins. 107

Figure 29. Distribution des fréquences alléliques du polymorphisme de l'IL-37 (rs3811047) chez le groupe cas et le groupe témoins.....108
Figure 30. Distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme de VDR (rs3811047) chez le groupe cas et le groupe témoins.....109
Figure 31. Distribution des fréquences alléliques du polymorphisme de VDR (rs7975232) chez le groupe cas et le groupe témoins.....109

Liste des tableaux

Tableau 1. Gènes non HLA associés àlaPR.....8
Tableau 2. Principales articulations à examiner afin d'identifier la présence de synovites 35
Tableau 3. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR/EULAR de 2010.....36
Tableau 4. Facteurs de mauvais pronostic dans l'arthrite rhumatoïde 37
Tableau 5. Réalisation pratique du HAQ.....43
Tableau 6. Les séquences d'amorces sens et antisens choisies. 59
Tableau 7. Condition d'Amplification.....60
Tableau 8. Tableaux de contingence pour les analyses contrôle, par modèle génétique.....62
Tableau 9.Répartition des populations d'étude selon l'âge et le sexe 105
Tableau 10. Analyse du risque du polymorphisme d'IL-37 (rs3811047) dans la PR selon des modèles d'association génétique. 107
Tableau 11. L'association du polymorphisme du gène VDR (rs7975232) avec la PR.....108

Introduction

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie articulaire inflammatoire chronique et auto-immune caractérisée par une inflammation polyarticulaire symétrique de la synovie affectant généralement les petites articulations des mains, des poignets et des pieds**.** Cette inflammation se traduit par des douleurs, des gonflements et des raideurs et peut conduire à une détérioration progressive de l'articulation, entraînant des déformations et une perte de fonction **(Eissa *et al.*, 2017)**.

La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en Algérie a été estimée à 0,15 % de la population adulte **(Slimani & Ladjouze-Rezig, 2014)**.La PR peut survenir à tout âge mais le plus souvent entre 40 et 60 ans (49 ans en moyenne). Après l'âge de 65 ans, on parle de polyarthrite rhumatoïde à début tardif. La PR est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme **(Arnold et *al.*, 2014).**

La Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) a distingué les phases par lesquelles la PR se développe. Selon l'EULAR, la présence de facteurs de risque génétiques, hormonaux et environnementaux entraîne une auto-immunité systémique ou corporelle liée à la PR, qui commence par des symptômes sans arthrite clinique, puis une arthrite non classée, et enfin la PR **(van Steenbergen *et al*., 2017).**

Nombreuses études effectuées ces deux dernières décennies indiquent que les anticorps anti-CCP (anticorps anti-peptide/protéine citrullinée) et les facteurs rhumatoïdes (FR), ont été considérés comme des facteurs majeurs de la destruction des articulations **(Haugeberg *et al*., 2015; Nishimura *et al*., 2007).** Le tabagisme augmente le risque de sécrétion d'ACPA (anticorps anti-protéines citrullinées) et l'apparition de maladies comorbides **(García de Veas Silva *et al*., 2019).**

La PR n'est pas seulement un facteur de risque pour les lésions articulaires, mais aussi pour le développement de plusieurs comorbidités dont l'ostéoporose, des fractures vertébrales (FV), des maladies cardiovasculaires et d'autres troubles organiques. ce risque augmente avec la progression de la maladie et entraîne une mortalité prématurée **(Dougados *et al*., 2014).**

Un suivi précis de l'activité de la maladie est donc essentiel pour évaluer l'efficacité du traitement et pour orienter les options thérapeutiques.

la découverte de la VDR dans les cellules du système immunitaire et le fait que les cellules dendritiques activées produisent l'hormone vitamine D ont suggéré que la vitamine D pourrait avoir

des propriétés immunorégulatrices **(Sacconeet *al*., 2015).** À ce jour, il existe plus de 470 SNP identifiés dans le gène VDR humain, mais les plus étudiés sont TaqI, FokI, BsmI, et ApaI. La susceptibilité de la PR aux polymorphismes du gène VDR diffère selon la latitude géographique et les sous-groupes ethniques **(Song *et al*., 2016).**

L'interleukine-37 (IL-37), un membre récemment découvert de la famille de l'IL-1, a été identifiée comme un inhibiteur naturel des réponses immunitaires et inflammatoire. Les variantes génétiques du gène de l'IL-37 pourraient moduler la susceptibilité et les résultats de divers troubles humains. En particulier la PR.

Nos objectifs dans ce travail sont :

Dans un premier volet, la réalisation d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur l'évaluation des caractéristiques cliniques, radiologique et biologique de la PR ainsi que la pris en charge thérapeutique. L'analyse de ces données devrait, également, permettre de définir les facteurs de risques associés à cette pathologie ; l'impact de plusieurs facteurs environnementaux et biologiques sur la progression et la gravité de la maladie ainsi que les réponses aux traitements.

Dans un second volet nous souhaitons, également, analyser la corrélation entre les SNPs rs3811047 d'Interleukine 37 (IL1 Famille 7), ApaI : (rs7975232) du VDR et la susceptibilité, la sévérité et la progression de la PR.

Partie Théorique

Chapitre I : La Polyarthrite rhumatoïde

I.1 Les articulations :

Les articulations sont les zones où deux ou plusieurs os se rencontrent. La plupart des articulations sont mobiles, ce qui permet aux os de bouger. Les articulations se composent de ce qui suit **(Fig. 1)** :

- **Le cartilage :** c'est un tissu dur mais souple qui constitue le principal type de tissu conjonctif de l'organisme et qui couvre la surface d'un os au niveau d'une articulation**.**
- **La membrane synoviale :** c'est une couche de tissu conjonctif qui tapisse les cavités des articulations, les gaines des tendons et les bourses (sacs remplis de liquide entre les tendons et les os). La membrane synoviale produit du liquide synovial, qui a une fonction lubrifiante**(Chevalier & Richette, 2005).**
- **Le liquide synovial :** il est formé par un processus d'ultrafiltration du sérum par les cellules qui forment la membrane synoviale (synoviocytes). Les cellules synoviales fabriquent également de l'acide hyaluronique (HA, également appelé hyaluronate), un glycosaminoglycane qui est le principal composant non cellulaire du liquide synovial. Le liquide synovial fournit des nutriments au cartilage articulaire avasculaire**.**
- **La capsule articulaire :** il s'agit d'un tissu conjonctif fibreux dense qui est fixé aux os par des zones de fixation spécialisées et forme un manchon autour de l'articulation. Elle assure une stabilité passive en limitant les mouvements, fournit une stabilité active **(Ralphs & Benjamin, 1994).**
- **Les ligaments** : des ligaments solides (bandes de tissu conjonctif élastiques et résistantes) qui entourent l'articulation pour la soutenir et limiter ses mouvements. Les ligaments relient les os entre eux **(Shahabpour et al., 2005).**

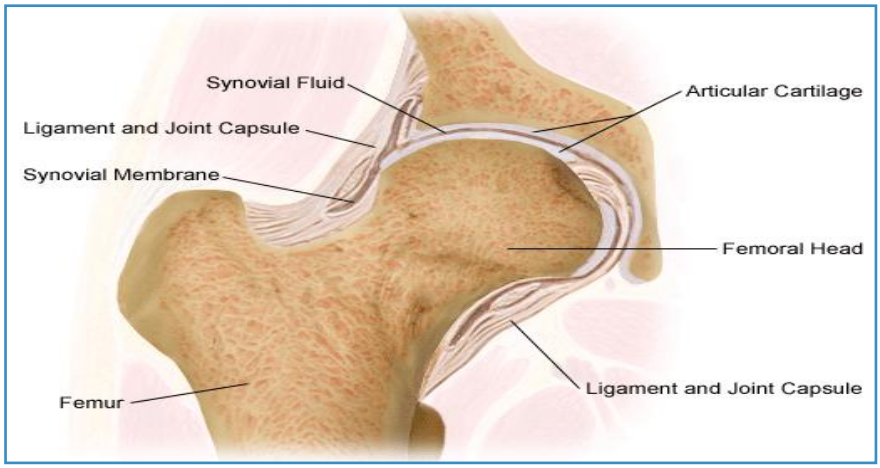


Figure 1. Anatomie d'une articulation **(Moissonier, 1990)**

I.2 La polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire chronique du tissu synovial avec une implication symétrique des articulations périphériques, des mains, des pieds et des poignets étant les plus souvent touchés. Elle se caractérise par des lésions progressives et irréversibles des articulations synoviales, entraînant une perte d'espace articulaire, d'os et de fonction, ainsi qu'une déformation **(Grassi *et al*., 1998;Avouac, 2005; Whalley *et al*., 1997; Cojocaru *et al*., 2010) (Fig. 2)**.

Les femmes sont deux à trois fois plus touchées que les hommes entre l'âge de 35 et 55 ans **(Hajjaj-Hassouni, 2017)**.

Elle peut aussi affecter l'ensemble de l'organisme (tissus, organes), provoquant ce que l'on appelle des symptômes systémiques. Cela dû à la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes cibles présents dans de nombreux organes tels que les poumons, les reins….etc ; et qui dans la plupart des cas, sont le fait d'anticorps spécifiques : anticorps anti-peptide cyclique citrulliné (anti-CCP) ; facteur rhumatoïde (FR) **(Cojocaru *et al*., 2010; Pillon & Michiels, 2013).**

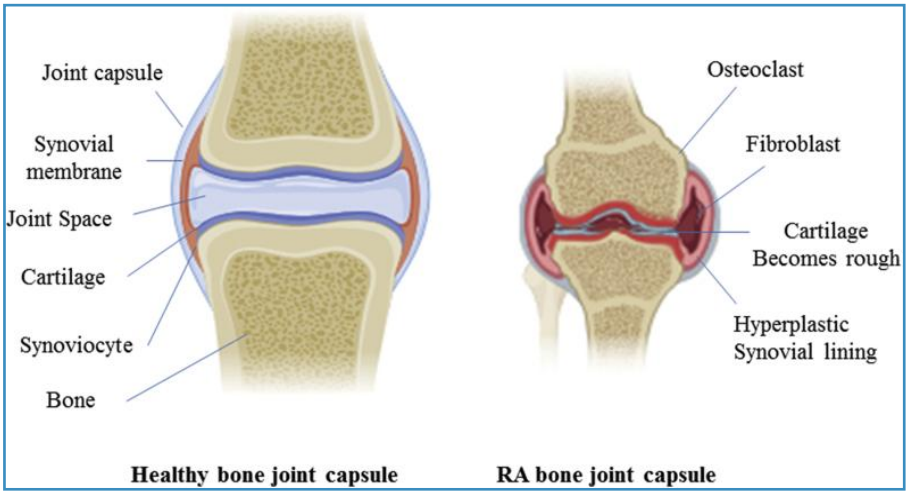


Figure 2. Atteinte articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde **(Pradeepkiran, 2019).**

I.3 Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est présente dans le monde entier. Certaines études on tmontré que PR touche 0,5 à 1 % de la population générale. La prévalence et l'incidence peuvent varier considérablement en fonction de divers facteurs tel que le sexe et l'âge **(Alamanos *et al*., 2006).**

La répartition mondiale est la suivante :

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 % **(Saraux, 2012)**.

En France, la prévalence est estimée à 0,3 **(Guillemin, 2005)**.

La prévalence estimée de la de la PR varie de 0,14% en Afrique subsaharienne occidentale à 0,54 % dans les zones urbaines de toute l'Afrique**(Safiri *et al*., 2019)**.

En Tunisie, la prévalence est estimée à 0,18%.

La prévalence de la PR à Barika, en Algérie, était de 0,13%, et elle a été estimée à 0,15% pour la population totale de l'Algérie **(Slimani *et al*., 2014)**.

I.4 Etiologie :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie hétérogène, multifactoriel d'origine inconnue. Plusieurs facteurs de risque sont incriminés :

I.4.1 Facteurs génétiques :

La prédisposition génétique joue un rôle important dans l'apparition de la PR. La concordance de la maladie n'est que de 15% environ chez les vrais jumeaux identiques, mais son héritabilité globale (une mesure quantitative du variation de la sensibilité à la maladie qui peut être expliquée par des facteurs génétiques) a été estimée à 66 % **(Scherer *et al*., 2020)**. Une pathologie identique est observée dans 15 à 30%des cas chez les jumeaux homozygotes et dans 5 à10% des cas chez les jumeaux dizygotes **(Sarux, 2014)**.

I.4.1.1 Influence du système HLA

Le facteur de risque génétique le plus important pour la PR est le locus de l'antigène leucocytaire humain (HLA) de classe II.

Le locus HLA est associé à la plupart des maladies auto-immunes, situé sur le chromosome 6p21 **(Fig. 3)** et contient de nombreux gènes **(van Heemst *et al*., 2014).**

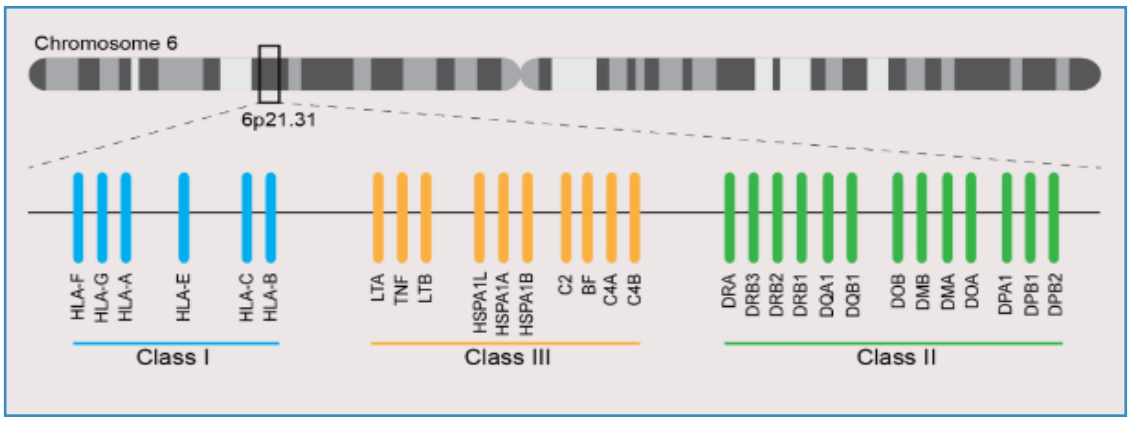


Figure 3. Carte génétique de la région de l'antigène leucocytaire humain (HLA) ***(biorigami*, s. d.).**

La contribution du locus HLA est estimée à 30-50% du risque génétique global. Il existe de nombreuses preuves que certains allèles HLA-DRB1, y compris HLA-DRB1*01,HLA-DRB1*04,HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*14 sont associés à la sévérité structurelle de la PR et ont été plus récemment liés à la production d'auto-anticorps anti-peptide citrulliné (anti-CCP**) (de Vries, 2011)**.

Ces allèles partagent une séquence commune d'acides aminés (QKRAA, QRRAA ou RRRAA), également appelée épitope partagé (EP) ; elle est située aux positions 70-74 dans la troisième région hypervariable du locus de la chaîne HLA-DRB1 sur le bras court du chromosome 6**(van Heemst *et al*., 2014)**.

Cet épitope partagé aurait un rôle dans la promotion d'une réponse auto-immune par dérèglement de la fonction de reconnaissance antigénique mais également par la sélection d'un répertoire de LT pathologiques particulières présentant une sénescence accrue qui potentialiserait ainsi la signalisation pro-inflammatoire dans la PR. Il a également été prouvé qu'il existe de fortes similitudes moléculaires avec certains peptides microbiens ce qui provoquerait une réaction inflammatoire accrue **(Reviron *et al*., 2001).**

I.4.1.2 Autres facteurs génétiques :

D'autres gènes de susceptibilité à la PR ont été identifiés **(Tableau 1)** :

Tableau 1. Gènes non HLA associés à la PR **(Nacer, 2016).**

Gène	Protéine	Rôle
PTPN22	Tyrosine phosphatase.	Régulation négative des LT activés.
TNF-αR2	Récepteurs du TNF-α type 2.	Processus inflammatoire.
PADI-4	Peptidyl-arginine déiminase.	Citrullination des résidus arginines.
RUNX1	Facteurs de transcription des gènes.	Régulation d'expression des gènes Inclus dans la réponse immunitaire.
SCL22A4	Transporteur cationique.	Pas très bien établi.
STAT-4	Signal de transduction et un facteur de transcription.	▪ Médiation des réponses Lymphocytaires à l'IL-12. ▪ Différenciation des LT auxiliaires.
C5	Code pour une protéine du système De complément.	Augmente le risque d'une PR.

I.4.2 Facteurs épigénétiques :

Les facteurs épigénétiques réagissent aux stimuli externes et forment des ponts entre l'environnement et l'ADN porteur d'information génétique **(Klein & Gay, 2015)**. Les mécanismes épigénétiques sont impliqués dans l'interprétation finale de l'information génétique codée en régulant l'expression des gènes, et les altérations de leur profil influencent l'activité du système immunitaire. La dérégulation de la méthylation d'ADN et les modifications des histones peut se produire dans le système immunitaire et conduire à la polyarthrite rhumatoïde. Les modifications épigénétiques peuvent influencer la PR par le biais des synoviocytes fibroblastiques (FLS) **(Karami *et al*., 2020).**

Il a été démontré que les FLS jouent un rôle essentiel dans l'apparition et l'exacerbation de la PR, et qu'elles peuvent donc illustrer certains aspects de la pathogenèse de la PR. Ces cellules présentent un profil de méthylation de l'ADN unique au stade précoce de la maladie qui change avec la progression de la maladie **(Klein & Gay, 2015).**

I.4.3 Facteurs immunologiques :

Comme d'autres affections associées à certains types de gènes HLA de classe II, la PR semble être une maladie " auto-immune ". Des auto-anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G, les facteurs rhumatoïdes (FR) et les anticorps anti peptides cyclique citrullinée (ACPA), sont sécrétés par les lymphocytes B dans le sang et le liquide synovial de 80 % des patients atteints de PR. Ces PR sont dites " séropositives ". De fortes concentrations de FR sont corrélées à une PR plus sévère au niveau des articulations et des nodules sous-cutanés **(Saraux *et al*., 2010).**

En effet, le FR est sécrété dans d'autres affections caractérisées par une stimulation antigénique chronique (endocardite d'Osler, tuberculose, syphilis, leishmaniose, viroses, toxicomanie intraveineuse et cirrhose). De plus, les FR sont parfois retrouvés chez des sujets sains, généralement âgés **(Sany , 1999)** .

ACPA ou Anti-CCP sont d'un intérêt particulier car ces auto-anticorps sont hautement spécifiques de la PR et peuvent être trouvés dans environ 50 % des cas de PR précoce **(Forslind *et al*., 2004).**

En raison de l'association claire entre le taux de destruction articulaire et la positivité de l'ACPA, il a été suggéré que l'ACPA pourrait contribuer directement à l'inflammation synoviale.

Les ACPA sont plus qu'un biomarqueur permettant de sélectionner les patients présentant un phénotype de maladie plus sévère, car ils pourraient être directement impliqués dans le processus inflammatoire **(Snir *et al*., 2010)**.

Le rôle d'autres facteurs immunologiques est également étudié : anomalie de la clairance ou de la solubilisation des complexes immuns, dysrégulation du réseau idiotypique **(Saraux *et al*., 2010).**

I.4.4 Facteurs hormonaux :

La plus grande incidence de la PR est retrouvée chez la femme, avec une sex-ratio d'un homme pour quatre femmes, suggérant ainsi l'implication des hormones dans le déclenchement de la PR. Pendant la grossesse, le risque de développer une PR est faible, tandis que dans l'année qui suit le post-partum, ce risque est nettement plus élevé. L'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum. Cette implication des facteurs hormonaux endogènes est soulignée par certaines études qui ont montré une hypoandrogénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas. Les hormones exogènes, que ce soit la pilule contraceptive ou le traitement hormonal substitutif, ne modifient pas l'incidence de la PR mais semblent retarder son début et sa sévérité **(Alpízar-Rodríguez *et al*., 2016).**

I.4.5 Facteurs environnementaux :

La PR étant plus ou moins fréquente selon la localisation géographique, certains facteurs environnementaux pourraient intervenir dans le déclenchement de la maladie, voire de son expression **(Tobón*et al*., 2010)**.

I.4.5.1 Les agents infectieux :

Il est bien établi que les infections intercurrentes sont souvent associées à des poussées de PR. Certaines infections virales, comme le parvovirus B19, le chikungunya et l'hépatite C, sont connues pour provoquer des arthralgies aiguës et chroniques et des arthrites persistantes**(Scherer *et al*., 2020)**.

Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (*Escherichia. coli*) et mycobactériens ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. La protéine de choc thermique HSP65 a une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordant. L'HSP 70 d'*Escherichia. coli* est reconnu par l'épitope partagé de la molécule HLA-DR. Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des récepteurs de type Toll (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les microorganismes : TLR4 est activée par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane

bactérienne et TLR9 interagit avec l'oligonucléotide CpG présent dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien. D'autres facteurs environnementaux, comme le statut social, la vie urbaine par rapport au mode de vie rural, le régime alimentaire et les parodontopathies ont été incriminés dans le déclenchement de la PR **(Olsson *et al*., 2012; Berglin *et al*., 2010)**.

I.4.5.2 Le tabagisme :

Comme indiqué précédemment, après la première description de l'association du tabac avec la PR en 1987**(García de Veas Silva*et al*., 2019)**. Des études menées dans des populations d'ascendance européenne ont montré que la relation entre le tabagisme et le risque de PR semble être influencée par la présence d'allèles contenant un épitope partagé (EP) HLA-DRB1**(Reviron *et al*., 2001)**.Mais les mécanismes qui sous-tendent cette interaction n'ont pas encore été entièrement définis. Les associations entre le tabagisme et le risque de maladie dans les populations d'ascendance européenne semblent également se limiter aux personnes qui développent une PR séropositive, caractérisée par la présence, dans le sérum, d'anticorps dirigés contre le facteur rhumatoïde (FR) ou contre le peptide citrulliné cyclique (anti-CCP) **(Eriksson *et al*., 2018).**

I.4.5.3 La pollution :

Les preuves épidémiologiques ont indiqué que des facteurs environnementaux tels que la silice et le tabagisme peuvent être des facteurs étiologiques de la PR, c'est-à-dire que l'exposition à des facteurs environnementaux en suspension dans l'air peut pénétrer dans les voies respiratoires et activer le système immunitaire et induire une PR **(Farhat *et al*., 2011)**. La pollution de l'air ambiant est un mélange de plusieurs polluants individuels, dont les radicaux libres, et des particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 10 μm. L'exposition à des polluants atmosphériques qui pénètrent dans les poumons peut induire un stress oxydatif et la libération de médiateurs inflammatoires **(Kelly, 2003)**. Comme hypothèse alternative, l'inhalation de polluants atmosphériques a été suspectée d'être associée à la PR par le biais de l'inflammation systémique **(Farhat *et al*., 2011).**

I.4.6 Facteurs psychologiques :

La recherche sur les dimensions psychologiques de la PR démontre clairement l'importance des facteurs psychologiques tout au long de l'évolution de cette maladie **(Scherer *et al*., 2020).**
Dans 20 à 30 % des cas, on constate que la polyarthrite survient après un événement marquant, « stressant » tel qu'un traumatisme physique ou psychique **(Germain *et al*., 2021).**

Les facteurs de stress peuvent être abordés de différentes manières. Ils peuvent correspondre à des événements de vie anciens tels que des traumatismes de l'enfance et/ou des événements antérieurs susceptibles de précipiter et d'aggraver un trouble de stress post-traumatique (TSPT) à l'âge adulte **(Gekker *et al*., 2018).**

I.5 Aspects cliniques :

Les premiers symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (souvent articulaire) peuvent se manifester de deux manières : par une apparition lente et insidieuse ou par une apparition soudaine et explosive (phase initiale). Dans 55 à 65 % des cas, les symptômes commencent de façon insidieuse, sur des semaines ou des mois**(Fleming *et al*., 1976)**.8 à 15 % des patients présentent une apparition aiguë des symptômes qui culminent en quelques jours. Chez certains individus, la fatigue, le malaise, les mains gonflées, les douleurs musculo-squelettiques diffuses ou la raideur matinale peuvent être les premières plaintes non spécifiques, la synovite apparaissant plus tard.

Les présentations asymétriques (la symétrie apparaissant plus tard dans l'évolution de la maladie) ne sont pas inhabituelles **(Khurana & Berney, 2005)**.

I.5.1 Manifestations articulaires :

I.5.1.1 Les mains :

L'atteinte des mains est le signe précoce typique de la PR. La synovite impliquant les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP), interphalangienne proximale (IPP) et du poignet provoque un gonflement sensible caractéristique à la palpation, avec une altération précoce et sévère du mouvement, sans preuve radiologique de lésion osseuse **(Grassi *et al*., 1998).**

Plusieurs déformations peuvent se produire à un stade avancé de la maladie. Des termes tels que "déformation en boutonnière" et "déformation en col de cygne" sont couramment utilisés pour décrire les lésions et les luxations associées des articulations et des tendons des doigts **(Fig. 4)**. Les articulations MCP et IPP sont les sites précoces et typiques des érosions. De petites érosions discrètes, en poche, se développent près de l'insertion capsulaire **(Sany,1999)**.

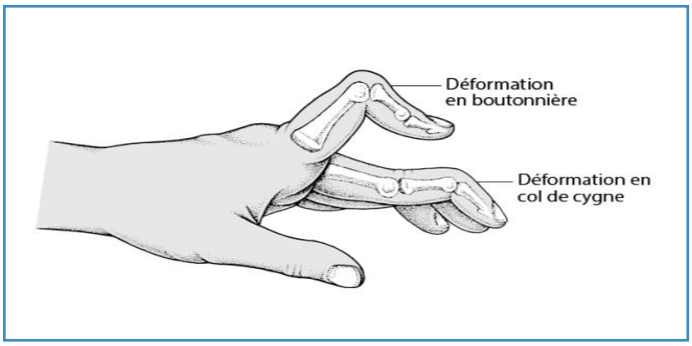


Figure 4. Déformation des doigts **(Grassi *et al*., 1998)**

I.5.1.2 Le poignet :

L'atteinte du poignet représente 70% des cas , avec une atteinte précoce de l'articulation radio-cubitale inférieure ou radio-ulnaire distale, qui correspond à une luxation dorsale de la tête cubitale dite « en touche de piano » **(Fig. 5) (Yoshida *et al*. 1999)**.

Cette déformation est responsable d'une tuméfaction chronique de la face dorsale du poignet. Quant à l'atteinte radio-carpienne favorisant une instabilité douloureuse du poignet, cet aspect s'explique par la tuméfaction de la synovite chronique du poignet (première bosse) et la tuméfaction des métacarpo-phalangienne MCP (deuxième bosse) **(Jui-Tien *et al*., 2000)**.



Figure 5. Atteinte de poignet (en touche de piano) **(Taoufik, 2020).**

I.5.1.3 Les coudes :

Bien que le coude soit relativement fréquemment touché dans la PR, son atteinte clinique n'est généralement pas sévère dans la PR précoce. La perte de l'extension complète est l'un des premiers signes de l'atteinte du coude, tandis que la perte de la supination indique une atteinte de la tête radiale **(Khurana & Berney, 2005)**.

I.5.1.4 Les épaules :

L'épaule est souvent touchée, que la maladie soit précoce ou tardive. L'atteinte dans la PR est variable. La coiffe des rotateurs peut s'enflammer et se déchirer, entraînant des douleurs et une limitation des mouvements. Radiographiquement, la tête humérale migre vers le haut. En outre, les lésions gléno-humérales entraînent des douleurs lors du mouvement et au repos et conduit

généralement à une restriction sévère du mouvement ou au "syndrome de l'épaule gelée". La synovite de l'épaule peut entraîner une rupture de la tête longue du biceps. La maladie de l'articulation acromio-claviculaire est fréquente et peut causer des douleurs à l'épaule **(Combe, 2007).**

I.5.1.5 La rachi cervicale :

L'atteinte du rachis cervical, érosive, se manifeste au niveau de la charnière cervico-occipitale, par une arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (diastasis C1, C2) et un risque d'impression basilaire. Elle peut engendrer une compression médullaire **(Pillon & Michiels, 2013).**

I.5.1.6 La hanche :

L'atteinte des hanches engendre une coxite rhumatoïde et doit être systématiquement recherchée. Elle est présente chez environ 15 % des patients et grève particulièrement le pronostic fonctionnel **(Pillon &Michiels, 2013)**.

I.5.1.7 Les genoux :

L'atteinte des genoux se manifeste par des épanchements articulaires et un risque de dislocation, de désaxation. Une particularité des genoux poly arthritiques est l'apparition d'un kyste de Baker de taille variable, peu douloureux mais pouvant entrainer, s'il est volumineux, une gêne mécanique à la flexion et un œdème du membre inferieur. La principale complication de ce kyste est sa rupture **(Grassi *et al*., 1998; Khurana & Berney, 2005)**.

I.5.1.8 Les pieds :

L'atteinte des pieds est très invalidante et survient dans 90 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte métatarso-phalangienne aboutissant à une déformation du pied **(Fig. 6) (Pillon & Michiels, 2013).**



Figure 6. Atteinte du pied **(Zhao et al., 2013)**

I.5.2 Ténosynovites :

Pratiquement constantes, elles exposent au risque de ruptures tendineuses. Elles touchent les extenseurs des doigts, le cubital postérieur, les fléchisseurs des doigts, avec un syndrome du canal carpien ou une ténosynovite crépitante ou nodulaire responsable de blocages. Au niveau des membres inférieurs, on observe surtout des ténosynovites des jambiers et des péroniers latéraux **(Cimmino *et al*., 2000).**

I.5.3 Manifestations extra-articulaires :

Les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde apparaissent chez environ 40 % des patients, soit au début, soit au cours de l'évolution de leur maladie et semblent associées à un excès de mortalité par rapport aux PR sans manifestations extra-articulaires. Elles traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus **(Turesson & Jacobsson, 2004).**

I.5.3.1 La peau :

A. Les nodules rhumatoïdes :

- Les nodules rhumatoïdes sont définis comme des nodules sous-cutanés ayant un diamètre >5 mm.
- Ils surviennent chez environ 30 % des patients atteints de PR (chez les sujets séropositifs).
- La positivité au FR, le tabagisme et l'homozygotie pour HLA-DRB1 sont des facteurs indépendants d'un risque accru de manifestations nodulaires **(Sayah *et al*., 2005).**
- Leurs localisations préférées sont les sites de pression externe ou d'irritation répétitive, comme les surfaces d'extension de l'avant-bras, des doigts **(Fig. 7)**, de l'occiput et du talon **(Mattey *et al*., 2002).**



Figure 7. Nodules rhumatoïdes au niveau des doigts **(Zhao *et al*., 2013).**

B. Syndrome de Raynaud :

Il affecte 3 à 7 % des cas de PR, des anomalies capillaroscopiques discrètes qui témoigneraient d'une micro angiopathie rhumatoïde ont été décrites et ne sont pas spécifiques de la maladie **(Prete *et al*., 2011)**

C. Vascularité rhumatoïde :

La vascularité rhumatoïde a une présentation clinique hétérogène comprenant infarctus du pli de l'ongle, ulcérations cutanées, éruptions cutanées, gangrène, purpura palpable, symptômes constitutionnels et artérite viscérale **(Voskuyl *et al*., 1996)**.

I.5.3.2 Manifestations viscérales :

A. Le système respiratoire :

L'atteinte pulmonaire est fréquente, touchant 5 à 10 % des patients atteints de PR, et constitue souvent la principale cause de morbidité et de mortalité **(Koduri *et al*., 2010).**

Il existe au moins cinq formes de maladies pulmonaires dans la PR :

- ✓ Maladie pleurale,
- ✓ Fibrose interstitielle,
- ✓ Les nodules pulmonaires,
- ✓ Bronchiolite,
- ✓ Artérite, avec hypertension pulmonaire **(Antin-Ozerkis *et al*., 2010)**.

B. Le système cardiovasculaire :

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont également plus enclins à souffrir de troubles cardiaques, comme l'épaississement des parois artérielles (athérosclérose) et les crises cardiaques **(Turesson *et al*., 2006)**.Bien que l'atteinte péricardique soit une découverte autoptique fréquente chez les patients atteints de PR, la péricardite symptomatique et les autres manifestations de la maladie cardiaque clinique sont inhabituelles. Dans les cas rares, une artérite coronaire, une myocardite, une endocardite et des lésions valvulaires peuvent être cliniquement apparentes **(Grassi *et al*., 1998).**

C. Le système nerveux :

Les complications neurologiques de la PR sont rares (elles touchent 1 % des patients) mais peuvent concerner le système nerveux périphérique et central **(Prete *et al*., 2011).**

La neuropathie périphérique, qui se présente sous la forme d'une neuropathie sensorimotrice diffuse ou d'une mononévrite multiplex, survient chez un petit sous-groupe de patients atteints de PR **(Cimmino et al., 2000).**

D. Manifestations oculaires :

L'atteinte oculaire la plus fréquente dans la PR est la kérato-conjonctivite sèche (KCS),ou le syndrome de Sjögren **(Khurana&Berney, 2005).**

La KCS est une sécheresse des muqueuses dont les symptômes vont de la sécheresse des yeux à la sensation de brûlure et de corps étranger, en passant par un écoulement mucoïde, pouvant parfois conduire à une blépharite chronique**(Cooper *et al*., 1990).**

L'épisclérite et la sclérite surviennent chez moins de 1% des patients rhumatoïdes. Dans le cas de l'épisclérite, l'œil devient rouge de façon aiguë et s'accompagne d'une légère douleur sans perte de vision **(Fig. 8)**. En outre, Dans le cas de la sclérite, les patients présentent une douleur oculaire intense et une coloration rouge foncé**(Fig. 9) (Khurana & Berney, 2005; Cooper *et al*., 1990).**



Figure 8. La sclérite à l'examen oculaire **(Khurana & Berney, 2005)**



Figure 9. L'épisclérite à l'examen oculaire **(Khurana & Berney, 2005)**

E. Manifestations hématologiques :

Le syndrome de Felty est caractérisé par l'association d'une PR, d'une splénomégalie et d'une leucopénie. Il survient généralement chez les patients atteints d'une maladie chronique. Les autres caractéristiques de la maladie de Felty sont l'anémie, la thrombocytopénie, les ulcères de jambe, la neuropathie périphérique et les infections **(Khurana & Berney, 2005)**.

F. Atteintes rénales :

Les principales causes de maladie rénale dans la PR sont la glomérulonéphrite mésangiale, amyloïdose, tubulo-interstitielle et toxicité des médicaments. Une microalbuminurie liée à la maladie et au traitement peut également se produire **(Turesson & Jacobsson, 2004)**.

I.5.4 Autres complications :

I.5.4.1 L'anémie :

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de l'anémie - hémoglobine <12 g/dl pour les femmes et <13 g/dl pour les hommes. L'anémie est présente chez 31,5 % des patients atteints de PRet a une prévalence minimale autour de 60 ans **(Michaud & Wolfe, 2007)**.

I.5.4.2 Troubles gastro-intestinaux :

L'ulcère gastrique est de loin la comorbidité gastro-intestinale la plus fréquemment observée dans la polyarthrite rhumatoïde. La prise concomitante de corticostéroïdes est généralement considérée comme le principal responsable de cette maladie **(Dougados *et al*., 2014)**.

I.5.4.3 Ostéoporose :

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), le risque de fractures, tant vertébrales que non vertébrales, est à peu près doublé, ce qui est dû en grande partie à l'amplification de la perte osseuse par l'inflammation et à l'immobilisation **(Gough, 1994).**

I.5.4.4 Cancer et PR :

Une personne sur trois, y compris les patients atteints de PR, développent un cancer au cours de leur vie. Dans l'ensemble, le risque de cancer ne semble pas être augmenté chez la plupart des patients qui se traitent par des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (DMARDs), à part quelques petits signaux de sécurité observés avec le TNFi et le développement de lymphomes et de cancers de la peau.

Des études récentes indiquent que les patients atteints de PR dont la maladie est active présentent un risque accru de lymphomes malins, par rapport aux patients atteints de PR dont l'activité de la maladie est faible ou en rémission **(Ekström *et al*., 2003).**

I.5.4.5 Les troubles thyroïdiens :

Des études de population ont confirmé une prévalence accrue de trouble thyroïdien auto-immun chez les patients atteints de PR et vice versa, ce qui explique que les maladies auto-

immunes ont tendance à se regrouper chez le même patient et dans les familles, en raison d'un défaut de maintien de la tolérance immunitaire **(Conigliaro *et al*., 2020).**

La susceptibilité génétique et les facteurs environnementaux jouent un rôle synergique dans le développement des deux pathologies **(Wiersinga, 2013).**

I.5.4.7 La goutte :

La PR et la goutte sont relativement des maladies communes. Cependant, il est rare de trouver les deux maladies coexister ensemble dans un patient individuel.

Pour confirmer la présence des deux affections, les facteurs rhumatoïdes doivent être positifs : les érosions et les lésions articulaires typiques de la PR, la présence d'un nodule rhumatoïde confirmé histologiquement, accompagné de crises de goutte récurrentes avec identification de cristaux d'urate monosodique (MSU) dans les articulations **(Ouali *et al*., 2020).**

I.5.4.7 La dépression :

Toutes les études épidémiologiques menées dans ce domaine concluent à une prévalence plus élevée de la dépression dans la polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette variation des estimations de la prévalence : le terme de dépression n'est pas clairement défini ; on peut s'attendre à ce qu'un certain nombre de symptômes somatiques de la dépression (par exemple, la fatigue, le manque de sommeil, etc.) se manifestent dans la polyarthrite rhumatoïde dans le cadre du processus pathologique **(Matcham *et al.*, 2013).**

Chapitre II : Immuno-physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est classée parmi les maladies auto-immunes avec la présence d'auto-anticorps à forts taux plasmatiques : facteurs rhumatoïdes (FR), anticorps protéines citrullinées (ACPA ou anti-CCP) principalement.

Les mécanismes immunologiques de la PR font intervenir à la fois l'immunité innée (récepteurs toll like, cytokines, complément), et l'immunité acquise (cellules présentant l'antigène, lymphocytes T et B) responsables d'une réaction inflammatoire intense touchant particulièrement la synoviale.

Ces événements successifs peuvent également être décomposés en plusieurs phases : préclinique, clinique avec apparition de symptômes inflammatoires, puis destruction de l'articulation **(Morel *et al*., 2004)**.

II.1 Phase préclinique :

II.1.1 La citrullination :

La citrullination est un processus physiologique catalysé par une famille d'enzymes appelées peptidyl-arginine déiminases (PADI1-4). Ces enzymes convertissent l'acide aminé (aa) arginine, chargé positivement, en un nouvel aa non chargé appelé citrulline **(Fig. 10)**. Ce processus est lié à plusieurs aspects de la biologie cellulaire, notamment l'apoptose, la nécrose, et les modifications des histones **(Morel *et al*., 2004).**

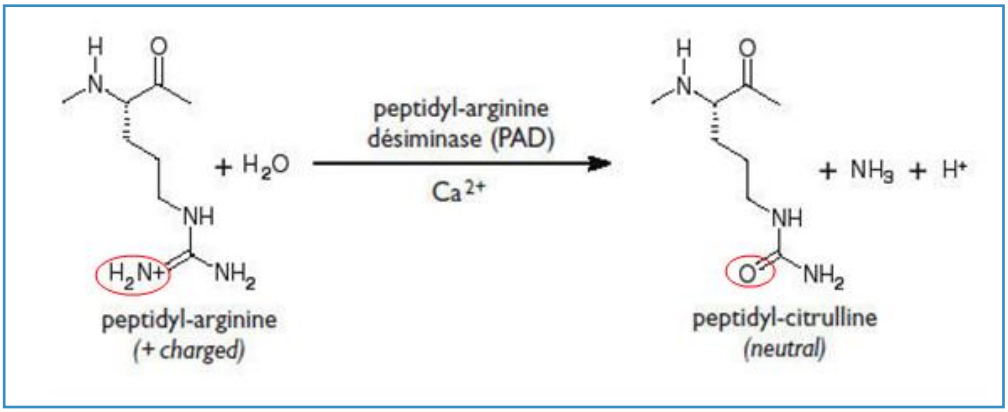


Figure 10. Passage de l'arginine a la citrulline **(van Heemst *et al*., 2014).**

Les enzymes PADI ont besoin de concentrations relativement élevées de calcium pour leur activité, ce qui permet la citrullination de la matrice extracellulaire lorsqu'elles sont libérées des cellules (mourantes) **(Anzilotti *et al*., 2010; Clapham, 2007).**

Plusieurs données indiquent un rôle important de la citrullination dans l'activité de la PR ACPA+. Des études d'association à l'échelle du génome ont permis d'identifier des SNP (single nucleotide polymorphism) dans la région codant pour le gène PADI4 qui sont associés à un risque accru de développer une PR ACPA+**(Anzilotti *et al*., 2010).**

Chez la majorité des individus cette citrullination anormale n'a aucun effet. Chez les individus prédisposés (possédant l'épitope partagé), les peptides citrullinés vont alors être présentés au système immunitaire, activer des LT anti-citrulline qui vont secondairement activer des LB anti-citrulline, ces derniers se différenciant en plasmocytes sécrétant des anticorps anti peptides citrullinés(ACPA).

La présence de ces anti-CCP ou les ACPA peuvent activer les macrophages, les polynucléaires basophiles et le système du complément, et initier une réponse immunitaire innée et adaptative inappropriée, s'accompagnant d'inflammation chronique et de destruction osseuse **(Fig. 11) (Anzilotti *et al*., 2010; Baka *et al*., 2013).**

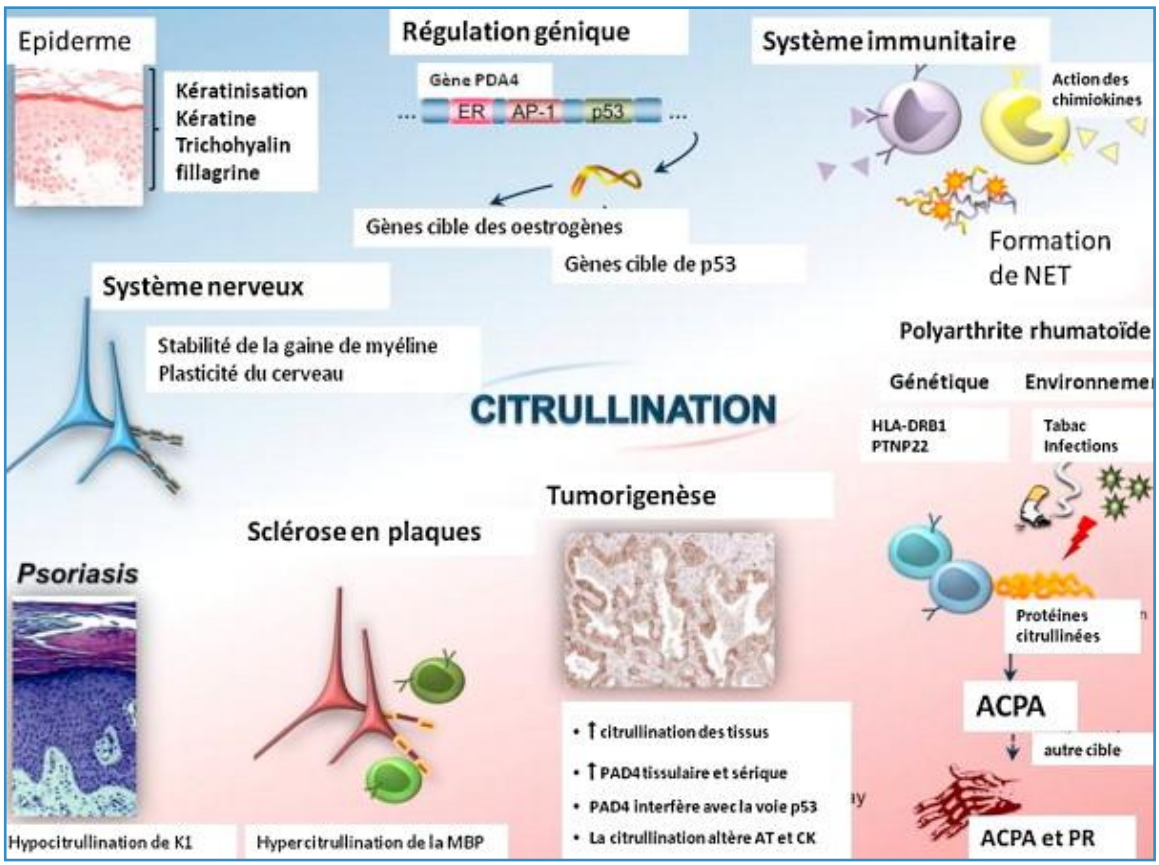


Figure 11. Citrullination en situation normale et pathologique **(Baka *et al*., 2013)**

II.1.2 Les Facteurs génétiques et le déclanchement de la PR :

En phase préclinique, la citrullination excessive des peptides endogènes, également appelée "diffusion des épitopes", augmente la probabilité de contact entre un peptide citrulliné et le système immunitaire, ce qui conduit à une présentation, suivie d'une reconnaissance anormale de ce peptide**(Van der Woude *et al*., 2010).** Cette reconnaissance anormale des peptides citrullinés est probablement liée à la prédisposition génétique observée dans la PR. Les études génétiques ont montré que, parmi les gènes de susceptibilité à la PR, l'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules HLA de classe II, qui sont principalement exprimés sur la membrane des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) **(Van Gaalen *et al*., 2004)**. Les allèles d'HLA partagent une séquence commune d'acides aminés appelés : épitope partagé. Ce dernier est présent plus fréquemment chez les patients atteints de PR séropositive (PR ACPA^{+}).
Trois modèles principaux ont été proposés sur la base de l'épitope partagé **(Weyand & Goronzy, 1990)**:

- L'épitope partagé pourrait reconnaître un peptide propre et favoriser la persistance d'un clone de lymphocytes T auto réactifs dans le thymus après une sélection clonale défectueuse. Sous certaines conditions, ce clone T auto-réactif pourrait s'activer et déclenche une réponse immunitaire spécifique contre ce peptide du soi.
- L'épitope partagé se lie spécifiquement à l'antigène responsable du PR.
- L'épitope partagé interagit avec un peptide antigénique exogène, qui a une structure semblable à celle d'un peptide. Cette théorie du «mimétisme moléculaire» a été observée pour une glycoprotéine du virus d'Epstein-Barr (EBV) (gp110), ainsi que pour la protéine J-ADN d'*E. coli* et les protéines de choc thermique (HSP) **(Van Gaalen *et al*., 2004); (Kamphuis *et al*., 2005).**

Le deuxième gène de susceptibilité à la PR est impliqué dans l'activation des lymphocytes, notamment T : PTPN22.

Le gène PTPN22 situé sur le chromosome 1p13 code pour une protéine tyrosine phosphatase "non associée à un récepteur de type 22". En outre, le rôle de cette phosphatase est d'inhiber l'activation des lymphocytes B et T **(Begovich *et al*., 2004).**

II.1.3 Les polymorphismes des gènes et PR :

Les SNP (Single Nucleotide Polymorphism) constituent la forme la plus abondante de variations génétiques dans le génome humain. Ils représentent plus de 90% de toutes les différences entre individus. C'est un type de polymorphisme de l'ADN dans lequel deux chromosomes diffèrent sur un segment donné par une seule paire de bases. Ces variations sont associées à la diversité entre

populations ou individus, une différence de sensibilité à des maladies et la réponse individuelle aux médicaments **(Shi *et al*., 2013)**.

II.1.3.1 Le polymorphisme du gène IL-37 :

L'interleukine (IL)-37, un nouveau membre de la famille de l'IL-1 (cytokine pro-inflammatoire), a fait l'objet d'une attention croissante ces dernières années. Il a été étudié en tant qu'inhibiteur naturel des réponses immunitaires dans les troubles inflammatoires et auto-immuns chroniques **(Wang *et al*., 2018).**

Le groupe de gènes humains IL-37 est situé sur le chromosome 2. La taille du gène de l'IL-37 est de 3,617 kb et comprend six exons qui codent une protéine de 17-26 KDa. Le gène de l'IL-37 subit un épissage alternatif ; cinq variantes d'épissage différentes de l'IL-37 ont été identifiées et appelées IL-37a-e, dont l'IL-37b est l'isoforme la plus grande (218 acides aminés) et la mieux caractérisée (**Fig.12**) **(Boraschi *et al*., 2011) (Ye & Zhong, 2015)**.

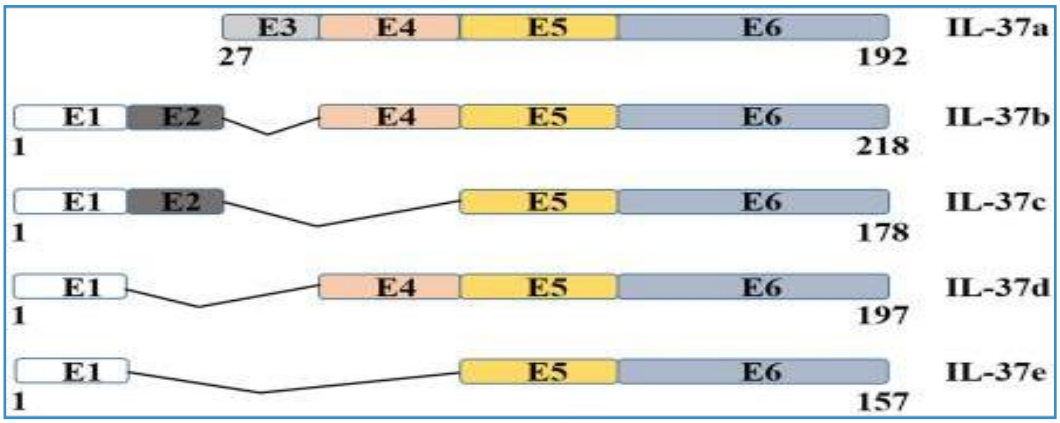


Figure 12. Les variantes du gène de l'IL-37 **(Wang *et al*., 2018).**

Les polymorphismes de nucléotides simples (SNP) dans les gènes des cytokines peuvent modifier leur taux de transcription et, par conséquent, altérer l'expression protéique de la cytokine. Le rs3811047 (G/A) SNP du gène de l'IL-37 a été sélectionnés en fonction de rapports antérieurs concernant leur association significative avec la PR et certain nombre de maladies inflammatoires et infectieuses. Dans ce SNP, les adénines se transforment en guanine, ce qui entraîne un changement d'acide aminé de la thréonine en alanine au codon 42 (p.Thr42Ala) ***(Pan et al*., 2010)**. Cette variante a montré qu'elle avait un effet protecteur contre l'activité grave de la PR dans la population chinoise **(Shi *et al*., 2013).**

II.1.3.2 Polymorphismes des gènes du récepteur de la vitamine D (VDR):

La vitamine D est une hormone de type stéroïde qui agit en se liant au récepteur de la vitamine D (VDR), appartenant à la superfamille des récepteurs d'hormones nucléaires. La signalisation de la vitamine D/VDR joue un rôle important dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules immunitaires, de l'activation des lymphocytes et de la production de cytokines, contribuant probablement à l'auto-immunité. Il présente également des caractéristiques anti-inflammatoires et anti-infectieuses **(Kalueff et al., 2006).**

Les SNP du gène VDR sont devenus le point central des études d'association dans la recherche de facteurs génétiques impliqués dans le risque de PR **(Uitterlinden*et al*., 2004).**

Les quatre sites de polymorphismes VDR couramment étudiés sont BsmI, ApaI, FokI et TaqI. Les polymorphismes BsmI et ApaI sont situés près de l'extrémité 3′ du gène VDR dans l'intron entre les exons 8 et 9, et TaqI est situé dans l'exon 9. Ces polymorphismes entraînent des mutations de codons silencieux associées à une stabilité accrue de l'ARNm des VDR **(Fig.13) (Uitterlinden*et al*., 2004).**

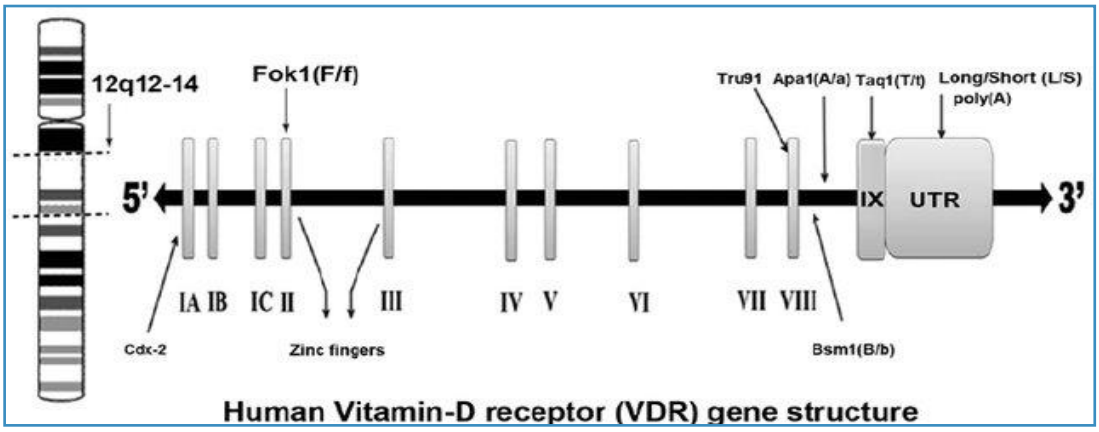


Figure 13. Sites polymorphes du gène du récepteur de la vitamine D (*VDR*) humain **(Khan *et al*., 2014)**

II.1.3.3 Polymorphismes des gènes de l'IL23R et de l'IL17 :

Il a été démontré que l'axe IL23/IL17 joue un rôle clé dans le développement de la PR. L'IL23 est nécessaire au développement des cellules Th17. De plus, l'IL23R est exprimée sur une variété de cellules et peut stimuler directement la production d'IL17 par les cellules Th175. L'IL17 (A et F) est une cytokine pro-inflammatoire, produite par les cellules T activées. Elle induit l'expression de cytokines et de chimiokines et peut jouer un rôle dans l'aggravation de l'inflammation synoviale et de la destruction osseuse dans la PR **(Hymowitz, 2001).**

Les données actuelles suggèrent que les gènes IL23R et IL17 sont d'excellents gènes candidats pour les maladies inflammatoires auto-immunes **(Yu et al., 2012).**

En ce qui concerne les polymorphismes de l'IL23R, plusieurs études ont démontré que les rs11209026, rs1343151et rs10489629 de l'IL23 augmentaient la susceptibilité à la PR dans les populations caucasiennes, asiatiques et africaine **(Song *et al*., 2012;Louahchi *et al*., 2016)**. En outre, plusieurs études ont mis en évidence des associations entre les polymorphismes IL-17A rs2275913, IL-17F rs763780 et IL-17A rs3819024 et la pathogenèse de la PR **(Lee & Bae, 2017).**

II.1.3.4 Autres polymorphismes :

Il est bien documenté que les molécules inflammatoires, y compris les cytokines pro-inflammatoires notamment l'interleukine (IL)-1, le facteur de nécrose tumorale-a (TNF-a) et l'IL-6sont des médiateurs essentiels des processus impliqués dans la physiopathologie de la PR **(Shimamoto *et al*., 2013;Sun *et al*., 2013)**. Les gènes codant pour l'IL-1a, l'IL-1b et l'IL-1Ra sont situés sur le bras long du chromosome 2, et plusieurs polymorphismes ont été signalés dans leurs gènes, dont certains étaient fonctionnels, affectant leur sécrétion et donc la susceptibilité aux maladies, comme l'IL-1b (511C>T), le TNFa (-308 G>A), l'IL-10 (-1082 G>A) et l'IL-1Ra VNTR. En outre, le gène humain IL-6 est situé sur le chromosome 7p21, rs1800796. Il existe plusieurs polymorphismes d'halotype naturels dans le promoteur de l'IL-6, dont deux SNP situés aux positions -622 et-174 dans la région flanquante 59.Un certain nombre d'études ont examiné l'association de ces polymorphismes avec la PR **(Grover e*t al*., 2006; Pascual *et al*., 2000 ; Grover *et al*., 2006).**

D'autres rapports ont suggéré que les polymorphismes dans le gène miRNA-146a rs2910164, et sa cible IRAK1 rs3027898 (la kinase associée au récepteur de l'interleukine (IL)-1), ainsi que dans le gène miRNA-499 rs3746444 et sa cible PADI4rs1748033 sont liés à la PR **(Shaker*et al*., 2018).** Les MiRNA forment une classe d'ARN non codants qui sont supposés être des biomarqueurs pour le diagnostiques et le pronostiques de plusieurs maladies. Ils contribuent à l'organisation de la plupart des processus biologiques comme l'architecture des chromosomes, la prolifération cellulaire, l'apoptose, la résistance au stress et le maintien des cellules souches **(Zhao *et al*., 2011)**. De nombreuses études ont annoncé que les polymorphismes dans les miRNA et leurs sites cibles influencent la pathogenèse de plusieurs maladies humaines, y compris la PR. Le miARN-146a pourrait contrôler l'expression de IRAK1, IRAK2 et cible le TRAF6 (*TNF receptor-associated factor*), qui sont des régulateurs de la voie de signalisation du TNF-α.D'autre part, le miRNA-499 cible l'IL-17RB, IL-23a, IL-2Rβ, IL-6, IL-2, IL-18R, IL-21 et peptidyl arginine deiminase type 4 (PADI4) **(Nakasa *et al*., 2008; Huang *et al*., 2009).**

Un polymorphisme de PTPN22 qui se produit en position 1858 du gène est associé à la PR. Cette association est modeste, car la prévalence de l'allèle à risque (PTPN22-1858T ou RG620W) n'est que d'une moyenne de 15% dans la PR contre 10% dans le groupe témoin. Cependant, la confirmation de cette association génétique dans plusieurs populations différentes est un argument qui permet de considérer l'allèle PTPN22-1858T comme un gène de susceptibilité à la PR **(Kokkonen *et al*., 2007).**

D'autres polymorphismes génétiques ont été identifiés correspondant à des gènes codant pour des protéines impliquées dans la transmission des signaux intracellulaire tels que : STAT4 et TRAF1/C5. Ces recherches démontrent l'importance des voies de signalisation dansle développement des maladies auto-immunes **(Plenge *et al*., 2007).**

II.1.4 La rupture de tolérance :

Les lymphocytes autoréactifs sont capables de réagir aux peptides du soi. Chez les patients atteints de PR, la proportion de lymphocytes T autoréactifs est plus élevée par rapport aux personnes en bonne santé, ce qui peut indiquer une anomalie de la sélection thymique.

Dans le thymus, les lymphocytes T qui reconnaissent les auto-peptides associés aux molécules HLA de classe II (présentées par les CPA) sont généralement éliminés par apoptose. Cette sélection clonale dite négative, dans le cas de la PR, est déficiente et contribue à la survie des lymphocytes T autoréactifs **(Cantaert *et al*., 2009)**.

Après la reconnaissance de l'antigène, les T autoréactifs se différencient en cellules T productrices de cytokines tels que l'interféron ɣ (INF- ɣ) et l'interleukine 2 (IL-2) (Réponse Th1) **(Pillon & Michiels, 2013)**.

De plus, de nombreuses études ont montré l'implication d'une nouvelle population de lymphocytes auxiliaires qui produisent spécifiquement l'IL-17 appelée TH17 **(Miossec *et al*., 2009)**.

L'interaction entre les lymphocytes B et T conduit à la production d'anti-ccp (par les plasmocytes) **(Humby *et al*., 2009)**.Cette réponse immunitaire humorale fait partie de la pathogenèse de la PR. Cependant, les plasmocytes qui produisent des anticorps n'expriment pas le CD20, ce qui suggère que la contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la PR consiste en d'autres mécanismes d'action **(Vita *et al*., 2002).**

Dans l'immunopathologie de la PR, les lymphocytes B sont considérés comme des CPA grâce à leurs capacités de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+ **(Tighe *et al.*, 1993)**. De plus, ils capturent très efficacement les complexes immuns par le biais des facteurs rhumatoïdes membranaire.

L'implication des cellules B dans la présentation antigénique est l'expression des molécules HLA-DR et les récepteurs de type Toll (TLR)**(Vita et al., 2002)**.

Les lymphocytes B produisent certains auto-anticorps qui sont détectés dans la PR, tels que les facteurs rhumatoïdes et autres auto-anticorps (anti-RNP-33 humaine, anti-BiP…)**(Eliaou *et al.*, 1988).**

II.2 Phase inflammatoire clinique :

II.2.1 Immunité innée :

Le rôle de l'immunité innée dans l'organisme est l'identification des substances étrangères, lors de la rencontre avec le non-soi, principalement par les macrophages et les cellules dendritiques via des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) principalement les Toll-Like receptor (TLR) membranaires ou intracellulaires.

L'activation de l'immunité innée entraine la production de cytokines et de chimiokines inflammatoires. Dans la PR, il existe de nombreuses preuves que le système immunitaire inné est activé de manière persistante, comme en témoigne l'hyper expression de cytokines dérivées des macrophages. Alors que la compréhension du système immunitaire inné dans la PR continue de s'étendre **(Falgarone*et al.*, 2005).**

II.2.1.1 Le rôle des TLR dans la PR :

Un rôle potentiel des récepteurs de type Toll (TLR) dans la pathogenèse de la PR a été proposé par de nombreux groupes au cours de la dernière décennie. Les TLR sont des régulateurs clés de l'immunité innée qui détectent les agents pathogènes et y répondent en régulant à la hausse les marqueurs de surface cellulaire et en induisant la production de cytokines. Le concept selon lequel les TLR peuvent être à l'origine de la production de cytokines dans la PR a pris de l'ampleur après la découverte que les TLR peuvent reconnaître non seulement les agents pathogènes mais aussi les molécules endogènes présentes sur les sites d'inflammation et de lésions tissulaires. De même , les TLR peuvent jouer un rôle dans la perpétuation de l'inflammation chronique dans de nombreuses maladies auto-immunes en l'absence d'infection **(Huang & Pope , 2009).**

L'activation consécutive des TLR sur les cellules résidant dans la synoviale entraîne une production accrue de cytokines inflammatoires clés telles que le TNF-α et l'IL-1, qui peuvent à leur tour activer les synoviocytes fibroblastiques (FLS), entraînant une augmentation des MMP (matrix metalloproteinases), ce qui conduit à une perte d'homéostasie entre les TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteinases) et les MMP , ce déséquilibre contribue à une destruction accrue de la matrice extra cellulaire et du cartilage, entraînant la libération de DAMP(damage-associated molecular patterns) et l'activation des TLR sur les FLS**(Fig. 14)(O'reilly & Duffy, 2016).**

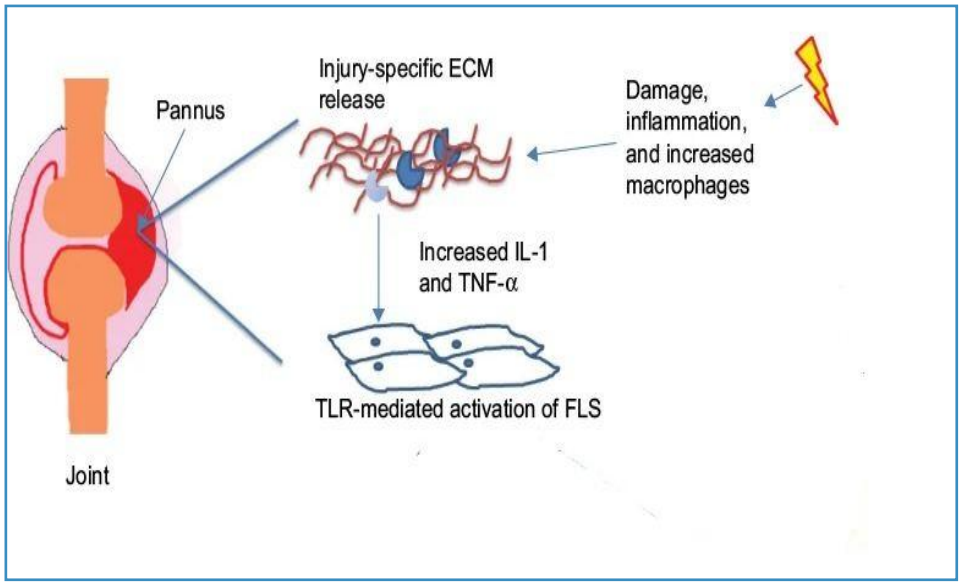


Figure 14. Le rôle des TLR dans la PR**(O'reilly & Duffy, 2016).**

I.2.1.3 Macrophages et polyarthrite rhumatoïde :

Les macrophages jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ils produisent de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires et contribuent ensuite à la destruction du cartilage et des os. On trouve un nombre accru de macrophages dans le tissu synovial; ces cellules peuvent être activées pour produire des cytokines inflammatoires **(Lebre & Tak, 2010).**

A partir d'une étude de polarisation *in vitro* utilisant des monocytes humains, il a été constaté que le CD80 est le principal marqueur phénotypique des macrophages humains type 1 polarisés par l'IFN-γ, alors queCD20R est régulé à la hausse et CD14 est spécifiquement régulé à la baisse sur les macrophages type 2 polarisés par IL-4, tandis que CD163 et CD16 se sont révélés être des marqueurs spécifiques des macrophages polarisés par l'IL-10 **(Tak & Bresnihan, 2000; Hamilton & Tak, 2009) (Fig. 15).**

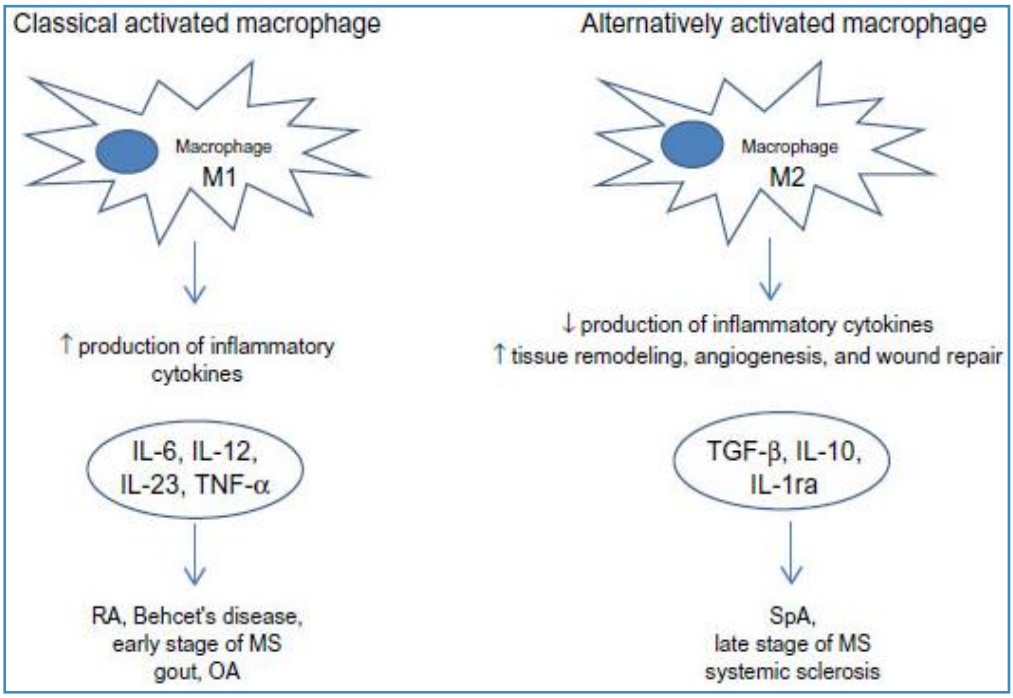


Figure 15. Les macrophages dans les maladies rhumatismales **(Ambarus *et al*., 2012).**

II.2.1.3 Neutrophiles et polyarthrite rhumatoïde :

Les neutrophiles contribuent à la pathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) par la libération de molécules cytotoxiques et immunorégulatrices.

Les neutrophiles des patients atteints de PR ont un phénotype activé : apoptose retardée, capacité accrue à produire des espèces réactives de l'oxygène, expression active des gènes et expression membranaire des récepteurs Fcγ de haute affinité.

Les pièges extracellulaires des neutrophiles pourraient être une source d'auto-antigènes citrullinés (protéines cytoplasmiques hypercitrullinées et histones citrullinées) dans la PR **(Wright *et al*., 2014); (Zhang *et al*., 2020).**

II.2.2 Immunité adaptative :

L'immunité acquise est une réponse immunitaire spécifique contre un antigène. Les cellules présentant l'antigène, les lymphocytes T et les lymphocytes B sont les principaux acteurs cellulaires. Elle joue un rôle central dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (PR) **(Yamada, 2021).**

II.2.2.1 Lymphocyte B :

Dans le contexte de l'inflammation arthritique, les LB présents dans l'infiltrat articulaire sont à l'origine de la synthèse de plusieurs anticorps, comme le FR ou bien les Ac anti-peptides citrullinés (qui sont associés à la PR), suggérant que ces cellules jouent unrôle pivot dans la physiopathologie de la PR. De plus, l'apparition d'auto-anticorps peut précéder de nombreuses années le début des premiers symptômes cliniques de la PR**(Fig.16) (Potter *et al*., 2002; *Sellam et al*., 2011)**.

Des données récentes indiquent des défauts précoces dans les points de contrôles lors de la genèse des LB (probablement au niveau de la moelle osseuse), ce qui entraine l'accumulation des LB auto-réactifs dans la circulation.

Comme la recombinaison des segments V(D)J est un mécanisme aléatoire, il n'est pas étonnant qu'il soit produit des LB ayant une affinité avec le « soi ».Cependant, des mécanismes physiologiques (délétion, anergie et réédition du BCR) permettent de réduire le nombre de LB auto-réactifs circulants **(Corsiero*et al*., 2014).**

Le rôle pathologique des LB est également appuyé par l'efficacité du Rituximab dans la PR, un Ac anti-CD20 qui cible particulièrement les LB. Cette réduction des LB diminue de façon considérable l'inflammation synoviale et les marqueurs pathologiques de la polyarthrite rhumatoïde **(Ohata *et al.*, 2005).**

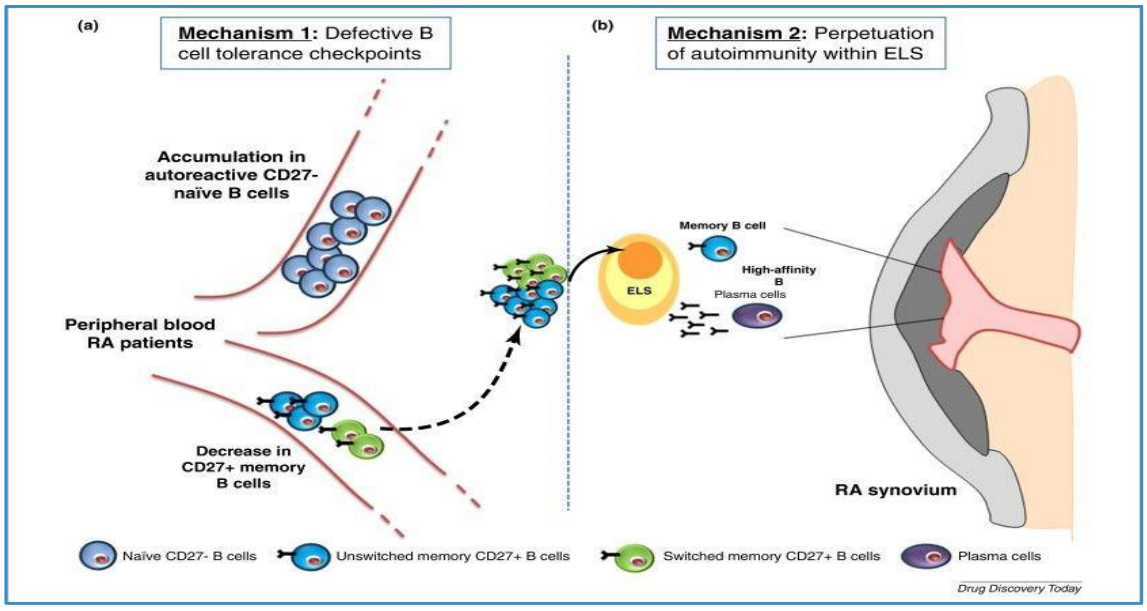


Figure 16. Les lymphocytes B au niveau périphérique et synovial chez les patients atteints de PR **(Corsiero *et al*. 2014)**

II.2.2.2 Lymphocyte T :

Les lymphocytes T autoréactifs sont capables de réagir avec des peptides du soi. Chez les patients atteints de PR, la proportion de ces lymphocytes T autoréactifs serait plus élevée que chez les sujets normaux et serait due à une anomalie de la sélection thymique. Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron γ, d'IL2 ou encore d'IL17. Cette réponse est dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4. Ces lymphocytes T sont recrutés à partir du sang périphérique et s'organisent en agrégats qui ressemblent par leur morphologie à l'architecture folliculaire des ganglions lymphoïdes, avec également la présence de veinules post capillaires (High endothélial veinules). La modulation de la réponse lymphocytaire T repose en grande partie sur une population de lymphocytes T appelée T régulateurs (Treg), dont le phénotype est $CD4^{+}CD25^{++}$. Il existe des lymphocytes Treg naturels et des lymphocytes T induits en réponse à un antigène **(Burgos *et al*., 2010).**

L'action immunomodulatrice des Treg est due à des molécules membranaires comme CTLA4, GITR ou OX40 et à des cytokines parmi lesquelles l'IL-35 semble être caractéristique, à côté du rôle important de l'IL-10 et du TGFβ. La réponse favorable aux anti-TNF s'accompagne d'une augmentation du nombre des Treg. Parmi les hypothèses, le ciblage de Treg, voire leur transfert, pourrait être une piste intéressante dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde **(Cope, 2008).**

II.2.3 Les cellules mésenchymateuses :

Dans les articulations atteintes d'arthrite, des cellules mésenchymateuses sont présentes et pourraient participer au processus pathologique. Il a été montré dans le modèle d'arthrite au collagène une migration précoce des cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse à la synoviale **(Marinova-Mutafchieva *et al*., 2000)**. Cette migration dans le tissu inflammatoire est inhibée par un anticorps anti-TNF. Dans la synoviale rhumatoïde, les cellules mésenchymateuses exprimant des récepteurs pour les CD44 (ou le récepteur pour l'acide hyaluronique)représentent jusqu'à 25 % des cellules synoviales **(Marinova-Mutafchieva *et al*., 2002)**.

Par ailleurs, une équipe a montré l'expression de gènes de morphogenèse comme le gène *wnt* par des précurseurs présents dans le tissu synovial. La surexpression anormale des gènes *wnt* serait à l'origine de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires pouvant expliquer ainsi une inflammation chronique **(Sen *et al*., 2000).**

II.3 Phase de la destruction articulaire :

II.3.1 Érosions osseuses :

La destruction du cartilage et l'érosion osseuse, caractéristiques de la PR, sont dues à une attaque du cartilage par les MMPs «Matrix Metalloproteinase », enzymes protéolytiques caractérisées par leur capacité de dégrader la matrice extracellulaire àPH physiologique, et à un déséquilibre de la balance du remodelage osseux **(Karouzakis *et al*., 2006).**

Dans l'articulation rhumatoïde, sous l'action du TNFα, de l'IL6 et de l'IL17, les synoviocytes sécrètent les MMPs (MMP1 et MMP3) qui détruisent le cartilage. Il est connu que les fibroblastes synoviaux secrètent les MMP-1, 3 et 13 en plus de MMP14 et 15 appartenant à la famille des MMP membranaires appelés les MT-MMP qui activent les MMP-2 et MMP-13. Les fibroblastes synoviaux ont la capacité de produire un autre type d'enzymes de dégradation des matrices extracellulaire, la cathépsine B, K et L, au site d'invasion cellulaire. L'érosion osseuse de la PR est la conséquence d'une activation anormalement entretenue des ostéoclastes. Sous l'action du « macrophage colony stimulating factor » (M-CSF) et de l'activation de RANK, les pro-ostéoclastes dérivés des précurseurs myéloïdes (monocytes/macrophages) se transforment en ostéoclastes.

Le récepteur RANK est activé par sa liaison avec son ligand RANKL soluble ou exprimé sur les synoviocytes, les ostéoblastes et les T activés**(Fig.17) (Pap *et al*., 2000).**

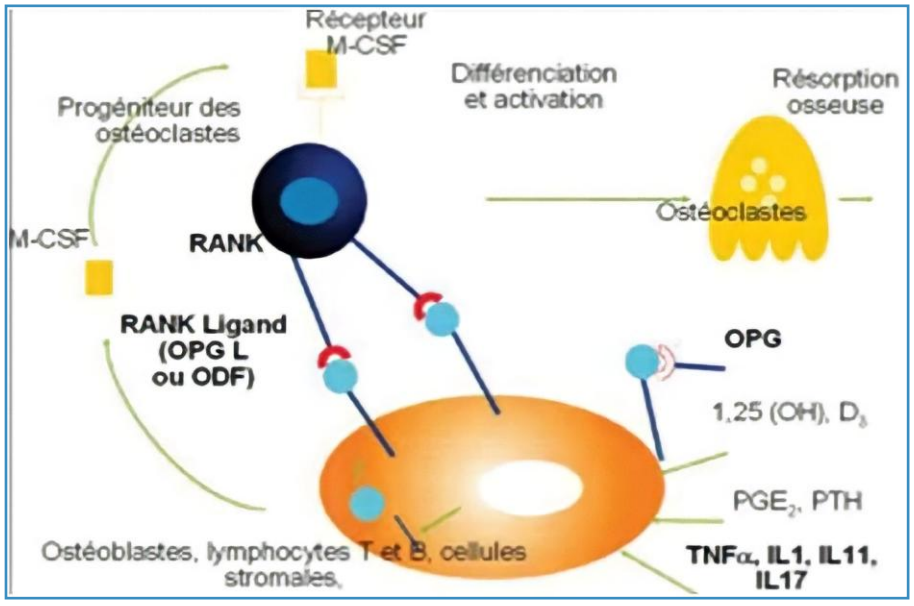


Figure 17. Implication du système RANK-L/RANK dans l'érosion osseuse **(Yasuda *et al*., 1998)**

Chapitre III : Diagnostic et prise en charge thérapeutique de la Polyarthrite rhumatoïde

III.3 Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde :

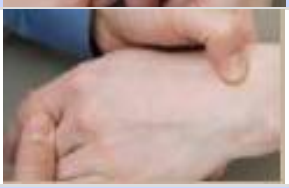
Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR) doit être précoce, car il conditionne l'instauration rapide d'un traitement de fond dans l'idéal dans les 3 à 6 mois après l'apparition des premiers symptômes. Un diagnostic rapide permet une prise en charge précoce stoppant ou ralentissant l'évolution et permettant de prévenir les déformations articulaires **(Visser, 2005)**.

Le diagnostic se fera en 3 étapes :

III.1.1 Identification d'un rhumatisme inflammatoire

Afin de confirmer la présence de polyarthrite, il est essentiel de documenter la présence de synovites. Bien que l'examen articulaire puisse sembler inaccessible pour certains, il existe des astuces qui peuvent être utiles. La simple observation et palpation d'endroits spécifiques permet de mettre en évidence la présence de synovites (Tableau 2) **(Tremblay, 2009).**

Tableau 2. Principales articulations à examiner afin d'identifier la présence de synovites(**Tremblay, 2009**)

	Les articulations métacarpo-phalangiennes sont palpées de part et d'autre du tendon de l'extenseur du doigt. Il ne faut pas ignorer la localisation exacte de la MCP. Elle est située à l'extrémité de la tête métacarpienne. Le gonflement articulaire est facilement perceptible en cas de synovites, la deuxième ainsi que la troisième sont fréquemment atteintes dans la PR
	Au poignet, interligne de l'articulation radio-carpienne est le site où rechercher la synovite. L'interligne articulaire est retrouvé à quelques millimètres en distal du tubercule de lister. En temps normal il est facilement palpable, mais en cas de synovite du poignet, le gonflement empêche de palper distinctement les structures osseuses. Les cas échéants, la palpation du poignet est douloureuse et l'amplitude articulaire est diminuée.
	Le gonflement du coude occasionne un bombement synovial, se manifestant par une perte des dépressions habituellement visualisées au niveau des gouttières para- olécranienne. Un gonflement significatif entraine généralement un flexum du coude. Pour détecter l'épanchement articulaire, l'examinateur appose les doigts contre les gouttières para- olécraniennes, le coude du sujet fléchi. Il étend ensuite progressivement le coude jusqu' à son extension complète. En cas de synovite, l'examinateur perd le contact avec les structures osseuses et perçoit plutôt le bombement synovial en ramenant le coude en extension
	A moins d'être face à un gonflement articulaire massif de l'épaule, il est difficile de visualiser le gonflement articulaire. La présence des synovites est suspectée lorsque la mobilisation passive de l'épaule est douloureuse, associée à une limitation de l'amplitude articulaire.
	Aux genoux, la présence de chaleur est un signe physique important. Les méplats sont comblés, le récessus sous quadricipital est gonflé et les manœuvres de flot ou de glaçon sont positifs.
	La synovite de la cheville occasionne son gonflement diffus, particulièrement localisé au niveau de l'interligne articulaire et au pourtour des malléoles ; à la palpation le médecin note la présence de gonflement et la perte de l'interligne.
	L'interligne articulaire des articulations métatarso- phalangiennes peut être palpé directement. Le médecin peut aussi simplement dépister la présence de synovites en effectuant une compression latérale contre les têtes métatarsiennes ; le cas échéant, cette manœuvre devrait être douloureuse.

III.1.2 Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde

Il s'agit ici d'effectuer un diagnostic différentiel avec de l'arthrose, une spondylarthrite, un lupus, une maladie de Still etc…

Dans la PR, il n'y a jamais d'atteinte du rachis dorsal ou lombaire ni des sacro-iliaques ce qui permet de faire le diagnostic différentiel avec les spondylarthropathies.

Une atteinte des épaules peut faire évoquer à tort une pseudo polyarthrite rhizomélique chez le sujet âgé.

Lorsque le score ACR/EULAR est ≥ 6/10, en présence d'un tableau clinique incluant au moins une synovite et en l'absence d'élément orientant vers le diagnostic d'un autre rhumatisme inflammatoire, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde peut être posé par le rhumatologue **(Tableau 3) (BENFREHA 2018).**

Tableau 3. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR/EULAR de 2010**(EULAR 2010)**

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2–10 grosses articulations	1
1–3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4–10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 × normale) ou ACPA faiblement positif (1 à 3 × normale)	2
FR fortement positif (> 3 × normale) ou ACPA fortement positif (> 3 × normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1
Polyarthrite rhumatoïde si score > 6	

III.1.3 Recherche de facteurs pronostiques :

Devant un diagnostic clinique positif de polyarthrite rhumatoïde le médecin prescrira un bilan biologique et un bilan d'imagerie **(Tableau 4)**

Tableau 4. Facteurs de mauvais pronostic dans l'arthrite rhumatoïde **(HAZELTINE & TREMBLA, 2014)**

FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC DANS La POLYARTHRITE RHUMATOIDE
Atteinte polyarticulaire
Handicap fonctionnel initial
Atteintes extra-articulaires
Présence du facteur rhumatoïde et anti-ccp positif
Vitesse de sédimentation et protéine C réactive élevée
Apparition précoce d'érosions
Facteurs socio- démographiques
Présence du marqueur génétique HLA-DR4

III.1.4 Bilan d'imagerie :

L'exploration radiologique est le complément indispensable de l'examen clinique et biologique d'aide au diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) et pour en faire le suivi. Les techniques d'imagerie nouvelles telles que l'IRM et l'échographie pour la détection des synovites et des érosions ont une meilleure sensibilité que l'examen clinique ou la radiographie conventionnelle d'autant que les radiographies standards sont souvent normales dans les formes débutantes. Compte tenu des difficultés d'accès, l'IRM n'est pas recommandée en première intention. L'échographie peu onéreuse et plus pratique que l'IRM, demeure un outil facile d'utilisation, reproductible, utile au diagnostic et à la surveillance de cette maladie **(Bencharif *et al*.,2014).**

III.1.4.1 Radiographie standard

Les radiographies standards font généralement partie du bilan initial et sont réalisées en complément de l'examen clinique et biologique. Les signes élémentaires caractéristiques à rechercher **(Fig.18)** :

- Des érosions périarticulaires au niveau des zones de réflexion de la synoviale
- Des géodes intra osseuses juxta-articulaires
- Un pincement articulaire, secondaire à la destruction cartilagineuse **(Littlejohn & Monrad, 2018).**



Figure 18. Radiographie standard du poignet (face) : déminéralisation en bande, érosion (E), pincement (P *)***(Bencharif*et al*.,2014).**

III.1.4.2 Echographie ostéoarticulaire :

L'échographie ostéoarticulaire en mode B couplée au mode Doppler puissance est une technique très performante, elle est plus sensible que l'examen clinique pour détecter les synovites et les ténosynovites et plus sensible que la radiographie conventionnelle pour détecter les érosions **(Szkudlarek *et al*., 2006).**

III.1.4.3 Imagerie par résonnance magnétique :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un excellent moyen d'exploration dans la PR ; les trois signes recherchés qui sont la synovite, l'œdème intra-osseux et les érosions peuvent être quantifiés par le score « RAMRIS » basé respectivement sur les séquences en T1, en T2 fat sat et en T1 fat sat après injection de gadolinium dans deux plans (coronal et axial) **(fig.19).** L'IRM prédit d'une future progression structurale. En effet, L'œdème intra-osseux est un signe précurseur réversible de l'apparition d'une érosion **(Visser, 2005).**

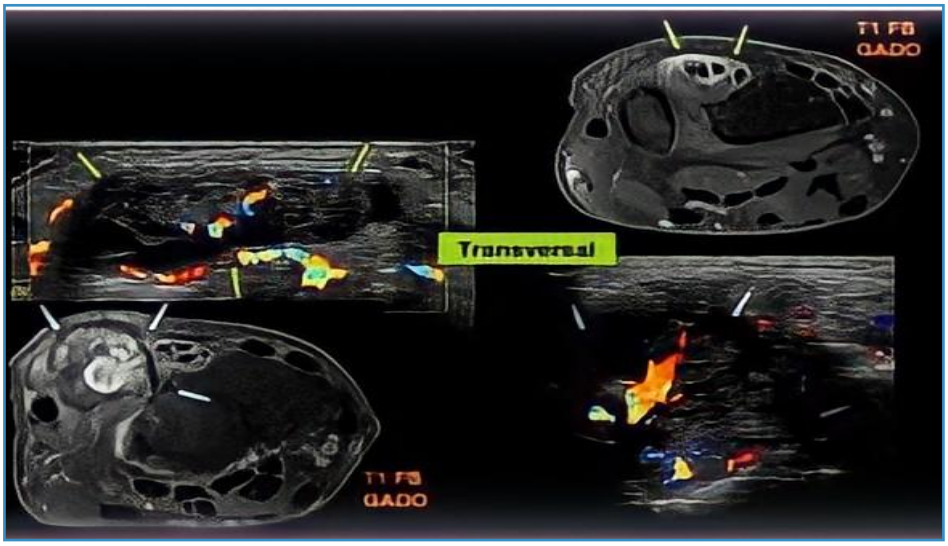


Figure 19.IRM dédiée: Confirmation d'un pannus synovial **(Bencharif *et al*., 2014).**

III.1.5 Bilan biologique :

Le bilan biologique s'attachera à rechercher un syndrome inflammatoire avec le dosage de la protéine C réactive CRP et la vitesse de sédimentation VS, et surtout des facteurs plus spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : facteur rhumatoïde (FR) IgM, Ac anti-peptides citrullinés Anti-CCP **(Heidari, 2011)**.

III.1.5.1 Les marqueurs inflammatoires

Le dosage de la protéine réactive C (CRP) de la Vitesse de Sédimentation (VS) et la formule de numération sanguine (FNS) ont pour but de confirmer la présence d'un syndrome inflammatoire sans préciser l'étiologie de celui-ci, surtout au début de son évolution, en raison du caractère inconstant des signes biologiques, et du retard d'apparition des érosions articulaires radiologiques.
La VS sera augmentée et supérieure à 20mm à la 1ère heure, et la CRP dépassera les 10 mg/L. D'un point de vue FNS, le bilan peut révéler une thrombocytose inflammatoire, une anémie, et une leuco-granulopénie **(Littlejohn&Monrad, 2018).**

III.1.5.2 Examens sérologiques :

A. Facteurs rhumatoïdes :

Le facteur rhumatoïde (FR) est un auto-anticorps dirigé contre la région Fc des IgG humaines. Des dépôts de FR liés aux IgG se produisent dans divers tissus, tels que la synovie ou les articulations.

Ils interfèrent avec la fonction normale de l'articulation et favorisent l'inflammation locale, entraînant des lésions tissulaires et parfois des lésions des vaisseaux sanguins dans la zone affectée **(Goldbach-Mansky *et al*., 2000).**

Le test FR est utilisé comme marqueur diagnostique de la polyarthrite rhumatoïde, car sa présence est associée à un risque accru de développer une PR chez les personnes présentant des symptômes arthritiques légers. Des niveaux plus élevés sont également détectés dans les formes plus graves de la maladie, ce qui constitue un facteur de pronostic sévère pour les patients **(Nell, 2005).**

B. Anti Peptides Cycliques Citrullinés :

Ces auto-anticorps ont reçu successivement plusieurs appellations : anti-périnucléaires (1964), anti-kératine (1979), anti-stratum corneum, anti-filaggrine (1993), anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) (2000). Ces anticorps ont comme cible commune des épitopes citrullinés générés par la modification post-traductionnelle de différentes protéines, fréquente au cours de l'inflammation. Cette modification est nommée déimination ou citrullination et se fait grâce à une enzyme, la peptidyl arginine déiminase au sein de la membrane synovial **(Musset & Ghillani-Dalbin, 2013)**.

La détermination des Anti-CCP peut avoir une signification pronostique importante, car la production d'Anti-CCP peut précéder de plusieurs années l'apparition des symptômes cliniques de la PR.Les personnes séropositives pour l'Anti-CCP souffrant d'une arthrite précoce et indifférenciée ont un risque plus élevé de développer ultérieurement une PR. Chez les patients atteints de PR, la présence de l'Anti-CCP est associée à une évolution progressive et destructrice de la maladie **(Nakken *et al*., 2017)**.

C. Les AAN :

Les anticorps anti-nucléaires (AAN), sont des auto-anticorps dirigés contre des déterminants antigéniques du noyau mais aussi du cytoplasme des cellules de l'organisme.

Les AAN sont principalement recherchés au cours de maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. Ils sont positifs dans 40 à 50 % des cas de PR **(Musset & Ghillani-Dalbin, 2013)**.

D. Anticorps anti-collagène

Les anticorps anti-collagène ont été décrits pour la première fois par Steffen en 1970. Les études ultérieures se sont principalement concentrées sur les anticorps contre le collagène de type II. Leur fréquence estimée dans la PR est assez faible et varie fortement, de 3 à 27 %.

Ces types d'anticorps ont à la fois une faible sensibilité et une faible spécificité pour la PR, ce qui limite leur utilité pour le diagnostic de la PR **(Nakken *et al*., 2017)**.

E. Anti-CarP :

La présence d'anticorps contre les protéines carbamylées (Anti-CarP) chez les patients atteints d'arthralgie permet de prédire le développement de la PR indépendamment des anticorps anti-CCP2. De plus, la présence d'anticorps anti-CarP dans la PR indique une évolution sévère de la maladie et une progression radiologique rapide **(Littlejohn & Monrad, 2018).**

III.2 L'évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde :

Sur le plan clinique une évaluation sera faite par le praticien toutes les 4 à 8 semaines au début puis tous les 3 mois **(Dudler *et al.*, 2005).**

III.2.1 Douleurs et inflammation

La consultation évaluera la douleur : elle prendra en compte l'échelle visuelle analogique EVA douleur côté de 0 à 10, ainsi que le nombre de réveils nocturnes non positionnels.

Les réveils nocturnes dus au changement de position évoquant plutôt une douleur mécanique et non inflammatoire ne seront pas pris en compte.

Cette consultation évaluera également l'inflammation (nombre de synovites, durée de dérouillage matinal), les mobilités articulaires, la tolérance des traitements.

La réglette EVA est composée d'une face patiente avec un curseur qu'il placera en fonction de l'intensité de sa douleur : ce curseur correspondra à un score de 0 à 10 sur la face de mesure du clinicien **(Bouaddi, 2012).**

III.2.2 Les différents scores d'activité :

III.2.2.1 DAS28 :

Le DAS28 (Disease activity score 28) comporte le nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations (NAG28), le nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations (NAD28), la vitesse de sédimentation (vs) et la santé globale (EVA de 0 à 100). Le DAS28 est calculé par la formule suivante :

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(NAD28)} + 0.28 \times \sqrt{(NAG28)} + 0.70 \times \ln(VS) + 0{,}014 \times (\text{EVA santé globale}).$$

En considérant le DAS28, une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si DAS28 > 5,1
- Activité modérée si DAS28 entre [3,2–5,1],
- Faible activité si$DAS28 \leq 3{,}2$
- Rémission si DAS28 < 2.6.

Il existe également une version du DAS28 à 3 variables sans lasanté globale.Il a été ensuitedéveloppé une version utilisant la CRP. LeDAS28 CRP est calculé par la formule suivante :

$$DAS28\ CRP = 0{,}56 \times \sqrt{(NAD28)} + 0{,}28 \times \sqrt{(NAG28)} + 0{,}36 \times \ln(CRP + 1) + 0{,}014 \times (EVA\text{santé globale}) + 0{,}96$$

(Gaujoux-Viala, 2017)

III.2.2.2 SDAI:

Le Simplifed Disease Activity Index (SDAI), récemment développé et validé, est la somme algébrique de cinq paramètres :

- Nombre d'articulations gonflées (28 articulations étudiées),
- Nombre d'articulations douloureuses (28 articulations étudiées),
- Activité de la maladie jugée par le patient et le praticien (échelle visuelle analogique de 0 à 10),
- C-réactive protéine (mg/dl).

En considérant le SDAI, une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si SDAI >26 ;
- Activité modérée si SDAI >11 et ≤26 ;
- Activité faible si SDAI ≤11 ;
- Rémission si SDAI ≤3,3 **(Aletaha *et al*., 2005)**.

III.2.2.3 CADI :

Le Clinical Disease Activity Index (CDAI) comporte les mêmes mesures que le SDAI sauf la CRP, il s'agit donc d'un critère d'activité basé purement sur des données cliniques.

En considérant le CDAI, une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si CDAI >22 ;
- Activité modérée si CDAI >10 et ≤22 ;
- Activité faible si CDAI ≤10 ;
- Rémission si CDAI ≤2,8 **(Bouaddi, 2012)**.

III.2.2.4 Indice HAQ :

La mesure de l'impotence fonctionnelle était longtemps calculée par l'Indice fonctionnelle de Lee beaucoup plus fréquemment par le HAQ :

Le HAQ est rempli par le patient. Il explore 8 items (**Tableau 5)**. Le score obtenu est compris entre 0 et 3. Le HAQ est lent à réaliser. Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe

de patient dans les essais cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique **(Dudler *et al.*, 2005).**

Tableau 5. Réalisation pratique du HAQ **(Dudler *et al.*, 2005).**

Etes-vous capable de :
Habillement, soins corporels
> vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?
> vous laver les cheveux ?
Se lever
> vous lever d'une chaise ?
> vous mettre au lit et vous lever du lit ?
Les repas
> couper votre viande ?
> porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?
> ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?
La marche
> marcher en terrain plat à l'extérieur ?
> monter 5 marches ?
Hygiène
> vous laver et vous sécher entièrement ?
> prendre un bain ?
> vous asseoir et vous relever des toilettes ?
Attrapé
> prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?
> vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?
Préhension
> ouvrir une porte de voiture ?
> dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?
> ouvrir et fermer un robinet ?
Autres activité
> faire vos courses ?
> monter et descendre de voiture ?
> faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?

III.3 La prise en charge thérapeutique de la PR:

L'instauration d'un traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) doit débuter dès le diagnostic de la pathologie. L'explication du traitement médicamenteux doit être complète que possible et insister sur le rapport bénéfice/risque du traitement et l'observance nécessaire par le patient. Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), cette phase d'information doit aborder :

- l'explication de la maladie ;
- les différentes modalités évolutives possibles ;

• les progrès réalisés avec les stratégies thérapeutiques actuelles ;

• l'efficacité et la tolérance des traitements ;

• l'importance de l'observance du traitement prescrit ;

• la nécessité de réaliser régulièrement les examens cliniques, biologiques et d'imagerie de contrôle **(Michiels & Pillon, 2013).**

Le traitement médicamenteux comporte des thérapeutiques à visée symptomatique contre la douleur et l'inflammation (antalgiques, AINS, corticoïdes) et des traitements dits de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie et qui se divisent en deux groupes : les traitements de fond conventionnels ou classiques et les biothérapies **(Zakariya *et al.*, 2019)**.

III.3.1 Les traitements symptomatiques :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) visent uniquement à soulager la douleur et réduire l'inflammation ; leur utilisation est recommandée en association avec un traitement de fond. Ils sont généralement administrés par voie orale à une posologie efficace, en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment la toxicité digestive, cardiovasculaire et rénale, ce qui justifie une surveillance étroite sur le plan clinique et biologique (mesure de la tension artérielle, contrôle de la fonction rénale…). Il faut par ailleurs faire attention aux allergies assez fréquentes dues à l'aspirine et aux AINS. Une corticothérapie peut être utilisée quand ces AINS ne s'avèrent pas assez efficaces pour soulager le patient. En pratique :

- La prédisons est utilisée en première intention ;
- La dose est faible de l'ordre de 5 et 10 mg par jour ;
- Le sevrage doit être planifié dès le départ ; le plus souvent en diminuant progressivement la posologie afin d'éviter tout risque de corticodépendance.
- le recours à la voie intraveineuse (bolus) ne se conçoit qu'en milieu hospitalier dans des situations particulières (poussée articulaire majeure, manifestations viscérales) **(Zakariya *et al.*, 2019).**

De nombreuses études ont montré un sur-risque d'infections sévères lié aux corticoïdes même en cas de dose faible de prednisone, d'autres études récentes ont également montré une augmentation de la mortalité associée à l'utilisation des corticoïdes pour des doses > 5 mg/j. Pour cela, les corticoïdes en monothérapie ne sont pas recommandés et ne doivent être utilisés que dans des cas exceptionnels, lorsque tous les autres traitements de fond sont contre-indiqués. Comme toute corticothérapie au long cours, des mesures hygiéno-diététiques doivent y être associées permettant de limiter les risques cardio-vasculaires, métaboliques et osseux. Elle nécessite une

surveillance du patient par la recherche de protéines dans les urines, un régime sans sel, ainsi que la recherche d'une fragilisation osseuse par ostéodensitométrie. Cette dernière peut être prévenue par une supplémentation en vitamine D et calcium ou traitée par l'administration de bisphosphonates **(Dixon *et al*., 2012).**

III.3.2 Les traitements de fonds conventionnels ou classiques :

Le choix du traitement de fond doit tenir compte des spécificités du patient qui peuvent générer certaines contre-indications. La molécule de référence est le méthotrexate. Les molécules utilisées nécessitent de prendre des précautions d'emploi et génèrent des effets indésirables importants. Ces traitements sont donc soumis à une surveillance régulière **(Michiels & Pillon, 2013).**

III.3.2.1 Méthotrexate :

Le méthotrexate a été développé comme antagoniste du métabolisme de l'acide folique. Cependant, l'un des mécanismes d'action principaux dans la PR implique probablement un effet inhibiteur de la libération d'adénosine, qui aurait ensuite un effet anti-inflammatoire en se liant aux récepteurs A2R et A3R **(Cutolo, 2001).**

III.3.2.2 Léflunomide :

Le léflunomide est un inhibiteur sélectif de la synthèse des pyrimidines, qui prévient l'expansion des lymphocytes, la pyrimidine étant utilisée par ceux-ci en quantité importante lors de leur prolifération. D'autres mécanismes anti-inflammatoires sont également postulés **(Breedveld, 2000).**

III.3.2.3 Sulfasalazine

La sulfasalazine est un sulfonamide dont le mécanisme d'action anti-inflammatoire dans la PR n'est pas clair , mais implique possiblement aussi l'adénosine et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-kB)**(Wahl *et al*., 1998).**

III.3.2.4 Agents antipaludiques

Les agents antipaludiques chloroquine et hydroxychloroquine n'ont démontré qu'une efficacité modeste dans la PR. En raison de leur bon profil de sécurité, ils peuvent être appropriés pour certains patients, mais leur rôle principal dans la PR est en association avec le méthotrexate ou la sulfasalazine, ou les deux. Ils ont un rôle plus prééminent dans le traitement des maladies rhumatismales systémiques **(Van Vollenhoven, 2009).**

III.3.3 Les traitements biologiques :

D'apparition plus récente, les biothérapies ont comme principal but de cibler très précisément les composantes immunologiques présentes dans la PR, à savoir les cytokines (TNFα, l'interleukine (IL)-1, l'IL-6), ainsi que la coopération lymphocytaire B et T.

Leur introduction dans la thérapeutique s'effectue généralement lors d'un échappement thérapeutique aux traitements de fond habituels, c'est-à-dire lorsque la PR demeure sous forme active. Elles sont alors associées au traitement de fond afin d'avoir un effet synergique **(Michiels & Pillon, 2013)**

III.3.3.1 Anti-TNFα :

Le TNF alpha occupe une place importante dans le processus inflammatoire et l'immunité innée en se fixant sur l'un de ses récepteurs TNF R1, et le TNF R2 **(Testas *et al*., 2014)**.

Le TNF apparaît comme une cible de premier choix en termes d'immunothérapie. Trois molécules sont actuellement utilisées, soit comme inhibiteur direct, soit sous forme de récepteur soluble inhibant son action (étanercept, adalimumab, infliximab) **(Fig.20) (Cohen *et al*., 2005).**

III.3.3.2 L'Anakinra :

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 (IL-1 ra) : il entrave l'action de cette cytokine dans le processus inflammatoire et la destruction articulaire au cours de la PR **(Fig.20).**

L'anakinra est actuellement indiqué dans la PR active et réfractaire de l'adulte, après échec à au moins un traitement de fond. Compte tenu de son efficacité modérée par rapport aux anti-TNFα et d'un profil de tolérance satisfaisant, il peut être initié chez les patients « fragiles » ayant une contre-indication relative aux anti-TNFα (en particulier infectieuse) **(Carmona *et al*., 2005)**.

III.3.3.3 Le Tocilizumab (anti-IL6)

L'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire, dont le rôle dans la pathogénie de la PR est prouvé avec un tropisme systémique et articulaire. La première molécule développée est le Tocilizumab qui neutralise l'effet de l'IL6 en bloquant son récepteur membranaire**(Fig.20)**. Son efficacité a été prouvée dans plusieurs études **(Testas *et al*., 2014)**.

III.3.3.4 L'Abatacept

L'Abatacept est une protéine de fusion comportant le CTLA4 qui va inhiber l'interaction de CD28 (récepteur présent sur les lymphocytes T) et le complexe CD80/CD86 (présent sur les cellules présentatrices d'antigène) entravant ainsi la transduction des signaux stimulateurs**(Fig.20)**. Il est indiqué en cas d'échec au méthotrexate ou un autre traitement et aussi après inefficacité d'un anti TNF**(Abrams *et al*., 1999).**

III.3.3.5 Le Rituximab

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui induit l'apoptose des lymphocytes B, en se fixant sur son récepteur membranaire CD20 **(Fig.20)**. Il est réservé aux échecs et/ou intolérance à un anti TNF ou un autre traitement biologique, et dans certaines situations (lymphome ou maladie démyélinisante) après échec au méthotrexate **(Gaujoux-Viala *et al*., 2010).**

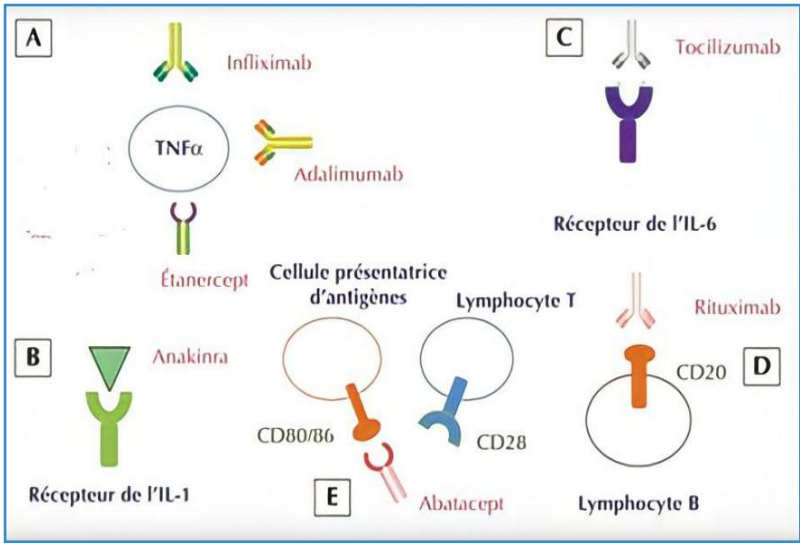


Figure 20. Schéma résumant les différentes biothérapies disponibles actuellement contre la PR**(Testas *et al*., 2014).**

III.3.4 Les traitements de demain :

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique ciblant les voies de signalisation intracellulaires. Les principales voies de signalisation intracellulaire impliquées dans l'inflammation sont les mitogen-activated protein (MAP) kinases, les phosphoïnositide 3(PI3) kinases, les janus kinase (JAK) kinases, le facteur de transcription nuclear factor κB (NFκB) et bien d'autres encore**(Combe, 2006)**.

Et puis il y'a d'autres molécules dont on parle ces dernières années comme : l'anticorps anti cytokine à 2 têtes qui bloque à la fois l'IL-17 et le TNF alpha, Anti- IL12, Anti- IL 23/17 (dans le rhumatisme psoriasique), Anti GM CSF, Autres anti IL6, etc. Qui font partie des molécules d'avenir qui auront peut-être un intérêt dans le traitement de la PR **(Schwartz *et al*., 2018)**.

III.3.5 La réadaptation fonctionnelle :

Après le bilan, les traitements non médicamenteux de la PR sont très divers, comprenant les traitements physiques, les interventions éducatives et psychologiques, mais aussi des thérapeutiques plus rarement utilisées comme l'acupuncture. Une surveillance régulière des orthèses, une éducation prophylactique et une ergothérapie adaptée à la vie quotidienne doivent être proposées **(Kharrat *et al*., 2013).**

III.3.6 Education thérapeutique du patient

Ces programmes contribuent au développement de compétences qui permettent au patient de connaitre et de comprendre la maladie, d'acquérir les gestes respectant les règles de protection articulaire, de mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (équilibre diététique, programme d'activité physique, etc.), etde prévenir des complications évitables **(Kharrat *et al*., 2013)**

Partie Pratique

Objectifs

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie systémique inflammatoire et auto-immune, et se caractérise par des symptômes symétriques et une inflammation chronique multiple autour des articulations périphériques, conduisant éventuellement à une érosion osseuse récurrente soutenue.

Il existe une variation de la fréquence, de l'évolution clinique et des caractéristiques immunologiques de la maladie selon la localisation articulaire **(Combe, 2004).**

Il a été démontré que la PR est étroitement liée à des facteurs génétiques, et il existe de plus en plus de preuves que certains gènes pourraient rendre les individus plus ou moins sensibles à la PR **(de Vries, 2011)**.

La susceptibilité génétique peut contribuer aux phénotypes cliniques et biologiques des patients atteints de PR **(Song *et al*., 2012)**.

Les variants génétiques du gène de l'IL-37 (En particulier, le SNP rs3811047 (c.124A > G) au codon 42) pourraient moduler la susceptibilité et les résultats de divers troubles humains tels que la maladie de behçet, l'athérosclérose, les thyroïdites auto-immunes, la protection contre l'infection par Mycobacterium, les maladies coronariennes et la polyarthrite rhumatoïde**(Lin *et a*l., 2018).**

Les polymorphismes de VDR ont été démontrés associés à plusieurs maladies auto-immunes **(AL HAJ MAHMOUD, 2018)**.Le nouveau SNP découvert dans l'étude de **El-Shorbagy *et al* (2017)** démontre le remplacement du deuxième nucléotide G→T au sein du site de restriction ApaI GG^GCCC, , au lieu du remplacement du cinquième nucléotide C en A, comme cela a été rapporté (rs7975232) dans d'autres séries d'études **(Guo *et al*., 2015).**

Le travail de recherche que nous avons mené a été conduit en deux parties : La Première épidémiologique consistait à l'études des caractéristiques cliniques des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans la région de l'Ouest algérien (Sidi Bel Abbés en particulier). L'analyse de ces données devait, également, permettre de définir les facteurs de risques associés à cette pathologie ; l'impact de plusieurs facteurs environnementaux et biologiques sur la progression et la gravité de la maladie ainsi que les réponses aux traitements. La deuxième partie visait à examiner la corrélation entre les SNPs rs3811047 d'Interleukine 37 (IL1 Famille 7), ApaI : (rs7975232) du VDR et la susceptibilité, l'activité et la progression de la PR.

Chapitre I : Matériel et Méthodes

I.1 Description de l'étude I :

Cette étude hospitalière a été menée au niveau du service de médecine interne du CHU sidi bel Abbés de janvier 2015 à avril 2019.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective à partir des dossiers de 300 patients atteints de PR diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1987.

Les variables suivantes ont été considérées comme des facteurs : âge au début de la maladie, sexe, durée de la maladie, troubles articulaires, DAS28 (Disease activity score 28), comorbidités, évaluation biologique, traitements et le statut tabagique (au début du diagnostic).

Une étude comparative entre les patients fumeurs et non-fumeurs atteints de PR a été réalisée.

En ce qui concerne l'analyse statistique, les résultats ont été présentés sous forme de fréquences avec pourcentage et moyenne avec écart-type. Pour la comparaison, les variables continues ont été testées à l'aide du test-t de l'échantillon indépendant et le test du chi-deux de Pearson ($\chi 2$) a été utilisé pour les variables catégoriques. Le niveau de signification était à $p<5\%$. Toutes les données ont été traitées et analysées à l'aide de SPSS 22.0.

I.2 Description de l'étude II :

Nous avons réalisé une étude transversale sur 281 patients atteints de PR âgés de 18 ans ou plus, diagnostiqués entre 2016 et 2019 (3 ans) au niveau des services de médecine interne et rééducation fonctionnelle et réadaptation du CHU AEK de la wilaya de Sidi Bel Abbes.

Les patients ont été diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1987. Le comité d'éthique local de l'hôpital universitaire a approuvé notre étude.

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux, les variables étudiées étaient : les caractéristiques démographiques telles que le sexe et l'âge, ainsi que les caractéristiques cliniques telles que la durée de la maladie, le score d'activité 28 (DAS28) (de 0 à 10), les atteintes articulaires, les données biologiques et la prise en charge thérapeutique.

Nos résultats ont été présentés sous forme de fréquences et de pourcentages pour les variables catégorielles à l'aide du test du chi carré de Pearson ($\chi 2$) et sous forme de moyennes et d'écarts types pour les variables continues à l'aide du test-t de l'échantillon indépendant.

Une régression logistique a été utilisée pour estimer les effets indépendants de certaines caractéristiques de la PR sur la présence d'anti-ccp.

Toutes les données ont été traitées et analysées via SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation ; Chicago, IL). Le niveau de signification était <5%.

I.3 Description de l'étude III :

Cette étude transversale a été réalisée au niveau du service de médecine interne en partenariat avec le service de rééducation fonctionnelle du CHU AEK Hasseni de la wilaya de Sidi-bel-Abbès sur 306 patients atteints de PR diagnostiqués selon les critères de l'ACR 1987 à partir des dossiers médicaux.

Une étude comparative a été réalisée entre les 2 groupes du sexe, l'âge de début et caractéristiques cliniques, prise en charge médicale et comorbidités des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde.

Nos résultats ont été présentés sous forme de fréquences et de pourcentages d'âge pour les variables catégorielles à l'aide du test du chi-deux de Pearson ($\chi 2$) et de moyennes et d'écarts types pour les variables continues à l'aide du test-t de l'échantillon indépendant.

Les ratios d'anticorps anti-CCP et de facteur rhumatoïde (FR) ont été comparés en fonction de l'âge au moment de l'apparition des symptômes à l'aide du test de corrélation.

Toutes les données ont été traitées et analysées via le logiciel SPSS 22.0. Le niveau de signification a été fixé à < 5 %.

I.4 Description de l'étude expérimentale (La recherche des SNPs) :

I.4.1 Population étudiée :

Cette étude a été réalisée en collaboration entre le département de biologie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université Djillali Liabes de Sidi Bel-Abbes, Service de médecine interne du C.H-U de Sidi Bel-Abbes, le laboratoire GLS (Gène Life Sciences) de Sidi Bel-Abbes, et laboratoire d'analyse médicale « Dr Harmel » de Sidi Bel-Abbes. L'étude cas-témoins a été évaluée dans la période entre Octobre 2021 et Décembre 2022. L'étude a été menée pour tester la corrélation entre la présence des SNPs et la susceptibilité, la progression de la PR chez une population (de la région de Sidi Bel Abbes) atteinte de la polyarthrite rhumatoïde.

Le premier groupe était constitué de sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée selon les critères de l'ACR 1987 (n=20). Ces patients ont été recrutés au niveau du service de médecine interne du CHU Sidi Bel Abbès.

Le deuxième groupe était constitué d'une cohorte de sujets témoins sains volontaire (n=30).

Les patients admissibles et les témoins sains ont été interrogés selon une fiche conçue pour cette étude sous forme d'un questionnaire (Annexe 1).

Les données concernant l'âge du début de l'atteinte par la PR, le sexe , la forme de la PR , le DAS28, les atteintes radiologiques, les comorbidités et les traitements, ont été recueillies après consultation des rapports médicaux des patients.

Tous les sujets malades de l'étude ont subi un examen de base biologique dont : numération de formule sanguine (NFS), Protéine C-réactive (CRP), Vitesse de sédimentation (VS), Facteur Rhumatoïde (FR), et Anti-CCP.

I.4.2 Critères d'inclusion :

Les patients atteints de PR et répondant aux critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR)1987.

I.4.3 Critères d'exclusion :

La présence d'antécédents personnels des pathologies rhumatismales, inflammatoires et auto-immunes dans le groupe des témoins et des cas a été vérifiée.

I.4.4 Extraction d'ADN génomique :

Trois ml de sang total veineux ont été prélevés chez tous les participants sur des tubes anticoagulants à 2% d'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA).

L'acide désoxyribonucléique (ADN) a été extrait à l'aide d'un kit commercial à mini-colonne tournante (GF-1 Blood DNA Extraction Kit 100 perps) (Voir l'annexe 2)

Le kit d'extraction d'ADN sanguin GF-1-BD-100® est conçu pour une purification rapide et efficace de l'ADN génomique à partir de 400 µl de sang total. Ce qui le rend prêt à être utilisé dans de nombreuses applications de routine en biologie moléculaire telles que la digestion par les enzymes de restriction, la PCR…

La purification est basée sur l'utilisation d'agents dénaturants pour assurer la lyse des cellules, la dénaturation des protéines et la libération ultérieure de l'ADN génomique. Les tampons spéciaux fournis dans le kit sont optimisés pour favoriser la fixation de l'ADN sur une membrane filtrante en verre spécialement traitée pour une récupération efficace d'ADN génomique très pure **(Fig.21)**.

I.4.4.1 La lyse :

Avant de commencer la lyse :

Si une précipitation se forme dans le Tampon de la lyse BB, incuber à 55°C - 65°C en mélangeant de temps en temps jusqu'à ce que le précipité soit complètement dissous

1. Ajouter 200 µl du sang total dans un eppendorf stérile,
2. Mélangez soigneusement par vortex pulsé,
3. Ajouter 20µl de la Proteinase K et mélanger immédiatement, s'assurer que le tampon de la lyse BB est mélangé de façon homogène avec l'échantillon de sang avant d'ajouter la protéinase K,
4. Bien mélanger par agitation au vortex par impulsions jusqu'à ce qu'un mélange homogène soit obtenu,
5. Incuber dans un bain à sec à 65 C ° pendant 10 minutes.

I.4.4.2 La fixation :

1. Ajouter 200µl d'éthanol absolu (99%) au lysat,
2. Mélangez immédiatement et soigneusement pour obtenir une solution homogène, pour éviter toute précipitation inégale des acides nucléiques due à des concentrations locales élevées d'éthanol,
3. Transférer l'échantillon dans une colonne stérile,
4. Centrifuger à 50000g pendant 1 min,
5. Vider le tube collecteur de déchets.

I.4.4.3 Lavage :

1. Ajouter 500 µl de tampon de lavage 1 (Wash Buffer 1),
2. Centrifuger à 50000g pendant 1 min,
3. Vider le tube collecteur de déchets,
4. Ajouter 500 µl de tampon de lavage 2 (Wash Buffer 2),
5. Centrifuger à 50000g pendant 1 min,
6. Vider le tube collecteur de déchets,
7. De nouveau, ajouter 500 µl du tampon de lavage 2 (Wash Buffer 2),
8. Centrifuger à la vitesse maximale pendant 3 min (afin d'éliminer l'éthanol).

I.4.4.4 L'élution :

1. Placer la colonne dans un eppendorf stérile,
2. Ajouter 100 µl du tampon d'élution,
3. Incuber pendant 1 min à une température ambiante,
4. Centrifuger à 5000 g pendant 1 min,
5. L'ADN est récupéré dans l'eppendorf **(Fig.22),**
6. Enfin, l'ADN a été quantifié, aliquoté et conservé à-20°C jusqu'à utilisation.

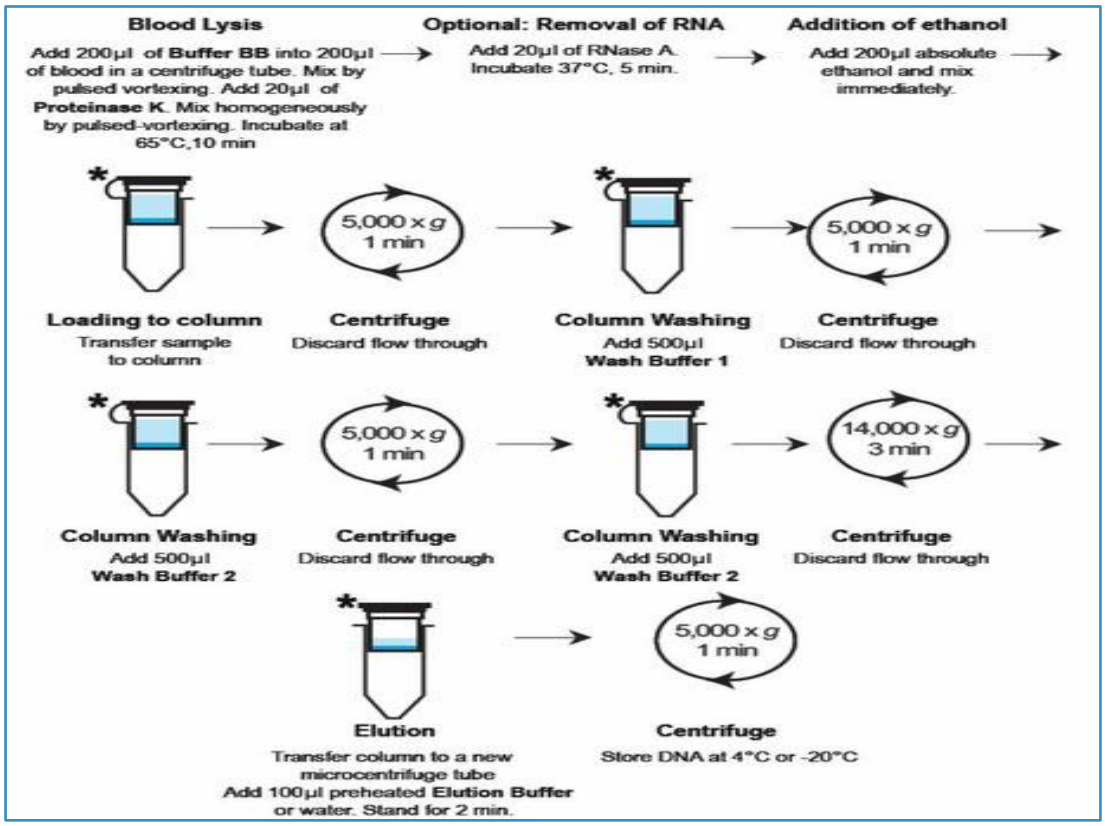


Figure 21. Protocole simplifié du Kit GF-1-BD-100® selon le manuel **(Annexe 2)**

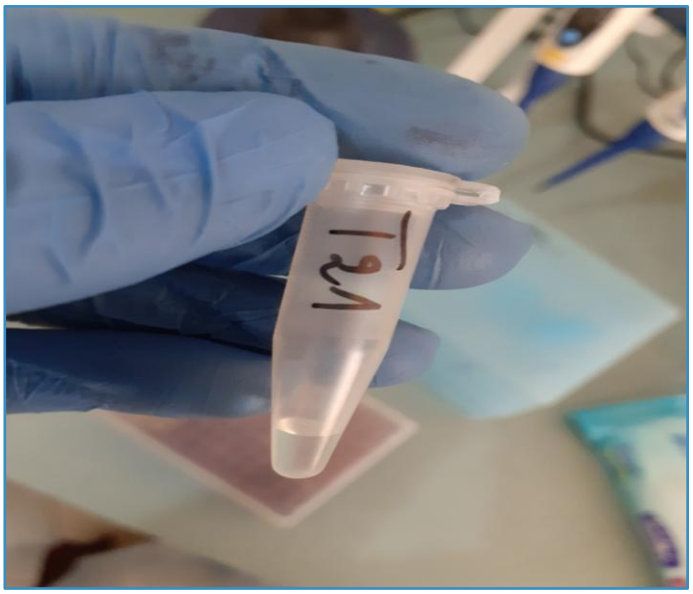


Figure 22. L'ADN isolé.

I.4.5 PCR-RFLP :

Après extraction de l'ADN, l'utilisation de la PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'amplifier les séquences d'intérêts rs3811047 (A/G) et rs7975232 (G/T) puis de réalisé la technique du polymorphisme des longueurs de fragments de restriction ou RFLP sur les produits de la PCR. Une fois digérés par les endonucléases de restriction, ces produits de PCR sont ensuite soumis à une migration sur un gel d'agarose à 2 % **(Fig.23 et 24)**. Les polymorphismes de la position et du nombre de bande sont visualisés par une réaction colorée avec le **ROTI®GelStain Red.**

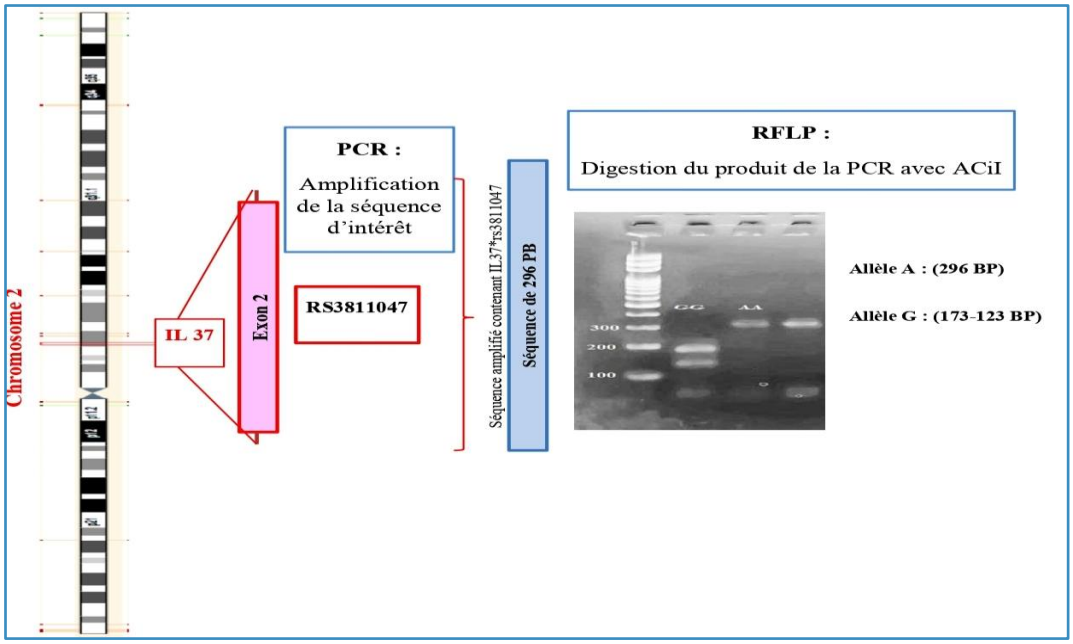


Figure 23 : Illustration du profile RFLP pour le variant RS3811047 d'IL37

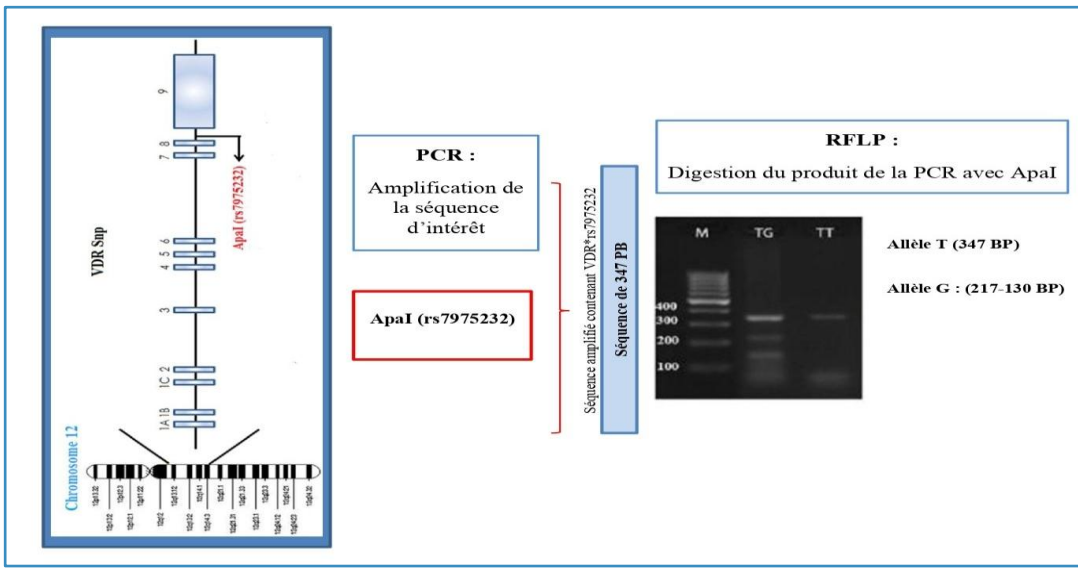


Figure 24 : Illustration du profile RFLP pour le variant RS7975232duVDR

I.4.6 La technique d'amplification de l'ADN par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) :

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une technique d'amplification enzymatique de séquences d'acides nucléiques par un procédé d'extension d'amorce. Elle consiste à utiliser deux amorces oligonucléotidiques de synthèse de 20 à 25 nucléotides complémentaires des extrémités 3' des deux brins d'ADN encadrant la séquence à amplifier. Une de ces amorces est une copie du brin codant et l'autre, une copie du brin non codant. Sous l'action d'une enzyme (l'ADN polymérase), chaque amorce est allongée dans le sens 5'* 3' d'une séquence exactement complémentaire du brin recopié. La répétition des cycles aboutit à une amplification exponentielle de la séquence cible considérée. L'amplification donne une seule bande de taille attendue pour chaque amplicon **(Gibbs, 1990).**

les SNP étudiés ont été amplifiés par PCR en utilisant des amorces précédemment décrits et listées dans le tableau 6 **(El-Shorbagy *et al*., 2017; Özgüçlü *et al*., 2019).**

Tableau 6 : Les séquences d'amorces sens et antisens choisies.

SNP	Séquence des amorces (5'*3')		Variation des bases
rs3811047 IL37	Sens	5' AATGTCATTACTATCATGCTGCTC 3'	A>G
	Antisens	5' TTCTACAATTCTCCCACCCTGT 3'	
rs7975232 (ApaI) VitD	Sens	5′ CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA G 3′	G>T
	Antisens	5′ CGG CAG CGG ATG TAC GTC TGC AG 3′	

Le mélange réactionnel (Mix PCR) pour le varient d'IL37 (rs3811047) a été réalisé dans un volume final de 25 µl contenant :

- 25-50 ng d'ADN
- 5 nmol de chaque dNTP (dATP, dCTP, dTTP et dGTP) (Solis BioDyne)
- 20 pmol de chaque amorce oligonucléotidique (Macrogen)
- 1 Unité de Taq d'ADN polymérase HOTFIREPol® Blend Master Mix series (Solis BioDyne)
- 2.5 mM de $MgCl_2$ (Solis BioDyne).
- 5 µlde 5x du tampon de PCR B (Solis BioDyne).

Le milieu réactionnel de la PCR (Mix PCR) pour le variant du VDR (ApaI) contient pour chaque tube de réaction de chaque échantillon dans un volume final de 25 µl :

- 25-50 ng d'ADN
- 20 mM de chaque dNTP (dATP, dCTP, dTTP et dGTP) (Solis BioDyne)
- 10pmol de chaque amorce oligonucléotidique (Macrogen)
- 1 Unité de Taq d'ADN polymérase HOTFIRE Pol® Blend Master Mix series (Solis BioDyne)
- 1.5 mM de $MgCl_2$ (Solis BioDyne).
- 5 µl de 5x du tampon de PCR **B** (Solis BioDyne).

Chaque réaction a été réalisée dans un microtube à PCR de 200 µl. Les conditions d'amplification par PCR sont présentées dans le tableau 7.

Il est nécessaire de réaliser en parallèle un témoin négatif ne contenant pas d'ADN matrice, afin de vérifier l'absence de contamination éventuelle des réactifs utilisés. Un témoin positif est également testé parallèlement avec chaque série de cas.

Tableau 7 : Condition d'amplification

Variant	Cycles thermique	Température / durée	
rs3811047 Il-37	Dénaturation initial	95 °C pendant 5 min	
	Dénaturation	94 °C, 50 secondes	40 cycles
	Hybridation	59 °C, 50 secondes	
	Elongation	72 °C, 50 secondes	
	Elongation final	72 °C pendant 7 min	
rs7975232 VDR	Dénaturation initial	94 °C pendant 3 min	
	Dénaturation	94 °C, 30 secondes	30 cycles
	Hybridation	62 °C, 30 secondes	
	Elongation	72 °C, 30 secondes	
	Elongation final	72 °C pendant 5 min	

La spécificité des amorces et les produits d'amplifications ont été vérifiés en déposant 5 µl de produits de PCR sur un gel d'agarose à 1,5 % suivis d'une révélation sous UV **(Fig.25 et 26)**

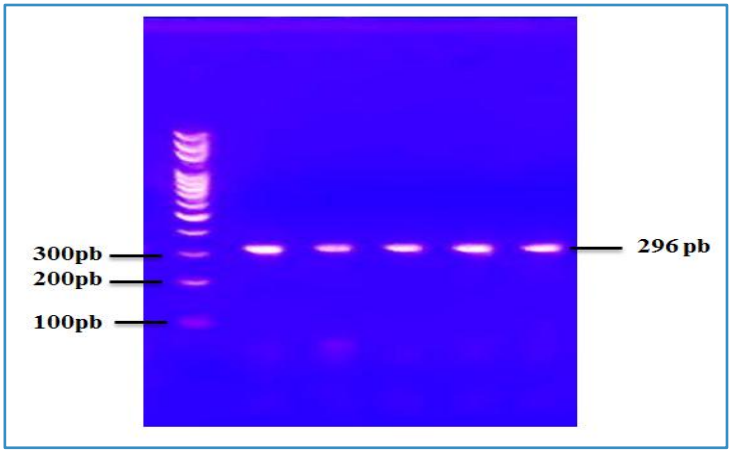


Figure 25 : Gel des produits amplifiés par PCR **(rs3811047)**

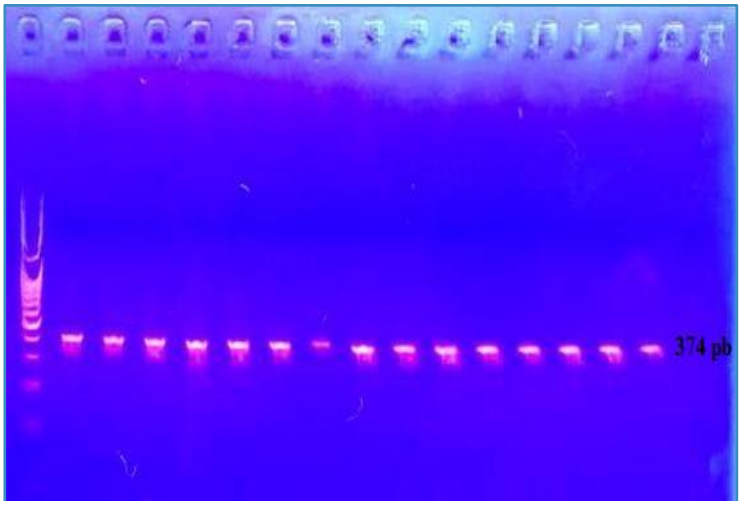


Figure 26 : Gel des produits amplifiés par PCR (**rs7975232)**

I.4.7 La digestion :

Après l'amplification de la zone contenant le nucléotide variant (SNP), une digestion enzymatique a été réalisée par une enzyme de restriction.

Nous avons ajouté 1 unité (0,2 µl) de l'enzyme de restriction adéquat pour chaque type de l'analyse de polymorphisme selon les recommandations du fournisseur (Thermo Fisher) (voir Annexe 3 et 4).

La digestion est réalisée sur les produits de PCR qui ne contiennent qu'un site de restriction ou aucun site de restriction de l'enzyme sélectionné, suivant l'allèle amplifié. Le profil de digestion est obtenu par électrophorèse sur gel d'agarose à 2%, avec une migration de 30 min à 100 V. Une coloration par **ROTI®GelStain Red** permet une observation sous une lampe à UV.

L'enzyme de restriction *AciI(*SsiI)(Thermo Scientific) reconnaît la séquence non palindromique de 4 pb: **5'C|CGC3'** **3'GGC|G5** et clive entre les deux cytosines sur le brin 5' CCGC 3', et entre la 5'guanine et la cytosine sur le brin 5' GCGG 3' pour générer une extension de 2 bases en 5'. Dans la position c.124 (dbSNP : rs3811047 A> G) au codon 42 de l'IL 37, une substitution d'un seul nucléotide un dGTP ou un dATP. Deux possibilités polymorphiques dans cette région étaient probables, soit un allèle A qui n'aboutit pas à un clivage au niveau du site de restriction, donc un seul fragment de296 pb. Soit un allèle G qui aboutit à un clivage au niveau de site de restriction en 2 fragments (173-123pb) (**Fig.23).**

L'enzyme de restriction *ApaI*(Thermo Scientific) reconnaît la séquence palindromique de 6 pb **5'G|GGCC|C3'** **3'C|CGG|G5'** et clive entre les deux cytosines sur le brin 5' GGGCCC 3' et 3'CCCGGG5'. Dans la positionc.1025-49 (dbSNP:rs7975232G>T) situé dans l'intron 8 du gène VDR, une substitution du deuxième nucléotide dGTP en dTTP dans le site de restriction ApaI GG^GCCC. Deux possibilités polymorphiques dans cette région étaient probables, soit un allèle T qui n'aboutit

pas à un clivage au niveau du site de restriction, donc un seul fragment de 347 pb. Soit un allèle G qui aboutit à un clivage au niveau du site de restriction en 2 fragments (217-130pb) (**Fig.24)**.

I.4.8 Analyse statistique :

Le traitement et l'analyse statistique des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS version 25. Le test $\chi 2$ et le test-t de Student ont été utilisés pour analyser les données entre les groupes. L'équilibre de Hardy-Weinberg a été testé à l'aide d'un test du khi-carré ($\chi 2$-) pour la qualité d'ajustement.

Nous avons comparé les fréquences génotypiques et alléliques de rs3811047 dans le gène de IL37 et ApaI dans le gène VDR entre les deux groupes à l'aide du test $\chi 2$ et du test exact de Fisher le cas échéant. Des modèles de régression logistique binaire ont été utilisés pour analyser les données SNP. Les résultats ont été exprimés sous forme d'odds ratios (OR) avec les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) correspondants.

I.4.9 Études d'association génétique :

Pour un seul SNP avec les allèles A et B testé dans une étude cas-témoins, les données générées consistent en six comptages du nombre de génotypes (AA, AB et BB) chez les cas et les témoins **(Tableau 8) (Lewis, 2002).**

Tableau 8. Tableaux de contingence pour les analyses contrôle, par modèle génétique**(Lewis, 2002)**

(a)Tableau complet des génotypes pour un modèle génétique général			
	AA	**AB**	**BB**
Cas	***a***	***b***	***c***
Témoin	***d***	***e***	***f***
(b) Modèle dominant : l'allèle B augmente le risque.			
	AA	**AB+BB**	
Cas	***a***	***b+c***	
Témoin	***d***	***e + f***	
(c) Modèle récessif : deux copies de l'allèle B sont nécessaires pour un risque accru.			
	AA+AB	**BB**	
Cas	***a+b***	***c***	
Témoin	***d +e***	***f***	
(d) Modèle multiplicatif : risque r-fois plus élevé pour AB,r^2 plus élevé pour BB. Analysé par allèle et non par génotype.			
	A	**B**	
Cas	**2 *a+b***	***b+2 c***	
Témoin	**2*d* +*e***	***e+2f***	

L'essai 1 est une analyse de base, et toute autre analyse doit être guidée par l'hypothèse préalable. a, b, c,d sont les nombres de génotypes observés chez les cas et les contrôles

Chapitre II : Résultats

Article I

CLINICAL CHARACTERISTICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN WESTERN ALGERIA: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

OUALI Siheme, ZEMRI Khalida, Sellam Feriel, HARIR Noria, BENAISSA Zahira, HEBRI Sid Tadj, BENSABER Ouassini, NADJI Zouaoui, ELMEHADJI Dounia Zad.

Ethiop Med J, 2021, Vol. 59, No. 3

OUALI Siheme, ZEMRI Khalida, Sellam Feriel, HARIR Noria, BENAISSA Zahira, HEBRI Sid Tadj, BENSABER Ouassini, NADJI Zouaoui, ELMEHADJI Dounia Zad. *Ethiop Med J, 2021, Vol. 59, No. 3*

ORIGINAL ARTICLE

CLINICAL CHARACTERISTICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN WESTERN ALGERIA: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

OUALI Siheme, PhD[1], ZEMRI Khalida,PhD[1], Sellam Feriel, PhD[4], HARIR Noria, PhD[1*], BENAISSA Zahira, PhD[1], HEBRI Sid Tadj, PhD[2], BENSABER Ouassini, PhD[3], NADJI Zouaoui, PhD[2], ELMEHADJI Dounia Zad, PhD[1]

ABSTRACT

Introduction: *Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory rheumatic disease of multifactorial origin in adults and chronic autoimmune disease with a prevalence of 0.5% in the world. The aim of this study was to determine the clinical characteristics, therapeutic parameters and estimating the impact of smoking on disease onset of RA characteristics in Western Algerian region (Sidi bel Abbes area in particular).*

Methods: *A retrospective study was carried out on medical records of 300 patients with RA diagnosed (between 2015-2019) in the internal medicine department of the University Hospital of Sidi Bel Abbes region.*

Results: *Out of all the enrolled participants in this study, 257 (85.7 %) were females and 43(14.3%) were males. The mean age at diagnosis was 52.71±12.22, ranging from 14 to 84 years old. The average time of disease duration was 4.17±3.93 years. moderate activity was noted in 53.7% of subjects. The main medical histories were high blood pressure (41%), type 2 diabetes (84.7%), hypothyroiditis (6 %) and osteoporosis (4.7%). The majority of patients (81.3%) were seropositive and used DAMRDS (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) as treatment. Moreover, evidence of association between smoking and ACPA was noticed with p=0.001, and most of the smokers were hypertensive (p =* ***0.0001)*** *and suffered from Hashimoto's thyroiditis* ***(p<0.0001).***

Conclusion: *This study showed that relatively older adults were commonly affected; the majority were seropositive and diagnosed in moderate stage of the disease. Smoking increased the risk of ACPA(anti-citrullinated protein antibodies) secretion and the emergence of comorbid diseases.*

Keywords: *Rheumatoid Arthritis Patients; Clinical Characteristics; Treatment; Smoking; Western Algeria Region.*

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory rheumatic disease in adults(1). It is characterized by bilateral and symmetrical synovitis of appendicular skeleton joints and upper cervical spine. It affects very little the antheses, unlike spondyloarthritis, and it usually starts at the hand, wrist and forefoot(2). It is considered as an autoimmune disease because of the presence of rheumatoid factors (RF) and Anti Citrullinated Peptides Antibodies (ACPA) (3). Clinical and biological features of the disease vary according to the geographical location which could be explained by life style and cultural differences(4). The prevalence of RA is 0.5% worldwide and it varies from country to country (5). However the pathology is mostly common among the age groups of 35 to 55 years, and it is four times more frequent in women than men(6).

In Algeria the number of rheumatologists is modest compared to African countries. However, the difficulty of access to biological treatment is a main problem due to their availability only at university hospitals (4). Moreover, the major survey conducted in Algeria from February 14th to April 11th, 2013, identified over 100,000 cases of Rheumatoid arthritis RA (7).

The associations of smoking and genetic factors were incriminated in the development and the severity of RA (8–11). Interestingly, previous studies have underlined the impact of smoking on RA outcomes such as disease activity, radiologic damages, positive ACPA(8)

Thus, the aim of this study was to describe clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis in the Western Algerian region and the impact of smoking on RA outcomes.

PATIENTS AND METHODS

Population

This hospital-based study was carried out at the internal medicine department of the University Hospital of Sidi-bel- Abbes region from January 2015 to April 2019.

We carried out a retrospective epidemiological study using records of 300 patients' with RA diagnosed according to the ACR 1987 criteria. The following variables were considered as factors: age at onset, gender, disease duration, joint disorders, DAS28 (Disease activity score 28), comorbidities, biological assessment, treatments, and smoking at disease onset.

[1] Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health ,Department of Biology, , Djillali Liabes University of Sidi bel Abbes, Algeria [2] Department of internal medicine, CHU Sidi BelAbbes,Algeria. [3] Department of functional rehabilitation, CHU Sidi Bel Abbes, Algeria. [4] National Research Center of Biotechnology. CRBT

*Corresponding Author E-mail: harirnoria16@gmail.com

A comparative study between smokers and non-smokers RA patients was performed.
Concerning DAS28, the threshold values are less than 2.6 for remission, from 2.6 to 3.2 for low activity, between 3.2 and 5 for moderate activity and over 5 for high activity(8).

The statistical analysis
Regarding the statistical analysis, the result was presented as frequencies with percentage and mean with standard deviation (SD). For comparison, continuous variables were tested using the independent sample t-test and Pearson chi-square test ($\chi 2$) was used for categorical variables. The level of significance was at p-vale <5%. All data were processed and analyzed using SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation; Chicago, IL. August 2013).

Ethics: The Medical Committee of Sidi bel Abbes University Hospital and Department of Biology, Djillali Liabes University approved the study.

RESULTS

Demographic, clinical characteristics and medication related information
Three hundred (300) cases were enrolled in this study between 2015-2019 with 257 (85.7 %) females and 43 (14.3%) males). A clear female predominance was noticed with the female to male ratio of 5.95, median age of the enrolled participants was 52.71±12.22, ranging from 14 to 84 years old. The most affected age group was the 56-60 years (19.7%).

More cases were from urban areas (72.7%) than rural area (27.3%). The average disease duration was 4.17±3.93.

The most reported joint disorders were on hands (68.3%) followed by wrists (62.3%), knees (55.7%), elbows (37.3%), shoulders (35%),feet (31%), and ankle (14.7%). 15.7% of patients had erosive rheumatoid arthritis.

After the classification according to the disease activity score 28 (DAS28), we noticed a predominance of moderate activity (53.7%), followed by high disease activity (32.3%), low activity (13%), and finally remission (1%).

The inflammatory and biological assessment showed that 198 (66%) of patients had a positive CRP (C reactive protein), 247(82.3%) had an accelerated Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and 64(23.1%) had anemia.

Among the included patients, 244(81.3%) were seropositive for RF(Rheumatoid Factors) and 242 (80.7%) were seropositive for ACPA. Only 5.7% were demonstrated infected with Escherichia coli (Table 1).

The most recorded medical histories were: menopause (45.5% of females) followed by high blood pressure (41%), type 2 diabetes (15.3%), Hypothyroiditis (6%), and osteoporosis (4.7%) (Table 2).

Leflunomide was the most commonly used DMARD followed by Methotrexate, *Glucocorticoid*, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine. 80 (26.7%) of patients were treated by biotherapy, the most used was tocilizumab (11.3%) (Table 3).

Smoking Status:
According to the findings, 9% were smokers (P<0.0001).Smokers did not differ in age, radiologic progression and DAS28 comparing to non-smoker patients. However, a significant relation was found between smoker group and ACPA titer (p=0.001) but not with RF and ESR(Table 4).
With regards to comorbidities, the study revealed that, majority of smokers suffered from high blood pressure (p = **0.0001)** and Hashimoto's thyroiditis **(p<0.0001).** Moreover, 3 smokers patients suffered from Pulmonary fibrosis (**P=0.0001**) (Table 5).

Table 5: The comorbidities profile of RA smoking patients

Comorbidities	Smoker	Non-Smoker	Pvalue *
high blood pressure	21(7%)	102 (34%)	0.0001
Type 2 diabetes	2(0.7%)	44 (14.7%)	0.231
Hashimoto's thyroiditis	13 (4.3%)	5(1.7%)	<0.000 1
Crohn disease	0	4(1.3%)	0.527
osteporosis	0	14(4.7%)	0.228
Pulmonary fibrosis	3(1%)	1(0.3%)	0.0001
Scleroderma	0	5(1.7%)	0.478
gastric ulcer	0	3(1%)	0.584
vitiligo	0	3(1%)	0.584
Anemia	4(1.3%)	60(20%)	0.386

* Pearson chi-square test ($\chi 2$)

Table 1: Characteristics of the RA patients

Characteristics	Rheumatoid arthritis n=300
Mean disease duration in years	4.17±3.93
Sex	
Female	257(85.7%)
Male	43(14.3%)
Age Years	52.71±12.22
14-30	14(4.7%)
31-36	19(6.3%)
37-42	29(9.7%)
43-48	39(13%)
49-54	54(18%)
55-60	59(19.7%)
61-66	52(17.3%)
67-72	27(9%)
73-78	5(1.7%)
79-84	2(0.7%)
Area of residence	
Rural	82(27.3%)
Urbain	218(72.7%)
The seat of joint damage	
Hands	205(68.3%)
Wrists	187(62.3%)
Knees	167(55.7%)
Elbows	112(37.3%)
Shoulders	105(35%)
Feets	93(31%)
Ankle	44(14.7%)
Erosion	47(15.7%)
Disease activity	
Remission	3(1%)
Low	39(13%)
Moderate	161(53.7%)
Hight	97(32.3%)
Anemia	64(21.3%)
Leukocytosis	21(7%)
Thrombocytosis	5(1.7%)
Leukopenia	9(3%)
Mean CRP titer (mg/l)	18.40±28.66
Positive CRP	198(66%)
Mean ESR titer (mm/h)	43.70±24.80
Accerelated ESR	247(82.3%)
Mean Rheumatoide factor titer	70.40±75.73
(UI/ml)	244(81.3%)
Positive RF	
Mean ACPA Titer (UI/ml)	195.49±167.09
Positive ACPA	242(80.7%)
Cytobacteriological examination of urine	
Escherichia coli	17(5.7%)

DAS28: disease activity score 28, CRP: C- reactive protein; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate RF: Rheumatoid Factors; ACPA : Anti Citrullinated Peptides Antibodies.Values are expressed as number (percentage) or mean ± standard deviation

Table 2 : The comorbidities profile of RA

Medical history	Number (%)
Menopause	117(45.5%)
high blood pressure	123(41%)
Type 2 diabetes	46(15.3%)
Hashimoto's thyroiditis	18(6%)
Crohn disease	4(1.3%)
Scleroderma	5(1.7%)
Sjogren	2(0.7%)
Psoriasis	1(0.3%)
osteopenia	4(1.3%)
osteporosis	14(4.7%)
Pulmonary fibrosis	4(1.3%)
Asthma	4(1.3%)
Tuberculosis	2(0.7%)
gastric ulcer	3(1%)
vitiligo	3(1%)
Tobbaco	27(9%)

Table 3: Medications RA Patients

Treatment	Number (%)
Leflunomide (Arava)	252(84%)
Methotrexate	244(81.3%)
Glucocorti-coid (Precortyl)	164(54.7%)
No Steroidal Anti-Inflammatory	112(37.3%)
Salazopyrine	14(4.7%)
Hydroxychloroquine (Plaquenil)	5(1.7%)
Glibil	4(1.3%)
Biotherapy	34(11.3%)
Tocilizumab	22(7.3%)
Adalimumab	9(3%)
infliximab	
Etanercept	9(3%)
Rituximab	6(2%)

Table 4: Characteristics of RA smoking patients

	Smoker	Non- Smoker	P value
Age	52.96±12.70	52.69±12.20	0.91[1]
Gender			
Female	0	257(85.7%)	<0.0001[2]
Male	27(9%)	16(5.3%)	
Erosion	8(2.7%)	66(22%)	0.53[2]
DAS28	4.58±1.08	4.53±1.22	0.83[1]
The seat of joint damage			
Hands	18(6%)	186(62%)	0.87[2]
Wrists	18(6%)	169(56.3%)	0.62[2]
Knees	16(5.3%)	151(50.3%)	0.96[2]
Elbows	12(4%)	100(33.3%)	0.42[2]
Shoulders	8(2.7%)	96(32%)	0.56[2]
Feets	9(3%)	84(28%)	0.78[2]
Ankle	6(2%)	38(12.7%)	0.24[2]
CRP	14.42±12.73	18.79±29.76	0.45[1]
ESR	41.48±25.63	43.92±24.75	0.62[1]
RF titer	79.13±50.56	69.53±77.79	0.53[1]
ACPA titer	296.04±159.95	185.55±164.74	0.001[1]

[1]: the independent sample t- test

[2]: Pearson chi-square test ($\chi 2$)

DISCUSSION

To the best of our knowledge, the current study was the first one of its kind that studied the profile of rheumatoid arthritis in western Algeria in general and Sidi bel abbes region in particular, over a period of 4 years (2015-2019). This study aimed to describe the clinic-demographic profile of Rheumatoid Arthritis patients in western Algeria and examined the correlation between RA characteristics and smoking.

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by a feminine predominance (9,10), which is in agreement with our findings with a sex-ratio of 5.796 (female to male).

The mean age of patients at disease onset was 52,717±12,2273, and the most affected age group in our study was 56-60 years (19.7%). These data are comparable with those found by Slimani et al(4), who noticed that the most common age group was 41 and 60 years old with an average age of 50.10± 14.50. Moreover, the series of Machado-Alba et al(11), noted an average age of 53.2±13.9.

A sequence of joint damage was observed in the Andia et al series(12) in which these attacks started at the hand's (47.5%), followed by the wrist (18%), shoulders (11%), elbow (9.5%), ankle (6.5%), foot (5%) and knees (2%). Other study series of Ferreyra et al (13) showed different frequency of same joint damage. These results are comparable with those found in our series which showed a high frequency starting with hands followed by wrists, knees, elbows, shoulders, feet, and ankle.

The mean DAS28 (4.54±1.21) was very close to those reported in the series of Gülfe et al , Slimani et al at (4.3±1.4) (4,14), but different from other reports due to a late referral system (15,16).

CRP(C-Reactive Protein) seems to be the best test for measuring the acute phase of RA(17–19). Our study results indicated that 66% of patients had a positive CRP, which is in agreement with the findings of Humphreys et al (20) who showed that 48% of patients had a positive CRP. Brunier et al finding is also similar to our findings(21).

The combination of the two CRP and ESR biological tests provides information for a better diagnosis (21). The mean ESR was comparable with studies from Egypt (22) and Morocco (23).

RF and ACPA are important markers for the diagnosis of rheumatoid arthritis(24). Brunier et al (21) reported that 76.5% of patients had a positive RF and 66.7% had a positive ACPA, and 78.5 % had a positive RF.

In the survey of Ouali et al, 79.7% had a positive ACPA (25). Tantayakom et al revealed the presence of RF and ACPA among 70.4 and 72.4% patients respectively (15). According to our results, positive RF and ACPA was found in 81.3% and 80.7% of cases respectively.

56.8% of patients were postmenopausal in the findings of Lehlou et al (26). Similarly, the series of Ajlani et al(27) noted that 56.25% of women were menopausal. These results are comparable to our findings with a rate of 45.5%. This could be due to the decline in ovarian function (28,29).

Regarding comorbidities, the presence of hypertension in RA patients is reported to be significantly increased due to the oxidative stress (30). On the other hand insulin resistance was associated with increased levels of inflammatory mediators (interleukin 6; TNFα) in RA which explain the relationship between Type 2 diabetes and RA(31). Dougados et al (32) found that 40% of patients had hypertension, and 25% had type 2 diabetes (33). Jeong et al reported that 30.3% of cases had hypertension and 12.9% were diabetic. Our data indeed confirmed these results.

Many investigations showed the association between RA and osteoporosis mainly in premenopausal stage (34–36). According to our findings, 4.7% of patients suffered from osteoporosis. Furthermore, we found that 6.0% had Hypothyroiditis, scleroderma (1.7%), Crohn's disease (1.3%), Sjögren's syndrome (0.7%) and psoriasis (0.3%). These findings are also comparable with those of Machado et al (11) who showed that 10.2% of patients had other autoimmune diseases.

Methotrexate (MTX) and luflodamine were the most used treatments for RA (10). Similarly, Tantayakom et al (15) noted that MTX was prescribed in 88.4% of cases. Additionally, Machado-Alba et al (11) ensured the predominance of the MTX and luflodamine prescription. The current study also identified that, luflodamine (84.0%) and MTX (81.3%) were the most widely used classical background therapy.

Biotherapies are now part of therapeutic arsenal chronic inflammatory rheumatism such as rheumatoid arthritis (37). They differ from general public hospital to private hospital which explain the difficulty to access biological treatment (38). Slimani et al (4) stated that 4% of patients were treated with biotherapy and about 20% of patients were treated with biotherapy in the Machado-Alba et al series(11). With the current study, 26% had received a biotherapy.

Regarding the correlation of smoking status with some socio-demographic and clinical profile of RA patients, smoking was only associated with sex where more males smoke than females (P<0.0001). Similarly findings from the SCQM-RA registry in Switzerland reported that smokers were more often males. However, there are also other findings showing women as more smokers comparing to males(39,40). This is in contrast to our results.

Our findings demonstrated no difference in radiologic damages, disease activity, between smokers and non-smokers. These results are similar to Ruiz-Esquide et al, Finckh et al findings (39,41). But not replicated in other finding(42,43), which could be explained by the difference in the type of statistical analysis processed.

The increase risk of RA development and ACPA secretion were demonstrated associated with HLA-DRB1 genotype and smoking.
(44,45). Accordingly, a significant association between smoking and ACPA was observed (p=0.001) in the present study.

Smoking can have an impact on the development of associated comorbidities (46,47). Effectively, we noticed a significantly increased risk of Hyepretention, Hashimoto's thyroiditis, and pulmonary fibrosis among smoker group. Our results in line with several research studies; nevertheless, we worked over providing valuable information in order to establish the clinical, therapeutic features of the RA and the impact of smoking at disease onset in Western Algerian population. Besides, this study had several limitations; among which patients were evaluated according to AC R 1987 inclusion criteria.

In addition, the study is based on a single center with a small simple size, the lack of structural and functional quality assessment (SQA) of all patients, the insufficient information on average number of cigarettes smoked per day, duration of smoking, the lack of genetic testing in patients' files because of their cost.

Conclusion

In general, RA affected commonly older adults. The main reported joint disorders were on hands followed by wrists. Most of patients were seropositive and presented with moderate activity. Lufloda-mine and Methotrexate were the most commonly used treatments. Fewer patients were received biological treatment. Smoking at disease onset was associated with male gender, ACPA secretion and associated comorbidities such as hypertention and Hashimoto's thyroiditis.

For a better management of rheumatoid arthritis, more research on the impact of smoking on RA onset and severity are needed .

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the patients for their participation and staff at the Internal Medicine Departments of the University Hospital of Sidi-bel-Abbes for their invaluable support, guidance, and educational insight.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES

1. Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. Annals of the Rheumatic Diseases. 1 oct 2005;64(10):1427-30.
2. Combe B. Polyarthrite rhumatoide (PR) : quoi de neuf. Journal de Radiologie. 1 sept 2004;85(9):1231.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American Col lege of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. sept 2010;62(9):2569-81.
4. Slimani S, Abbas A, Ben Ammar A, et al. Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria: a multicenter study. Rheumatol Int. sept 2014;34(9):1235-9.
5. Saraux A. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Rev Prat. oct 2012;62(8):1081-3.
6. Pillon F, Michiels Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Actualités Phar maceutiques. 1 déc 2013;52(531, Supplement):1-2.
7. Harhoura R.Polyarthrite Rhumatoïde, 100.000 cas recensés en Algérie - Algérie360.com [Internet]. 2014. Available from: https://www.algerie360.com/polyarthrite-rhumatoide-100-000-cas-recenses-en-algerie/
8. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford). févr 2003;42(2):244-57.
9. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. Ann N Y Acad Sci. juin 2006;1069:212-22.

10. Chabchoub G, Uz E, Maalej A, et al. Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases. Arthritis Research & Therapy. 9 juill 2009;11 (4):R106.
11. Machado-Alba JE, Ruiz AF, Medina Morales DA. The epidemiology of rheumatoid arthritis in a cohort of Colombian patients. Revista Colombiana de Reumatología. juill 2015;22(3):148-52.
12. Andia A, Alassane S, Brah S, Daou M. La Polyarthrite Rhumatoïde à l'Hôpital National de Niamey. A propos de 42 cas. Revue Africaine de Médecine Interne. 27 déc 2016;3(2):29-32.
13. Ferreyra M, Coiffier G, Albert J-D, David C, Perdriger A, Guggenbuhl P. La combinaison des données cytologiques et de la recherche des microcristaux dans le liquide synovial non purulent améliore les per formances diagnostiques d'arthrite septique. Revue du Rhumatisme. 1 juill 2016;83(4):267-73.
14. Gülfe A, Aletaha D, Saxne T, Geborek P. Disease activity level, remission and response in established rheumatoid arthritis: performance of various criteria sets in an observational cohort, treated with anti-TNF agents. BMC Musculoskelet Disord. 23 avr 2009;10:41.
15. Tantayakom P, Koolvisoot A, Arromdee E, Chiowchanwisawakit P, Muangchan C, Katchamart W. Le syndrome métabolique est lié à l'activité de la maladie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoï de. Revue du Rhumatisme. 1 oct 2017;84(5):412-7.
16. Batko B, Stajszczyk M, Świerkot J, et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. Arch Med Sci. janv 2019;15(1):134-40.
17. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. août 1997;24(8):1477-85.
18. Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, et al. The Utility and Limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. Front Med. 3 août 2018;5:185.
19. Das DC, Jahan I, Uddin MG, et al. Serum CRP, MDA, Vitamin C, and Trace Elements in Bangladeshi Patients with Rheumatoid Arthritis. Biol Trace Elem Res. janv 2021;199(1):76-84.
20. Humphreys JH, Verstappen SMM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPM. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis. août 2013;72(8):1315-20.
21. Brunier L, Bleterry M, Merle S, et al. Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde aux Antilles françaises : résultats de l'étude EPPPRA en Martinique. Revue du Rhumatisme. 1 juin 2018;85(4):346-52.
22. Eissa M, El Shafey A, Hammad M. Comparison between different disease activity scores in rheumatoid arthritis: an Egyptian multicenter study. Clin Rheumatol. oct 2017;36(10):2217-24.
23. Ghozlani I, Mounach A, Ghazi M, Kherrab A, Niamane R, El Maghraoui A. Influence of anti-cyclic citrullinated peptide on disease activity, structural severity, and bone loss in Moroccan women with rheu matoid arthritis. The Egyptian Rheumatologist. 1 avr 2018;40(2):73-8.
24. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti–Cyclic Citrulli nated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med. 5 juin 2007;146(11):797.
25. Ouali S, Zemri K, Sellam F, et al. Is there an association between Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and the Severity of Rheumatoid Arthritis Parameters in Algerian Patients? J Drug Delivery Ther. 15 juill 2020;10(4):17-24.
26. Lehlou L, Akkar O, Lehraiki M, Eddarami J, Ichchou L. Impact de la ménopause sur le profil lipidique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. nov 2016;83:A270.
27. Ajlani H, Yahia CBH, Abdelmoula L, et al. Influence du statut ménopausal sur le profil lipidique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du rhumatisme. 2007;10-11(74):1046.
28. Alpizar-Rodriguez D, Mueller RB, Möller B, et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1 sept 2017;56 (9):1579-85.
29. Mollard E, Pedro S, Chakravarty E, Clowse M, Schumacher R, Michaud K. The impact of menopause on functional status in women with rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1 mai 2018;57(5):798-802.
30. Small HY, Migliarino S, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. Hypertension: Focus on autoimmunity and oxidative stress. Free Radical Biology and Medicine. sept 2018;125:104-15.
31. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. Joint Bone Spine. juill 2017;84(4):411-6.
32. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis: Current Opinion in Rheumatology. mai 2016;28 (3):282-8.

33. Jeong H, Baek SY, Kim SW, et al. Comorbidities of rheumatoid arthritis: Results from the Korean Na tional Health and Nutrition Examination Survey. Sung S-Y, éditeur. PLoS ONE. 19 avr 2017;12 (4):e0176260.
34. Duncan H, Frost HM, Villanueva AR, Sigler JW. The osteoporosis of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1965;8(5):943-54.
35. Alenfeld FE, Diessel E, Brezger M, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Detailed Analyses of Periarticular Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis. Osteoporosis International. 1 mai 2000;11(5):400-7.
36. Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthri tis. Curr Rheumatol Rep. juill 2019;21(7):34.
37. Toussirot É. Biothérapies des rhumatismes inflammatoires chroniques. Médecine thérapeutique. 1 janv 2012;17(4):314-21.
38. Bawazir YM. Clinicodemographic Profiles of Rheumatoid Arthritis Patients from a Single Center in Sau di Arabia. OARRR. nov 2020;Volume 12:267-75.
39. Ruiz-Esquide V, Gómez-Puerta JA, Cañete JD, et al. Effects of Smoking on Disease Activity and Radio graphic Progression in Early Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol. déc 2011;38(12):2536-9.
40. Rydell E, Forslind K, Nilsson J-Å, Jacobsson LTH, Turesson C. Smoking, body mass index, disease ac tivity, and the risk of rapid radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. déc 2018;20(1):82.
41. Finckh A, Dehler S, Costenbader KH, Gabay C, on behalf of the Swiss Clinical Quality Management pro ject for RA (SCQM). Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 12 janv 2007;66(8):1066-71.
42. Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboski S, et al. Smoking Is Associated with Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study Controlling for Time-varying Covariates. J Rheumatol. avr 2019;46(4):370-5.
43. Lu B, Rho YH, Cui J, et al. Associations of smoking and alcohol consumption with disease activity and functional status in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. janv 2014;41(1):24-30.
44. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthri tis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. Annals of the Rheumatic Diseases. 1 mars 2011;70(3):508-11.
45. Ishikawa Y, Terao C. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. Cells. 19 févr 2020;9(2):475.
46. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. Ann Rheum Dis. août 2015;74 (8):1509-14.
47. Vittecoq O, Richard L, Banse C, Lequerré T. Conséquences du tabac sur le devenir de la polyarthrite rhu matoïde. Revue du Rhumatisme Monographies. févr 2018;85(1):48-51.

PRESENTATION DE L'ARTICLE I

Les Caractéristiques Cliniques De La Polyarthrite Rhumatoïde Dans L'Ouest De L'Algérie : Une Expérience Dans Un Seul Centre.

Clinical Characteristics Of Rheumatoid Arthritis In Western Algeria: A Single Center Experience. Ethiop Med J, 2021, Vol. 59, No. 3

I.1 Contexte :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Il s'agit d'une maladie auto-immune multifactorielle, où des facteurs environnementaux et hormonaux contribuent à la rupture de tolérance chez des sujets génétiquement prédisposés **(Combe, 2004)**. Elle est caractérisée par une synovite bilatérale et symétrique des articulations du squelette appendiculaire et du rachis cervical supérieur. Elle affecte très peu les anthèses, contrairement à la spondylarthrite, et elle débute généralement à la main, au poignet et à l'avant-pied **(Aletaha *et al*., 2010).**

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie varient selon l'emplacement géographique, ce qui pourrait s'expliquer par le style de vie et les différences culturelles ***(*Slimani *et al*., 2014).**

La prévalence de la PR est de 0,5 % dans le monde et elle varie d'un pays à l'autre. Cependant, la pathologie est plus répandue dans les groupes d'âge de 35 à 55 ans, et elle est quatre fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes **(Saraux, 2012).**

En Algérie, le nombre de rhumatologues est modeste par rapport aux pays africains. Cependant, la difficulté d'accès aux traitements biologiques est un problème majeur en raison de leur disponibilité uniquement dans les hôpitaux universitaires. Par ailleurs, la grande enquête menée en Algérie du 14 février au 11 avril 2013 a permis d'identifier plus de 100 000 cas de polyarthrite rhumatoïde RA **(Slimani & Ladjouze-Rezig, 2014).**

L'association du tabagisme et des facteurs génétiques ont été incriminées dans le développement et la sévérité de la PR **(Chabchoub *et al*., 2009; Kvien *et al*., 2006; Machado-Alba *et al*., 2015)**. Il est intéressant de noter que des études antérieures ont souligné l'impact du tabagisme sur l'état de la PR, tels que l'activité de la maladie, les dommages radiologiques et l'expression d'anti-ccp **(Smolen *et al*., 2003).**

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde dans la région de l'Ouest algérien ainsi si que l'impact du tabagisme sur la PR.

I.2 Résumé des résultats :

- Trois cents (300) cas ont été inscrits dans cette étude entre 2015-2019.
- Une nette prédominance féminine a été remarquée avec le ratio femme/homme de 5.95 %.
- L'âge moyen des participants inscrits était de 52.71±12.22, allant de 18 à 84 ans.
- La durée moyenne de la maladie était de 4.17±3.93 ans
- La tranche d'âge la plus touchée était celle des 56-60 ans.
- Les atteintes articulaires les plus signalés concernaient les mains (68,3 %), suivies des poignets (62.3%). 15,7 % des patients avaient une polyarthrite rhumatoïde érosive.
- Selon le score d'activité de la maladie 28 (DAS28), nous avons noté une prédominance de l'activité modérée (53.7%), suivie respectivement par de la forte activité(32.3%), l'activité faible (13%) et la rémission (1%).
- La plupart des patients étaient séropositifs pour les FR et Anti-ccp (80.7%).
- Les antécédents médicaux les plus enregistrés étaient respectivement : l'hypertension artérielle (41 %), le diabète de type 2 (15.3 %), l'hypothyroïdite (6 %) et l'ostéoporose (4.7 %).
- Le léflunomide était le DMARD le plus couramment utilisé, suivi par le Méthotrexate, 26.7 % des patients ont été traités par la biothérapie.
- Selon les résultats d'étude comparative, les fumeurs ne diffèrent pas des non-fumeurs en ce qui concerne l'âge, les atteintes articulaires et le DAS28.
- Une preuve d'association entre le tabagisme et l'anti-ccp a été mise en évidence ($p=0.001$), et la plupart des fumeurs étaient hypertendus ($p = 0.0001$) et souffraient de la thyroïdite d'Hashimoto ($p<0.0001$).

Notre étude a montré que les adultes relativement âgés étaient couramment affectés, la majorité était séropositive avec un diagnostic au stade modéré de la maladie. Le tabagisme augmente le risque de sécrétion d'ACPA (anticorps anti-protéines citrullinées) et l'apparition des co-morbidités.

Article II

Is there an association between Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and the Severity of Rheumatoid Arthritis Parameters in Algerian Patients?

Siheme OUALI, Khalida ZEMRI, Feriel SELLAM; Noria HARIR, Zahira BENAISSA, Sid Tadj HEBRI,Ouassini BENSABER, Douniazad ELMEHADJI , Zouaoui NADJI, Karima KAROUBI.

Journal of Drug Delivery and Therapeutics.2020; 10(4):17-24

DOI: 10.22270/jddt.v10i4.42

Available online on 15.07.2020 at http://jddtonline.info

Journal of Drug Delivery and Therapeutics

Open Access to Pharmaceutical and Medical Research

© 2011-18, publisher and licensee JDDT, This is an Open Access article which permits unrestricted non-commercial use, provided the original work is properly cited

Open Access Research Article

Is there an association between Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and the Severity of Rheumatoid Arthritis Parameters in Algerian Patients?

Siheme OUALI[1,2*], Khalida ZEMRI[1], Feriel SELLAM[6]; Noria HARIR[1.2], Zahira BENAISSA[1], Sid Tadj HEBRI[3], Ouassini BENSABER[4], Douniazad ELMEHADJI [1], Zouaoui NADJI[3], Karima KAROUBI[5]

1. Department of Biology, Djillali Liabes University of Sidi Bel Abbes, (Ex ITMA), Algeria

2. Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health, Algeria

3. Department of Internal Medicine, CHU Sidi Bel Abbes, Algeria

4. Department of Functional Rehabilitation, CHU Sidi Bel Abbes, Algeria

5. Department of internal medicine, EPH Benisaf- AinTemouchent, Algeria

6. National Research Center of Biotechnology. CRBt, Algeria

ABSTRACT

Objectives: the aim of this study was to demonstrate the relationships between anti-citrullinated peptide/protein antibodies status and clinical characteristics, disease severity, radiological damages and laboratory assessment in Algerian patients with Rheumatoid arthritis, as well as their importance like a predictive factor for the diagnosis of Rheumatoid arthritis (RA).

Methods: 281 patients diagnosed with RA according to ACR 1987 criteria in the internal medicine and Functional Rehabilitation departments (the University Hospital of Sidi Bel Abbes) were enrolled in the study based on medical records including age, gender, disease duration, disease activity score (DAS28), joint damages, laboratory tests and treatment. All data were processed and analyzed via SPSS 22.0.

Results: 86.5% of patients were females with a mean age and disease duration of respectively 52.665±12.3477, 4.19±4.050. Patients with Anti-CCP positive (79.7%) presented a high disease activity (**p<0.0001**), a long disease duration (**p=0.016**) and a erosion damages (**p<0.0001**). we did not found any significant relation between gender, hands damages and CRP..A logistic regression showed that the presence of Anti-CCP was associated with Erosion, disease activity, age and RF presence.

Conclusion: There was a strong relation between Anti-CCP antibodies status and the development of RA in Algerian patients. It could be considered as a useful predictor of disease severity.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Algerian Patients, Anti-Citrullinated Peptide/Protein Antibodies, Disease activity, Erosion, Severity.

Article Info: Received 11 April 2020; Review Completed 14 June 2020; Accepted 22 June 2020; Available online 15 July 2020

Cite this article as:

Ouali S, Zemri K, Sellam F, Harir N, Benaissa Z, Hebri ST, Bensaber O, Elmehadji D, Nadji Z, Karoubi K, Is there an association between Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and the Severity of Rheumatoid Arthritis Parameters in Algerian Patients?, Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2020; 10(4):17-24
http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i4.4201

***Address for Correspondence:**

Siheme OUALI, PhD Candidate in Biochemistry-Immunology, Department of Biology, Djillali Liabes University of SidiBel Abbes, (Ex ITMA), Algeria

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution- NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made

INTRODUCTION:

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease and sometimes extra-articular, characterized by irreversible destruction of joints and bones, disability and los of function [1-2-3]. With a prevalence of 0.5% among adults in Western countries, and 0.13% in north Africa (Algeria in particular)[4-5], reliable clinical research with the use of specific tests would be very useful for the early diagnosis of rheumatoid arthritis and therapeutic protocol[6].

Several studies prove that anti-CCP (anti-citrullinated peptide/protein antibodies) and Rheumatoid Factors (RF), have been regarded as major factors in joint destruction[7]. Anti-CCP is a more specific marker compared to RF, due to their high specificity to RA [8].

Recently, the Anti-CCP became a major test of disease course, joints erosion, severity and early diagnosis[9-10-11]. It may be detectable before the onset of RA symptoms[12], which proves their importance in the pathophysiology of RA[13].Furthermore, Anti-CCP antibodies has been involved in criteria for ACR/EURL 2010 classification (the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism)[14]

The aim of this study was to investigate Anti-CCP status in western Algeria population and their association with clinical feature and medical managements (Disease activity, radiographic damages, erosion ...) of Algerian patients with RA.as well as their importance in the diagnosis of RA.

PATIENTS AND METHODS:

The population:

We carried out a cross study based on medical records over 281 patients with RA aged of 14 years or over; diagnosed between 2016 and 2019 at the level of Internal Medicine in partnership with Functional Rehabilitation Departments of the University Hospital of Sidi Bel Abbes.

Patients were diagnosed according to ACR 1987 criteria [15]. The local Ethics Committee of University Hospital has approved our study.

We recorded the demographic characteristic such as: sex, age; and clinical and managements like: Disease duration, Disease activity score (DAS28) (running from 0 to 10), Erosion, Radiologic Joint damage, Laboratory assessment and Medication.

Concerning DAS28, the threshold values are over 5.1 for high activity, from 5.1 to 3.2 for moderate activity, between 3.2 and 2.6 for low activity and less than 2.6 for remission [16].

Statistical Analysis:

Patients' characteristics were presented as means and standard deviation for continuous variables and as frequencies and percentages for categorical variables.

For descriptive analysis we present the results as Mean±standard deviation and frequency (%). For the cross study, the categorical variables were tested using Pearson's Khi² test (χ^2) and T test for continuous variables. Logistic regression was used to estimate the independent effects of some RA characteristics on the presence of anti-CCP.

All data were processed and analyzed via SPSS 22.0 **(Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation; Chicago, IL. August 2013).**The level of significance was <5%

RESULTS:

A total of 281 patients with rheumatoid arthritis were included in our cross study (86.5% were women ; females/males ratio 7.3947), the mean age was of 52.665±12.3477 (range 14-80); The most affected age group was ≥46 years with a rate of 74.4%, 8.2% of males were smokers, More than half of our patients were affected in hands joints (68.3%) followed by wrists (60.1%).The mean disease duration and DAS28 of the enrolled participants were 4.19±4.050 and 4.5128±1.23452 respectively. Concerning the disease activity, 1.1% of patients in the remission status, 13.5% with a low activity, 54.4% with a moderate activity and 31% with a high activity. Positive anti-ccp and RF were noted in 79.7% and 80.4% of patients respectively (Table 1).

Table 2 demonstrate a comparison of various factors such as gender; age; disease duration; erosion; tobacco status; joint damage; ESR; CRP and medication in two rheumatoid arthritis groups (positive and negative Anti-CCP groups).We noted a high signification between the erosion; DAS 28,high activity ; shoulders joints and the positive Anti-CCP group (p=<0.0001). We reported also a signification between Anti-CCp status and tobacco (p=0.047), ESR (p=0.001), Methotrexate use (p=0.003).

Table 03 indicates an analysis of the characteristics of RA such as age; DAS28, joint damage, erosion, ESR in accordance with RF and Anti-CCP status.

We noticed a mutual association of Anti-CCP rate with DAS28 (Figure 1) and Disease duration (Figure 2)

The Binary logistic regression illustrated that the Anti-CCP status was significantly associated with age; disease duration; DAS28; ESR and RF (Table 4).

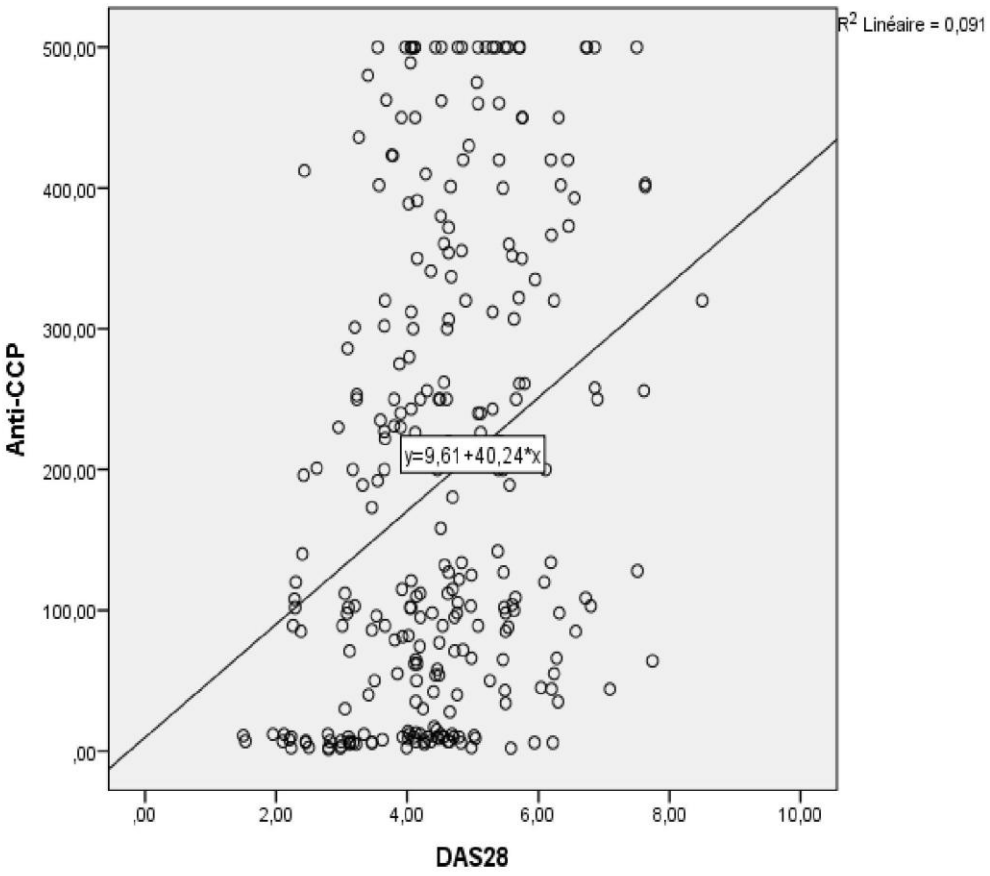


Figure 1: linear correlation between Anti-CCP titer and disease activity score (DAS28)

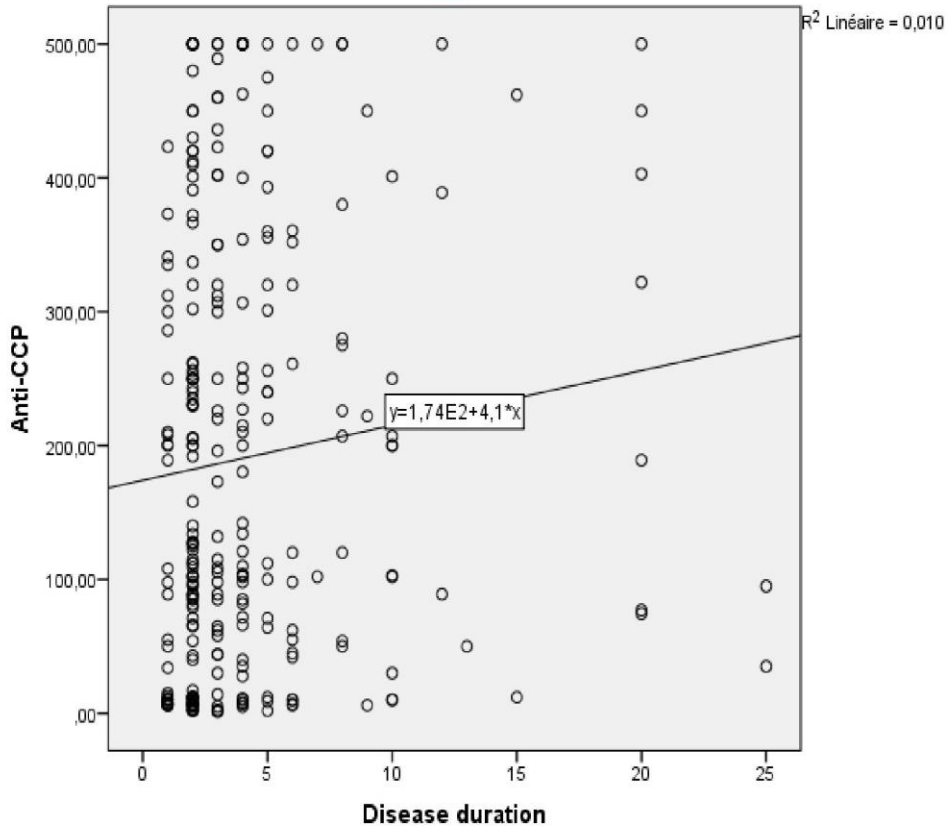


Figure 2: linear correlation between Anti-CCP titer and Disease duration

Table 1 : Charactéristics of RA patients

Characteristics (Mean±SD) or n(%)	**Rheumatoid arthritis n=281**
Female gender	243(86.5%)
Age (years)	52.665±12.3477
≤ 45	72(25.6%)
≥46	209(74.4%)
Disease duration (years)	4.19±4.050
Comorbidity	
Type 2 diabetes	40(14.2%)
Hypertension	114(40.6%)
active tobacco (males)	23(8.2%)
Radiologic Joint damage	
Hands	192(68.3%)
Wrists	169(60.1%)
Knees	158(56.2%)
Elbows	109(38.8%)
Shoulders	100(35.6%)
Feet	86(30.6%)
Ankle	44(15.7%)
Erosion	67(23.8%)
DAS28	4.5128±1.23452
Disease activity	
Remission	3(1.1%)
Low	38(13.5%)
Moderate	153(54.4%)
High	87(31%)
Anti-CCP titer (Ul/ml)	191.1977±164.87025
Positive Anti-CCP	224(79.7%)
RF titer (Ul/ml)	68.5438±76.30074
Positive RF	226(80.4%)
ESR titer (mm/h)	43.434±24.8095
Accelerated ESR	230(81.9%)
CRP titer	17.9390±28.69422
Positive CRP	184(65.5%)
Medication	
Methotrexate	226(80.4%)
leflunomide	45(16%)
Hydroxychloroquine	4(1.4%)
Glucocorticoid	159(56.6%)

Table 2: Data based on Anti-CCP status in RA patients

Characteristics n(%)	**RA patients n=281**		**P value**
	Positive Anti-CCP n=224	**Negative Anti-CCP n=57**	
Female gender	32(11.39%)	6(2.14%)	0.459
Age (years)	51.192±12.940	58.456±11.2870	**<0.0001**
Disease duration (years)	4.48±4.280	3.04±2.712	**0.016**
Erosion	64(22.78%)	3(1.07%)	**<0.0001**
Active tobacco (males)	22(7.83%)	1(0.36%)	**0.047**
Disease activity			
Remission	1(0.36%)	2(0.71%)	**0.045**
Low	18(6.41%)	20(7.12%)	**<0.0001**
Moderate	123(43.77%)	30(10.68%)	0.758
High	82(29.18%)	5(1.78%)	**<0.0001**
DAS28	4.7166±1.19056	3.7119±1.07554	**<0.0001**
Joint damage			
Hands	158(56.23%)	34(12.10%)	0.115
Wrists	144(51.25%)	25(8.90%)	**0.005**
Knees	126(44.84%)	32(11.39%)	0.988
Elbows	94(33.45%)	15(5.34%)	**0.030**
Shoulders	93(33.10%)	7(2.49%)	**<0.0001**
Feet	71(25.27%)	15(5.34%)	0.431
Ankle	39(13.88%)	5(1.78%)	0.109
Laboratory assessment			
ESR(mm/h)	45.875±25.0779	33.842±21.3473	**0.001**
CRP (Ul/ml)	19.0826±31.27544	13.4451±13.99490	0.186
Drugs use			
Methotrexate	188(66.90%)	38(13.52%)	**0.003**
leflunomide	35(12.46%)	10(3.56%)	0.724
Hydroxychloroquine	3(1.07%)	1(0.36%)	0.813
Glucocorticoid	132(46.98%)	27(9.61%)	0.116

Table 3: Charactiristics of RA patients according to Anti-CCP and RF status.

Characteristics n(%)/(Mean±SD)	RA patients n=281			P value
	Anti-CCP- FR- N=55	Anti-CCP- FR+ N=2	Anti-CCP+ RF+ N=224	
Female gender	50(17.79%)	1(0.36%)	192(68.33%)	0.191
Age (years)				
≤ 45	6(2.14%)	00	66(23.49%)	**0.013**
≥46	49(17.44%)	2(0.71%)	158(56.23%)	
Disease duration (years)				
<4	41(14.59%)	1(0.36%)	124(44.13%)	**0.033**
5-11	13(4.63%)	1(0.36%)	86(30.60%)	0.112
12-18	1(0.36)	00	5(1.78%)	0.961
>18	00	00	9(3.20%)	0.306
Erosion	2(0.71%)	1(0.36%)	64(22.78%)	**<0.0001**
Active tobacco(males)	00	1(0.36%)	22(7.83)	**0.006**
Disease activity				
Remission	2(0.71%)	00	1(0.36%)	0.118
Low	20(7.12%)	00	18(6.41%)	**<0.0001**
Moderate	28(9.96%)	2(0.71%)	123	0.373
High	5(1.78%)	00	82(29.18%)	**<0.0001**
Joint damage				
Hands	33(11.74%)	1(0.36%)	158(56.23%)	0.276
Wrists	23(8.19%)	2(0.71%)	144(51.25%)	**0.005**
Knees	31(11.03%)	1(0.36%)	126(44.84%)	0.948
Elbows	14(4.98%)	1(0.36%)	94(33.45%)	0.075
Shoulders	6(2.14%)	1(0.36%)	93(33.10%)	**<0.0001**
Feet	14(4.98%)	1(0.36%)	71(25.27%)	0.558
Ankle	4(1.42%)	1(0.36%)	39(13.88%)	0.073
Accelerated ESR	39(13.88%)	2(0.71%)	189(6.26%)	0.054
Positive CRP	32(11.39%)	1(0.36%)	151(53.74%)	0.391
Methotrexate intake	36(12.81%)	2(0.71%)	188(66.90%)	**0.007**

Table 4: Binary regression for the presence of Anti-CCP

Factors	RA Patients n= 281		
	OR	95% IC	P value
Age (years)	0.945	0,919-0.973	**<0.0001**
Disease duration (years)	1.159	1.023-1.313	**0.021**
DAS28	2.230	1.648-3.017	**<0.0001**
ESR(mm/h)	1.024	1.009-1.039	**0.001**
CRP (Ul/ml)	1.014	0.995-1.034	0.146
RF (Ul/ml)	1.158	1.112-1.206	**<0.0001**

DISCUSSION:

Positive anti-CCP status is primarily associated with bone loss, disability, disease duration and disease activity in RA patients [17]. Our cross study showed this relationship between clinical characteristics, disease activity, joints damages and Anti-CCP status in Algerian RA patient from western Algeria (Sidi Bel Abbes region in particular).

BARRA.L et al illustrated that positive Anti-CCP group were younger (p<0.0001) with a longer disease duration [18]. Moreover, ARNAB.B et al, reported a similar results regarding the duration of the disease and Anti-CCP (p=0.003) [19]. Orsolini. G et al [20] reported as well a correlation between disease duration and Anti-CCP status (p=0.014). Anti-CCP negative patients were older with less disease activity [21].

There is a strong association between anti-CCPs and radiological joints damages [22]. Ghozlani et al [23] confirm the influence of anti-CCPs status on radiological erosion (p=0.001). Furthermore. Yang et al[24] noted a high correlation between Anti-CCP positive and sever joint damage(<0.005).Another study by Im et al[13] showed a significant association between erosion and Anti-CCP positive (p=0.0024). Barra et al [18] conclude the same result in 160 patients (p=0.0058). However, the results of Slimani et al [21] disagreed with previous investigations, they did not find any relation between erosion and Anti-CCP status.

In RA there is a significant association between RF, anti-ccp and disease severity [23-25]. However, patients positive for anti-CCPand RF both had a high risk of disease progression [26]. In addition, Forslind et al.[22] show that anti-CCP appeared to be an important predictor in early RA. Nonetheless, Barra et al [18] did not find any significant association between RF positivity and erosive disease.

A significant relation between radiologic assessment of wrist, hands and positive Anti-CCP was observed in the Serdaroğlu et al data[27]. In our investigation we found a significant correlation between wrist radiologic damages and positive Anti-CCP patients (p=0.005)

According to another investigation [28-29-30-31]. Our study demonstrate a high association between Anti-CCP status and DAS28 (p**<0.0001).** These results were in contradiction with some studies from Tunisia, Thailand, Egypt and Italy [25-30-32-20].

There was no significant correlation between the analyses of laboratory assessment and positive Anti-CCP[23-33-18-27], many studies disagreed with this investigation[19-21-22-34-35], they found a high significant relation between ESR and Anti-CCP status similar to our results (p=0.001).

Smoking increases the high secretion of anti-CCP antibodies in RA patients with shared epitope[36-37]. Forslind et al [22], García de Veas Silva et al [38] reported a high significant association between Anti-CCP status and smoking. Our data demonstrate a significant association (p=0.047). Other studies [18-20] were paradoxical with previous results that showed no significant difference between tobacco status and positive Anti-CCP.

Likewise, The most common received drug in our data was Methotrexate with a significant different with Positive Anti-CCP patients (p=0.003).Nevertheless, some studies did not find any correlation between Methorexate use and Anti-CCP positive [18-21]

CONCLUSION:

Our data showed that Algerian RA patients with positive Anti-CCP antibodies have an active high disease activity and long disease duration. Anti-CCP was considered as a predicator factor for, radiologic erosion joint progression and as prognostic factor of RA to predict the course of disease activity and the effectiveness of the treatment. Further studies on larger numbers of patients are needed to confirm our findings.

Acknowledgements:

We would like to thank the patients for their participation and staff at the Internal Medicine of the Departments of Internal Medicine and Functional Rehabilitation of the University Hospital of Sidi-bel-Abbes for their invaluable support, guidance, and educational insight.

Conflict of interest:

The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis & Rheumatism, 2002; 46(2):328-46.
2. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. Journal of Autoimmunity, 2010; 35(1):10-4.
3. Avouac J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Annals of the Rheumatic Diseases, 2005; 65(7):845-51.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2006; 36(3):182-8.
5. Slimani S, Ladjouze-Rezig A. Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. Rheumatology, 2014; 53(3):571-3.
6. Kirwan JR, Quilty B. Prognostic criteria in rheumatoid arthritis: can we predict which patients will require specific anti-rheumatoid treatment? Clin Exp Rheumatol, 1997; 15 Suppl 17:S15-25.
7. Haugeberg G, Bøyesen P, Helgetveit K, Prøven A. Clinical and Radiographic Outcomes in Patients Diagnosed with Early Rheumatoid Arthritis in the First Years of the Biologic Treatment Era: A 10-year Prospective Observational Study. J Rheumatol, 2015; 42(12):2279-87.
8. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti–Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med, 2007; 146(11):797.
9. Svärd A, Kastbom A, Reckner-Olsson Å, Skogh T. Presence and utility of IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA project. Arthritis Res Ther, 2008; 10(4):R75.
10. van Venrooij WJ, Zendman AJW, Pruijn GJM. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews, 2006; 6(1):37-41.
11. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: A prospective cohort study. Arthritis & Rheumatism, 2004; 50(3):709-15.
12. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis: Anti-CCP Antibody and IgA-RF Predict RA. Arthritis & Rheumatism, 2003; 48(10):2741-9.

13. Im CH, Kang EH, Ryu HJ, Lee JH, Lee EY, Lee YJ, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with radiographic erosion in rheumatoid arthritis independently of shared epitope status. Rheumatol Int, 2009; 29(3):251-6.

14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum, 2010; 62(9):2569-81.

15. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. Arthritis Rheum, 2001; 44(11):2485-91.

16. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis: MODIFIED DISEASE ACTIVITY SCORE. Arthritis & Rheumatism, 1995; 38(1):44-8.

17. Cheng T-T, Yu S-F, Su F-M, Chen Y-C, Su BY-J, Chiu W-C, et al. Anti-CCP-positive patients with RA have a higher 10-year probability of fracture evaluated by FRAX®: a registry study of RA with osteoporosis/fracture. Arthritis Research & Therapy, 2018; 20(1):16.

18. Barra L, Bykerk V, Pope JE, Haraoui BP, Hitchon CA, Thorne JC, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. J Rheumatol, 2013; 40(8):1259-67.

19. Arnab B, Biswadip G, Arindam P, Shyamash M, Anirban G, Rajan P. Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? J Cardiovasc Dis Res, 2013;4(2):102-6.

20. Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D, et al. Titer-Dependent Effect of Anti-Citrullinated Protein Antibodies On Systemic Bone Mass in Rheumatoid Arthritis Patients. Calcif Tissue Int, 2017; 101(1):17-23.

21. Slimani S, Abbas A, Ben Ammar A, Kebaili D, Ali EH, Rahal F, et al. Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria: a multicenter study. Rheumatol Int, 2014; 34(9):1235-9.

22. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B, BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). Ann Rheum Dis, 2004; 63(9):1090-5.

23. Ghozlani I, Mounach A, Ghazi M, Kherrab A, Niamane R, El Maghraoui A. Influence of anti-cyclic citrullinated peptide on disease activity, structural severity, and bone loss in Moroccan women with rheumatoid arthritis. The Egyptian Rheumatologist, 2018; 40(2):73-8.

24. Kim HH, Kim J, Park S-H, Kim S-K, Kim O-D, Choe J-Y. Correlation of anti-cyclic citrullinated antibody with hand joint erosion score in rheumatoid arthritis patients. Korean J Intern Med, 2010; 25(2):201-6.

25. Mb H, S M, N K, H M, F F, A R, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in south Tunisian patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and severity. J Clin Lab Anal, 2013; 28(1):21-6.

26. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. Ann Rheum Dis, 2008; 67(2):212-7.

27. Serdaroğlu M, Çakırbay H, Değer O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int, 2008; 28(10):965-70.

28. Bodur H, Ataman S, Akbulut L, Evcik D, Kavuncu V, Kaya T, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol, 2008; 27(9):1119-25.

29. Önder B, Kurtaran A, Kimyon S, Selçuk B, Akyüz M. Association of anti-CCP positivity with serum ferritin and DAS-28. Rheumatol Int, 2009; 30(2):223-7.

30. Vanichapuntu M, Phuekfon P, Suwannalai P, Verasertniyom O, Nantiruj K, Janwityanujit S. Are anti-citrulline autoantibodies better serum markers for rheumatoid arthritis than rheumatoid factor in Thai population? Rheumatol Int, 2010; 30(6):755-9.

31. Alexiou I, Germenis A, Ziogas A, Theodoridou K, Sakkas LI. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord, 2007; 8(1):37.

32. Abdel-Nasser AM, Mahmoud MH, El Mansoury TM, Osman AM. Anti-CCP2 is an adjunct to, not a surrogate for, rheumatoid factor in the diagnosis of rheumatoid arthritis: diagnostic utility of anti-CCP2 antibodies in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology, 2008; 37(5):329-36.

33. Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Sherer Y, Orbach H, Gerli R, et al. The Diagnostic Utility of Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies, Matrix Metalloproteinase-3, Rheumatoid Factor, Erythrocyte Sedimentation Rate, and C-reactive Protein in Patients with Erosive and Non-erosive Rheumatoid Arthritis. Clinical and Developmental Immunology, 2005; 12(3):197-202.

34. bn Yacoub, Y., Amine, B., Laatiris, A. et al. Rheumatoid factor and antibodies against citrullinated peptides in Moroccan patients with rheumatoid arthritis: association with disease parameters and quality of life. Clin Rheumato, 2012; 31:329–334.

35. González-Febles J, Rodríguez-Lozano B, Sánchez-Piedra C, Garnier-Rodríguez J, Bustabad S, Hernández-González M, et al. Association between periodontitis and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. Arthritis Res Ther, 2020; 22(1):27.

36. Linn-Rasker SP. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. Annals of the Rheumatic Diseases, 2006; 65(3):366-71.

37. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis & Rheumatism, 2002; 46(4):862-73.

38. García de Veas Silva JL, González Rodríguez C, Hernández Cruz B. Asociación del epítopo compartido, el tabaquismo y la interacción entre ambos con la presencia de autoanticuerpos (anti-PCC y FR) en pacientes con artritis reumatoide en un hospital de Sevilla, España. Reumatología Clínica, 2019; 15(5):289-95.

PRESENTATION DE L'ARTICLE II

Y-a-t-il une association entre les anticorps anti-peptides citrullinés et la sévérité des paramètres de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients algériens ?

Is there an association between Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and the Severity of Rheumatoid Arthritis Parameters in Algerian Patients?

Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2020; 10(4):17-24

II.1 Contexte :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique des articulations et parfois extra-articulaire, caractérisée par une destruction irréversible des articulations, des os et une perte de la fonction **(Avouac, 2005; Tobón *et al*., 2010).** Avec une prévalence de 0.5% chez les adultes dans les pays occidentaux et de 0.13% en Afrique du Nord (notamment en Algérie) **(Alamanos *et al*., 2006; Slimani & Ladjouze-Rezig, 2014).** Une recherche clinique fiable avec l'utilisation de tests spécifiques serait très utile pour le diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde et le protocole thérapeutique**(Kirwan & Quilty, 1997).**

Nombreuses études effectuées ces deux dernières décennies indiquent que les anticorps anti-CCP (anticorps anti-peptide/protéine citrullinée) et les facteurs rhumatoïdes (FR), ont été considérés comme des facteurs majeurs de la destruction des articulations. Les anticorps anti-CCP sont un marqueur plus spécifique que les FR, en raison de leur haute spécificité pour la PR***(Haugeberg et al*., 2015; Nishimura *et al*., 2007).**

Récemment, les anticorps anti-CCP sont devenus un test majeur de l'évolution de la maladie, de la sévérité et du diagnostic précoce. Ils peuvent être détectés avant l'apparition des symptômes de la PR, ce qui prouve leur importance dans la physiopathologie de la PR **(Im *et al*., 2009; Rantapää-Dahlqvist *et al*., 2003; van Gaalen *et al*., 2004).**

Dans l'article précédent nous avons trouvé que le tabagisme augmente le risque de sécrétion d'anti-ccp (anticorps anti-protéines citrullinées), nous nous sommes donc intéressés dans un second temps à démontrer les relations entre le statut des anticorps anti-peptide/protéine citrullinés (présence/absence) et les caractéristiques cliniques, la sévérité de la maladie, les dommages radiologiques et les paramètres biologiques chez les patients algériens atteints de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que leur importance comme facteur prédictif pour le diagnostic de la PR.

II.2 Résumé des résultats :

- Au total, 281 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été inclus dans notre étude (86.5 % étaient des femmes ; sex-ratio femmes/hommes : 7.3947) avec un âge moyen de 52.665 ans (des extrêmes de 14 à 80), la tranche d'âge la plus touché était celle de ≥46 ans avec un taux de 74,4 %.
- Plus que la moitié de nos patients étaient affectés aux articulations des mains (68,3 %), suivies des poignets (60,1 %).
- La durée moyenne de la maladie et le DAS28 de nos patients était respectivement de 4,19±4,050 ans et 4,5128±1,23452. La majorité était séropositive et diagnostiquée avec une activité modérée de la maladie.
- Le Méthotrexate était le médicament le plus couramment utilisé dans le traitement de la PR.
- Une forte signification a été noté entre le groupe anti-ccp positif et l'atteinte des épaules, la présence des érosions, le DAS28 et la forte activité de la maladie (p=<0.0001).
- La positivité d'anti-ccp était significativement associée avec le tabagisme (p=0.047), la vitesse de la sédimentation (p=0.001) et l'utilisation du Méthotrexate (p=0.003).
- Une corrélation mutuelle a été observée entre la durée de la maladie et l'expression d'anti-ccp, les patients dans le groupe anti-ccp positif présentaient une longue durée de la maladie (p=0,016).
- Aucune relation significative n'a été observée entre la CRP, le sexe et les 2 groupes (d'anti-ccp +/-).

Nos données ont montré que les patients algériens atteints de PR positifs pour l'anticorps anti-CCP ont une forte activité et une longue durée de la maladie. Les anticorps anti-CCP ont été considérés d'une part comme un facteur prédictif de l'évolution des dommages et les atteintes articulaires et d'autre part comme un facteur pronostique de la PR pour prévoir l'évolution de l'activité de la maladie et l'efficacité du traitement.

Article III

Impact of Gender and Age-at-onset on Clinical and Medical Features of Rheumatoid Arthritis in Western Algerian Population.

Siheme Ouali , Khalida Zemri , Khedoudja Kanoun , Harir Noria , Feriel Sellam , Zahira Benaissa, Sid Tadj Hebri , Ouassini Bensaber , Douniazad Elmehadji and Zouaoui Nadji

Zahedan J Res Med Sci. 2022 January; 24(1):e108918

DOI/10.5812/zjrms.108918

Uncorrected Proof

Zahedan J Res Med Sci. 2022 January; 24(1):e108918. doi: 10.5812/zjrms.108918.

Published online 2021 December 8. **Research Article**

Impact of Gender and Age-at-onset on Clinical and Medical Features of Rheumatoid Arthritis in Western Algerian Population

Siheme Ouali [1], Khalida Zemri [1], Khedoudja Kanoun [1], Harir Noria [1,*], Feriel Sellam [2], Zahira Benaissa [1], Sid Tadj Hebri [3], Ouassini Bensaber [4], Douniazad Elmehadji [1] and Zouaoui Nadji [3]

[1] Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health,Department of Biology, DjillaliLiabes University of Sidibel Abbes, (EX ITMA), Algeria, North Africa
[2] National Research Center of Biotechnology (CRBt), Algeria, North Africa
[3] Department of Internal Medicine, CHU SidiBel Abbes, Algeria, North Africa
[4] Department of Functional Rehabilitation, CHU SidiBel Abbes, Algeria, North Africa

[*] *Corresponding author*: Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health,Department of Biology, DjillaliLiabes University of Sidibel Abbes, (EX ITMA), Algeria, North Africa. Email: harirnoria16@gmail.com

Received 2020 August 27; **Revised** 2020 December 02; **Accepted** 2020 December 09.

Abstract

Background: This study aimed to demonstrate the gender and age-at-onset differences in rheumatoid arthritis (RA) in the western Algerian population and their impacts on patients' clinical features and medical management.

Methods: A retrospective cross-sectional study was carried out at the Internal Medicine and Functional Rehabilitation Departments (University Hospital of Sidi-bel-Abbes region) based on medical records of over 306 RA patients diagnosed between 2016 and 2019 according to ACR 1987 criteria. Late-onset RA (LORA) was defined as disease onset at 51 years of age or older. All data were processed and analyzed via SPSS 22.0.

Results: We enrolled 306 rheumatoid arthritis patients (85% women) with a mean age-at-onset of 52.47 ± 12.14. Algerian RA women were more at risk of developing type 2 diabetes ($P = 0.035$), hypertension ($P = 0.003$), and thyroid disorders ($P = 0.05$). We did not find any significant relationship between clinical features, laboratory data, and gender. The LORA group comprised 60.5% of our study population with a higher number of comorbidities such as hypertension ($P < 0.001$), osteoporosis ($P = 0.007$), and scleroderma ($P = 0.014$). Nonetheless, we found evidence of an association between positive anti-CCP, RF rate, and age-at-onset ($P = 0.001$ and $P < 0.001$, respectively).

Conclusions: Algerian RA women with LORA presented a higher prevalence of comorbidities, while Young-onset RA (YORA) was associated with a high rate of RF.

Keywords: Young-onset RA (YORA), Late-onset RA (LORA), Algerian Patients, Rheumatoid Arthritis (RA), Comorbidities, Gender

1. Background

Rheumatoid arthritis (RA) is a common systemic autoimmune disease characterized by chronic inflammation and irreversible destruction of joints and bones (1). The disease has a prevalence of 0.5% and 1% in European and North American populations, respectively, and 0.1% in North Africa (2). It is four times more prevalent in women than men due to sex hormones and genetic predisposition (3). Several studies found that comorbidities differ between genders (3, 4). Moreover, the published data concluded different clinical aspects, including age, biological assessment, radiological damage, and comorbidities between genders (5).

Age at RA onset could be considered a criterion of poor prognosis frequently found in the literature, which explains the importance of studies and research about the effect of age-at-onset on RA development (6). As accepted, late-onset RA (LORA) usually begins after 50 to 65 years, while young-onset RA (YORA) develops between 30 to 45 years. Besides, YORA is characterized by a high rate of remission, a lower frequency of radiographic progression and functional score, a higher rate of anti-CCP and RF than LORA (7).

2. Objectives

This study aimed to investigate the gender and age at RA onset differences in the western Algerian population and their effects on clinical features and medical management of Algerian RA patients.

Copyright © 2021, Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

Uncorrected Proof

3. Methods

3.1. Population

This cross-sectional study was done at the level of Internal Medicine in partnership with the Functional Rehabilitation Departments of the University Hospital of Sidi-bel-Abbes region from 2016 to 2019 on the records of over 306 RA patients diagnosed according to ACR 1987 criteria. We recorded the demographic characteristics, such as sex and age, and clinical features, including disease duration, Disease Activity Score 28 (DAS28, running from 0 to 10), radiologic progression, laboratory assessment, and medication. We aimed to make a comparative study of gender and age-at-onset in RA. Besides, LORA was defined as a disease onset at 51 years of age or older.

3.2. Statistical Analysis

Our results were presented as frequencies and percentages for categorical variables using Pearson chi-square test (χ^2) and means and standard deviations for continuous variables using the independent sample *t* test. Values are expressed as numbers (percentages) or mean ± standard deviation. Anti-CCP and rheumatoid factor (RF) ratios were compared according to age-at-onset using the correlation test. All data were processed and analyzed via SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation; Chicago, IL, August 2013). The level of significance was set at < 5%.

4. Results

4.1. Patient Characteristics

We enrolled 306 RA patients (85% women) with a mean age of 52.47±12.14.

4.2. Gender Difference

The sample included 260 women and 46 men of comparable age-at-onset of RA (52.58 ± 2.23 and 53.65 ± 11.68 years, respectively; P = 0.58), disease duration (4.15 ± 3.93 and 4.56 ± 4.06, respectively; P = 0.52), and DAS28 (4.52 ± 1.22 and 4.63 ±1.23, respectively; P = 0.6). Hand joints were the most reported sites of joint disorder in both genders (57.5% and 10.8%, respectively; P = 0.59). Besides, 21.2% of women had erosive RA (P = 0.87). We did not find any significant relationship between laboratory data (CRP, ESR, anti-CCP, and RF), treatment, and gender. Women presented anemia more frequently than men (21.9% vs. 1%; P = 0.004) (Table 1).

Table 2 illustrates the comorbidity profile against gender in RA. As observed, most of the men were smokers (P < 0.001). Also, 13.7% and 36.6% of patients (women) suffered from type 2 diabetes and hypertension, respectively, with a significant correlation (P = 0.035 and P = 0.003, respectively). Moreover, 5.6% of patients had lung disorders, including 4.9% of men (P < 0.001). A significant correlation was found between thyroid disorders and female gender (P = 0.05).

4.3. Age Difference

More than half of our patients (60.5%) were in the LORA group (51% women and 9.5% men; P = 0.69). The mean disease duration was 3.82 ± 3.23 in YORA against 4.47 ± 4.34 years in LORA (P = 0.16). A significant relationship was found between LORA and knee damage (P = 0.008) but not with erosion, DAS28, and ESR. Most of the patients (44.8%) in the LORA group presented positive anti-CCP and RF (P = 0.001 and P < 0.001, respectively) (Table 3). Concerning comorbidities, we noticed a dominance of hypertension, osteoporosis, and scleroderma in the LORA group (P < 0.001, P = 0.007, and P = 0.014, respectively) (Table 4).

Figures 1 and 2 and Table 5 show the correlation between serological rates (anti-CCP and RF titer) and age-at-onset.

5. Discussion

To the best of our knowledge, the current study is the first that examines the profile of rheumatoid arthritis against gender and age-at-onset in the western Algerian population. This study aimed to evaluate the impacts of gender and age on clinical characteristics, medical management, and comorbidities of rheumatoid arthritis patients.

5.1. Gender Difference

The clinical features of RA patients vary according to sex (8). Our study demonstrated that Algerian RA women suffered from comorbidities more than men. Cross-sectional studies in Latin-American countries reported a clear female predominance (3). Ouali et al. (9) reported that most patients were women, which concords with our results and could be explained by the impact of sex hormones on the immune system (10). In the present study, we found no significant relationship between clinical variables (mean age, disease duration, and DAS28) and gender of RA patients, as confirmed by several studies (4, 11, 12). It also agrees with Barragán-Martínez et al. (3), Ahlmén et al. (13), and Coffey et al. (14) studies.

Anti-CCP and RF can be predictors of rheumatoid arthritis activity (15). Our results add to several authors' findings (4, 9, 14, 16, 17), highlighting that anti-CCP or RF titer did not differ between female and male RA patients.

Table 1. Clinical, Radiologic, and Laboratory Data in Rheumatoid Arthritis Patients Based on Gender

	Women	Men	P Value
Age-at-onset	52.588 ± 2.2359	53.652 ± 11.6871	0.585
Disease duration	4.158 ± 3.9341	4.565 ± 4.0642	0.52
Region			0.851
Rural	70 (22.9)	13 (4.2)	
Urban	190 (62.1)	33 (10.8)	
Radiologic joint damage			
Hands	176 (57.5)	33 (10.8)	0.59
Wrists	161 (52.6)	30 (9.8)	0.67
Knees	146 (47.6)	24 (7.8)	0.61
Elbows	95 (31)	21 (6.9)	0.24
Shoulders	93 (30.4)	15 (4.9)	0.68
Feet	77 (25.2)	17 (5.6)	0.32
Ankle	35 (11.4)	10 (3.3)	0.14
Erosion	65 (21.2)	12 (3.9)	0.87
DAS28	4.5286 ± 1.2290	4.632 ± 1.2390	0.6
ESR	43.446 ± 24.7641	43.478 ± 24.9798	0.25
CRP	19.2303 ± 30.8062	13.9391 ± 12.4531	0.99
Anti-CCP positivity	208 (68)	38 (12.4)	0.68
RF positivity	209 (68.3)	40 (13.1)	0.29
Anemia	67 (21.9)	3 (1)	0.004
DMARDs			
Methotrexate	215 (70.3)	34 (11.1)	0.16
Leflunomide	40 (13.1)	8 (2.6)	0.73

Table 2. Comorbidity Profile Against Gender in Rheumatoid Arthritis Patients

	Women	Men	P Value
Smoking	0 (0)	31 (10.1)	< 0.001
Type 2 diabetes	42 (13.7)	2 (0.7)	0.035
Hypertension	112 (36.6)	9 (2.9)	0.003
Solid neoplasia	3 (1)	0 (0)	0.46
Osteoporosis	22 (7.2)	1 (0.3)	0.136
Thyroid disorders	20 (6.5)	0 (0)	0.05
Stomach ulcers	7 (2.3)	0 (0)	0.26
Pulmonary disease	2 (0.7)	15 (4.9)	< 0.001
Scleroderma	9 (2.9)	0 (0)	0.20

Similar to our prior results, erosions were not associated with gender groups (13, 14).

Anemia is a common comorbidity associated with RA (18). Agrawal et al. (19) illustrated that RA women suffered from anemia more than RA men. Our cohort found a significant correlation between anemia and female sex ($P = 0.004$). Besides, most RA men were smokers ($P < 0.001$). Our results and those of Uhlig et al. (20), Manfredsdottir et al. (21), and Ruiz-Esquide et Sanmartí (22) emphasize the relationship between smoking and RA risk in men.

Uncorrected Proof

Table 3. Clinical, Radiologic and Laboratory Data in Rheumatoid Arthritis Patients Based on Age-at-onset

	YORA (≤ 50 Years)	LORA (≥ 51 Years)	P Value
Age-at-onset	40.529 ± 7.919	60.741 ± 6.408	–
Disease duration	3.826 ± 3.2318	4.476 ± 4.3453	0.16
Area			0.756
Rural	34 (11.1)	49 (16)	
Urban	87 (28.4)	136 (44.4)	
Joint damage			
Hands	84 (27.5)	125 (40.8)	0.73
Wrists	80 (26.1)	111 (36.3)	0.28
Knees	56 (18.3)	114 (37.3)	0.008
Elbows	47 (15.4)	69 (22.5)	0.78
Shoulders	45 (14.7)	63 (20.6)	0.57
Feet	32 (10.5)	62 (20.3)	0.19
Ankle	15 (9.4)	30 (9.8)	0.35
Erosion	37 (12.1)	40 (13.1)	0.078
DAS28	4,5534 ± 1,2801	4,5380 ± 1,1979	0.91
ESR	42,5619 ± 25,1017	44,0324 ± 24,5772	0.61
CRP	18,5157 ± 38,0237	18,3819 ± 20,8997	0.96
Anti-CCP positivity	109 (35.6)	137 (44.8)	0.001
RF positivity	112 (36.6)	137 (44.8)	<0.001
Anemia	26 (8.5)	44 (14.4)	0.64
DMARDs			
Methotrexate	103 (33.7)	146 (47.7)	0.17
Leflunomide	20 (6.5)	28 (9.2)	0.74

Table 4. Comorbidity Profile of Rheumatoid Arthritis Patients Against Age-at-onset

	YORA (≤ 50 Years)	LORA (≥ 51 Years)	P Value
Smoking	13 (4.2)	18 (5.9)	0.774
Type 2 diabetes	12 (3.9)	32 (10.5)	0.072
Hypertension	27 (8.8)	94 (30.7)	< 0.001
Solid neoplasia	1 (0.3)	2 (0.7)	0.825
Osteoporosis	3 (1)	20 (6.5)	0.007
Thyroid disorders	8 (2.6)	12 (3.9)	0.96
Stomach ulcers	2 (0.7)	5 (1.6)	0.548
Pulmonary disease	6 (2)	11 (3.6)	0.712
Scleroderma	0 (0)	9 (2.9)	0.014

Dougados et al. (23) confirmed the strong association of some comorbidities with rheumatoid arthritis. According to several data, there is a high impact of sex on RA comorbidities (24). We reported a significant gender difference according to some comorbidities. Sex hormones have a significant impact on the development of type 2 diabetes mellitus (25, 26). Accordingly, previous studies reported a significant correlation between female sex and type 2 diabetes in RA patients (4, 11), and our results confirm this association (P = 0.0035).

Uncorrected Proof

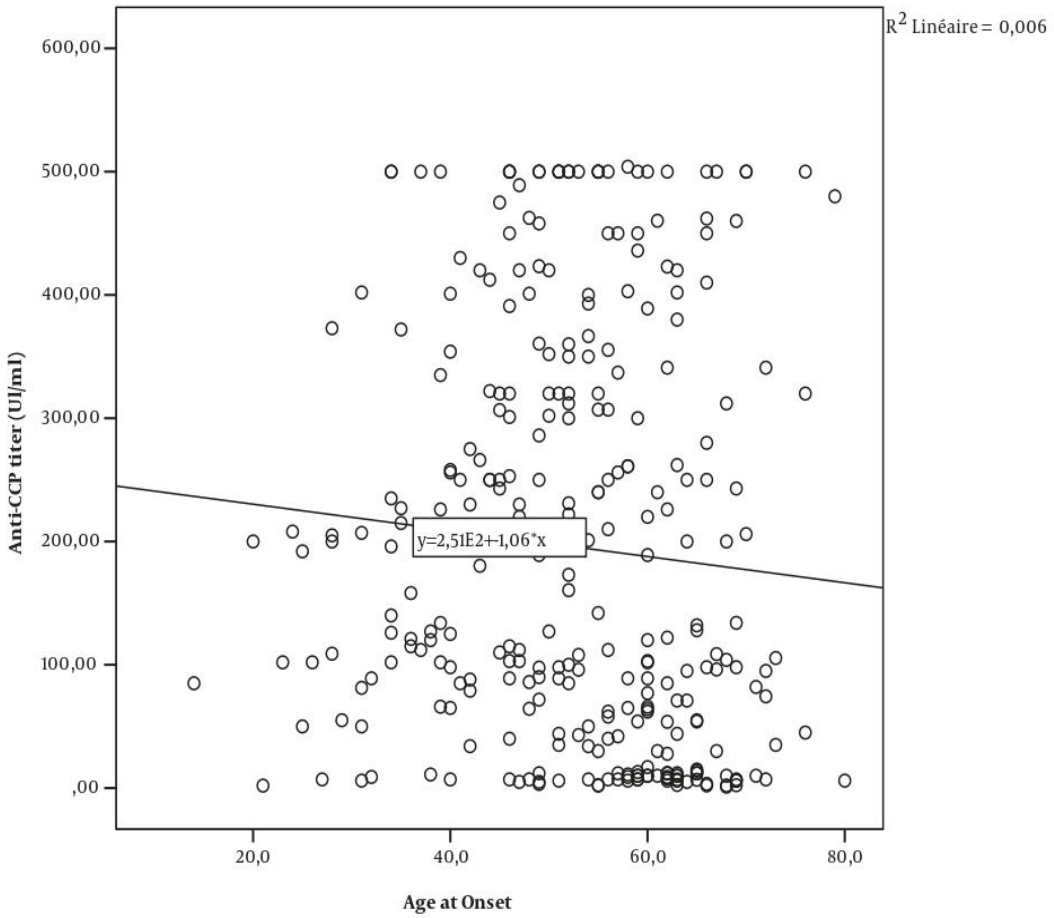


Figure 1. Linear correlation of Anti-CCP rates and age-at-onset of Rheumatoid Arthritis

Table 5. Correlation Between Age-at-onset and Serological Parameters

Variables	Age-at-onset (y)	
	r (Correlation Coefficient)	p
Anti-CCP	-0.77	0.18
RF	-0.155	0.006

Medication, inflammations, and oxidative stress were the most risk factors of hypertension prevalence in RA patients (27, 28). Aurrecoechea et al. (4, 11) did not find any correlation between gender and hypertension. Other studies disagreed with this investigation (3, 29), similar to our survey (P = 0.003). On the other hand, many studies confirmed the association between RA and autoimmune thyroid disease (AITD) (30). It was reported that women are affected more than men by AITD (31), with an incidence of 4.4% (× 1,000,000) in the USA (32). Barragán-Martínez (3) affirmed that RA women are most affected by AITD, with a significant association (P = 0.005).

Our results illustrated a significant association of pulmonary disease with the men group (P < 0.001). Aurrecoechea et al. (4, 11) attempted to explain this association. Nevertheless, other investigators demonstrated pulmonary disease prevalence among males due to a genetic predisposition (33, 34).

5.2. Age Difference

We aimed to evaluate the impact of age-at-onset on RA patients' clinical and medical features. The RA incidence is relatively high in elderly-onset RA (35) due to the immunosenescence phenomenon associated with age (36). Clinical and medical management of RA differs between elderly and young subjects with RA (37), including serology,

Uncorrected Proof

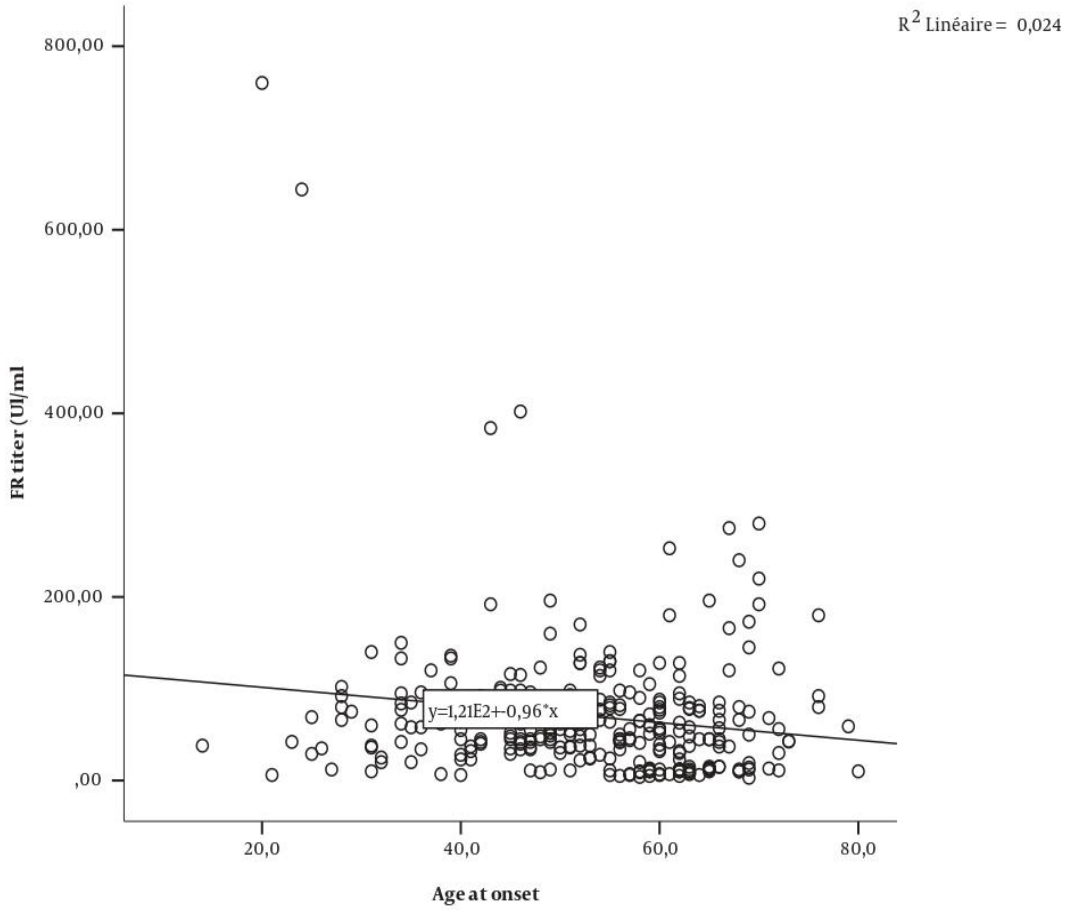


Figure 2. Linear correlation between RF titer and age-at-onset of Rheumatoid Arthritis

medication, and comorbidities (38-41). Our results are consistent with previous findings, but we did not observe any significant differences in disease duration (7, 42), articular erosion, and DAS28 (40, 41, 43) based on age-at-onset.

Anti-CCP was more often positive in the young-onset RA (YORA) than in the late-onset RA (LORA) groups (44), with a higher frequency of the PTPN22 T-variant (45). Our study found evidence of an association between serology status (anti-CCP and RF) and age-at-onset ($P = 0.001$, $P < 0.001$). Similarly, the results of other investigations confirmed a significant association between the anti-CCP titer and age-at-onset in RA patients (7, 9, 46). Tan et al., Chen et al., and Sparks et al. (40, 41, 47) illustrated a significant relationship between positive RF and age. However, García de Veas Silva et al. and González-Febles et al. (48, 49) did not observe any significant relationship between seropositive RA and age.

It was noted that comorbidities were more common in older subjects with a higher prevalence (50). The LORA group presented a significant association with hypertension and osteoporosis ($P < 0.001$) (40, 51), which is similar to the current investigation. Furthermore, the median age at diagnosis was 50 - 58 years in scleroderma (52, 53). Our study confirmed the significant relationship between LORA and scleroderma ($P = 0.014$).

Since this is a retrospective study, we were unable to conclude the impact of gender and age-at-onset on disease severity, RA outcome, and DMARDs choice.

5.3. Conclusions

Clinical, medical, and biological features of RA patients did not differ between genders. However, the comorbidity profile was different between women and men. Anti-CCP and RF were higher in the YORA group. Nevertheless, pa-

Uncorrected Proof

tients with LORA presented some comorbidities, with a significant impact. Further studies are required to prove the effects of gender and age-at-onset on specific outcomes in RA.

Acknowledgments

We would like to thank the patients for their participation and staff at the Internal Medicine of the Departments of Internal Medicine and Functional Rehabilitation of the University Hospital of Sidi-bel-Abbes for their invaluable support, guidance, and educational insight.

Footnotes

Authors' Contribution: Conception and design: Ouali Siheme, Harir Noria, and Zemri Khalida; Administrative support: None; Provision of study materials or patients: Ouali Siheme, Harir Noria, Zemri Khalida, Hebri Sid Tadj, and Bensaber Ouassini; Collection and assembly of data: Ouali Siheme, Harir Noria, and Zemri Khalida; Data analysis and interpretation: Ouali Siheme, Harir Noria, Zemri Khalida, and Hebri Sid Tadj; Manuscript writing: All authors; Final approval of the manuscript: All authors.

Conflict of Interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval: Considering Decree No. 387 (article 25) dated 31 July 2006 about ethical trials in Algeria, we obtained the required access authorizations to the concerned health facilities to accomplish our study protocol. All methods were performed following the International Guidelines for Research Ethics.

Funding/Support: The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Informed Consent: Verbal consent was obtained from each study participant after explaining the purpose and benefits of the study. Verbal consent was used as the study was based on records without taking any biological samples or administering investigational medicine, so it did not introduce more than minimal risk to the study patients. Anonymity and confidentiality of participants were maintained.

References

1. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2006;**65**(7):845–51. doi: 10.1136/ard.2006.051391. [PubMed: 16606649]. [PubMed Central: PMC1798205].
2. Minichiello E, Semerano L, Boissier M. [Incidence, prevalence and severity of rheumatoid arthritis in the 21st century]. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017;**84**(4):303–10. French. doi: 10.1016/j.monrhu.2017.07.002.
3. Barragan-Martinez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, Castellanos-de la Hoz J, Bernal-Macias S, et al. Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gend Med*. 2012;**9**(6):490–510 e5. doi: 10.1016/j.genm.2012.10.005. [PubMed: 23217568].
4. Aurrecoechea E, Llorca Diaz J, Diez Lizuain ML, McGwin GJ, Calvo-Alen J. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA. *Rheumatol Int*. 2017;**37**(4):479–85. doi: 10.1007/s00296-016-3628-7. [PubMed: 27987002].
5. Ilorcadiaz J AE, McGwin G Jr DM. Impact of Gender in the Quality of Life of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis*. 2015;**4**(3). doi: 10.4172/2167-7921.1000160.
6. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;**53**(6):1075–86. doi: 10.1093/rheumatology/ket449. [PubMed: 24501240].
7. Krams T, Ruyssen-Witrand A, Nigon D, Degboe Y, Tobon G, Fautrel B, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2016;**83**(5):511–5. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.010. [PubMed: 26992954].
8. Da Silva JAP, Hall GM. The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheumatol*. 1992;**6**(1):193–219. doi: 10.1016/s0950-3579(05)80344-9.
9. Ouali S, Zemri K, Sellam F, Harir N, Beniassa Z, Hebri ST, et al. Is there an association between Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and the Severity of Rheumatoid Arthritis Parameters in Algerian Patients? *J Drug Deliv Ther*. 2020;**10**(4):17–24. doi: 10.22270/jddt.v10i4.4201.
10. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*. 2004;**13**(9):635–8. doi: 10.1191/0961203304lu1094oa. [PubMed: 15485092].
11. Aurrecoechea E, Diezlizuain ML, Mcgwin Jr G, Calvo-alen J. Impact of gender in the quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *J Arthritis*. 2015;**4**(3):1–7.
12. Katz PP, Yazdany J, Trupin L, Schmajuk G, Margaretten M, Barton J, et al. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;**65**(1):62–70. doi: 10.1002/acr.21810. [PubMed: 22833513]. [PubMed Central: PMC3501549].
13. Ahlmen M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafstrom I, Barfot Study Group. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2010;**69**(1):230–3. doi: 10.1136/ard.2008.102244. [PubMed: 19158113].
14. Coffey CM, Davis J3, Crowson CS. The impact of gender on time to rheumatoid arthritis classification: a retrospective analysis of a population-based cohort. *Rheumatol Int*. 2019;**39**(12):2025–30. doi: 10.1007/s00296-019-04360-2. [PubMed: 31338568]. [PubMed Central: PMC6879821].
15. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2008;**67**(2):212–7. doi: 10.1136/ard.2006.068247. [PubMed: 17526555].
16. Cheng TT, Yu SF, Su FM, Chen YC, Su BY, Chiu WC, et al. Anti-CCP-positive patients with RA have a higher 10-year probability of fracture evaluated by FRAX(R): a registry study of RA with osteoporosis/fracture. *Arthritis Res Ther*. 2018;**20**(1):16. doi: 10.1186/s13075-018-1515-1. [PubMed: 29382355]. [PubMed Central: PMC5791167].

Uncorrected Proof

17. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B, Barfot Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004;**63**(9):1090-5. doi: 10.1136/ard.2003.014233. [PubMed: 15308518]. [PubMed Central: PMC1755129].
18. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;**116 Suppl 7A**:50S-7S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.012. [PubMed: 15050886].
19. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int*. 2006;**26**(12):1091-5. doi: 10.1007/s00296-006-0133-4. [PubMed: 16673131].
20. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999;**26**(1):47-54. [PubMed: 9918239].
21. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;**45**(6):734-40. doi: 10.1093/rheumatology/kei240. [PubMed: 16403829].
22. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tobacco and Other Environmental Risk Factors in Rheumatoid Arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2012;**8**(6):342-50. doi: 10.1016/j.reumae.2012.06.007.
23. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;**28**(3):282-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000267. [PubMed: 27027814].
24. Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;**56**(3):333-45. doi: 10.1007/s12016-018-8672-5. [PubMed: 29372537].
25. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016;**37**(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137. [PubMed: 27159875]. [PubMed Central: PMC4890267].
26. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;**361**(12):1152-63. doi: 10.1056/NEJMoa0804381. [PubMed: 19657112]. [PubMed Central: PMC2774225].
27. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;**47**(9):1286-98. doi: 10.1093/rheumatology/ken159. [PubMed: 18467370].
28. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;**47**(1):72-5. doi: 10.1093/rheumatology/kem311. [PubMed: 18077493].
29. Reckelhoff JF, Zhang H, Srivastava K. Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000;**35**(1 Pt 2):480-3. doi: 10.1161/01.hyp.35.1.480. [PubMed: 10642345].
30. Lazurova I, Jochmanova I, Benhatchi K, Sotak S. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics. *Immunol Res*. 2014;**60**(2-3):193-200. doi: 10.1007/s12026-014-8598-9. [PubMed: 25427993].
31. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;**2**(9):777-80. doi: 10.1038/ni0901-777. [PubMed: 11526384].
32. Beeson PB. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *Am J Med*. 1994;**96**(5):457-62. doi: 10.1016/0002-9343(94)90173-2.
33. Nicolini A, Barbagelata E, Tagliabue E, Colombo D, Monacelli F, Braido F. Gender differences in chronic obstructive pulmonary diseases: a narrative review. *Panminerva Med*. 2018;**60**(4):192-9. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03463-8. [PubMed: 29856178].
34. Tam A, Churg A, Wright JL, Zhou S, Kirby M, Coxson HO, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;**193**(8):825-34. doi: 10.1164/rccm.201503-0487OC. [PubMed: 26599602].
35. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum*. 2003;**48**(4):917-26. doi: 10.1002/art.10897. [PubMed: 12687533].
36. Lindstrom TM, Robinson WH. Rheumatoid arthritis: a role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc*. 2010;**58**(8):1565-75. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02965.x. [PubMed: 20942872]. [PubMed Central: PMC3055796].
37. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020;**19**(6):102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528. [PubMed: 32234572].
38. Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost J, Ristori J. La polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé. *Revue du Rhumatisme*. 2010;**77**(4):326-32. doi: 10.1016/j.rhum.2009.11.024.
39. Tiosano S, Yavne Y, Gendelman O, Watad A, Comaneshter D, Shoenfeld Y, et al. Stroke among Rheumatoid Arthritis Patients: Does Age Matter? A Real-Life Study. *Neuroepidemiology*. 2017;**49**(3-4):99-105. doi: 10.1159/000481992. [PubMed: 29136635].
40. Tan TC, Gao X, Thong BY, Leong KP, Lian TY, Law WG, et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis*. 2017;**20**(6):737-45. doi: 10.1111/1756-185X.12861. [PubMed: 27135312].
41. Chen DY, Hsieh TY, Chen YM, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. *Gerontology*. 2009;**55**(3):250-8. doi: 10.1159/000164393. [PubMed: 18849599].
42. Oguro N, Yajima N, Miwa Y. Age and quality of life in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Mod Rheumatol*. 2020;**30**(1):44-9. doi: 10.1080/14397595.2018.1551274. [PubMed: 30605041].
43. Romao VC, Humby F, Kelly S, Di Cicco M, Mahto A, Lazarou I, et al. Treatment-resistant synovitis and radiographic progression are increased in elderly-onset rheumatoid arthritis patients: findings from a prospective observational longitudinal early arthritis cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;**50**(4):735-43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.018. [PubMed: 32531503].
44. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2006;**65**(4):453-8. doi: 10.1136/ard.2005.041376. [PubMed: 16176994]. [PubMed Central: PMC1798112].
45. Kokkonen H, Johansson M, Innala L, Jidell E, Rantapaa-Dahlqvist S. The PTPN22 1858C/T polymorphism is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive early rheumatoid arthritis in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2007;**9**(3):R56. doi: 10.1186/ar2214. [PubMed: 17553139]. [PubMed Central: PMC2206338].
46. Barra L, Bykerk V, Pope JE, Haraoui BP, Hitchon CA, Thorne JC, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *J Rheumatol*. 2013;**40**(8):1259-67. doi: 10.3899/jrheum.120736. [PubMed: 23378461].
47. Sparks JA, O'Reilly EJ, Barbhaiya M, Tedeschi SK, Malspeis S, Lu B, et al. Association of fish intake and smoking with risk of rheumatoid arthritis and age of onset: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;**20**(1):2. doi: 10.1186/s12891-018-2381-3. [PubMed: 30611246]. [PubMed Central: PMC6320647].
48. García de Veas Silva JL, González Rodríguez C, Hernández Cruz B. Association of the shared epitope, smoking and the interaction be-

Uncorrected Proof

tween the two with the presence of autoantibodies (anti-CCP and RF) in patients with rheumatoid arthritis in a hospital in Seville, Spain. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2019;**15**(5):289-95. doi: 10.1016/j.reumae.2017.08.010.

49. Gonzalez-Febles J, Rodriguez-Lozano B, Sanchez-Piedra C, Garnier-Rodriguez J, Bustabad S, Hernandez-Gonzalez M, et al. Association between periodontitis and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2020;**22**(1):27. doi: 10.1186/s13075-020-2121-6. [PubMed: 32054521]. [PubMed Central: PMC7020577].
50. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;**65**(9):1226-9. doi: 10.1136/ard.2005.051144. [PubMed: 16414968]. [PubMed Central: PMC1798297].
51. Innala L, Berglin E, Moller B, Ljung L, Smedby T, Sodergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;**16**(2):R94. doi: 10.1186/ar4540. [PubMed: 24731866]. [PubMed Central: PMC4060263].
52. Kyndt X, Launay D, Hebbar M, Hatron PY, Fournier C, Michon-Pasturel U, et al. Influence de l'âge sur les caractéristiques cliniques et biologiques de la sclérodermie systémique. *La Revue de Médecine Interne*. 1999;**20**(12):1088-92. doi: 10.1016/s0248-8663(00)87522-0.
53. Gaultier JB, Hot A, Cathebras P, Grange C, Ninet J, Rousset H. [Systemic sclerosis in men]. *Rev Med Interne*. 2008;**29**(3):181-6. French. doi: 10.1016/j.revmed.2007.07.010. [PubMed: 17976873].

PRESENTATION DE L'ARTICLE III

Impact du sexe et de l'âge de début sur les caractéristiques cliniques et médicales de la polyarthrite rhumatoïde dans la population de l'ouest algérien.

Impact of Gender and Age-at-onset on Clinical and Medical Features of Rheumatoid Arthritis in Western Algerian Population.
Zahedan J Res Med Sci. 2022 January; 24(1):e108918

III.1 Contexte:

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune systémique courante caractérisée par une inflammation et une destruction irréversible des articulations **(Avouac, 2005)**. La prévalence de la maladie est de 0.5 % et de 1 % dans les populations européennes et nord-américaines, respectivement, et de 0.1 % en Afrique du Nord **(Minichiello *et al*., 2017)**. Elle est quatre fois plus répandue chez les femmes que les hommes en raison des hormones sexuelles et des prédispositions génétiques. Plusieurs études ont montré que les comorbidités peuvent différer entre les sexes, ainsi que les aspects clinique, radiologique et biologique de la PR **(Aurrecoechea *et al*., 2017; Barragán-Martínez *et al*., 2012) .**

L'âge au moment de l'apparition de la PR peut être considéré comme un critère de mauvais pronostic fréquemment retrouvé dans la littérature, qui explique l'importance des études et des recherches sur l'impact de l'âge d'apparition sur le développement de la PR **(Arnold *et al*., 2014).**

Comme admis, la PR à début tardif (LORA) commence généralement après l'âge de 50 à 65 ans, tandis que la PR à début précoce (YORA) se développe entre l'âge 30 et 45 ans. En outre, le groupe YORA se caractérise par une rémission de la progression radiographique et le score fonctionnel, un taux plus élevé d'anti-CCP et de FR par rapport au groupe LORA **(Krams *et al*., 2016).**

Cette étude visait à étudier les différences de sexe et d'âge au début de la PR dans la population de l'Ouest Algérien et leur impact sur les caractéristiques cliniques et la prise en charge médicale des patients PR.

III.2 Résumé des résultats :

III.2.1 L'analyse comparative selon le genre

- Nous avons colligé dans notre période d'étude 306 patients atteints de PR dont 260 femmes et 46 hommes d'âge comparable au moment de l'apparition de la PR (respectivement 52.58 ±2.23 et 53.65±11.68 ans ; P = 0.58), la durée de la maladie était de 4.15±3.93 et 4.56±4.06 ans, respectivement (P = 0.52) et le DAS28 était de 4.52±1.22 et4.63±1.23, respectivement (P = 0.6).
- Les articulations de la main étaient les sites les plus touchés dans les deux groupes (femmes et hommes). En outre, 21.2 % des femmes présentaient une forme érosive.
- Aucune signification n'a été observée entre les données biologiques (VS, CRP, FR, Anti-CCP), le traitement et le sexe.
- Les femmes présentaient une anémie plus fréquemment que les hommes (21.9 % contre 1 % ; P = 0.004).
- La plupart des hommes étaient fumeurs (P <0.001).
- 13.7 % et 36.6 % des patients (femmes) souffraient respectivement de diabète de type 2 et d'hypertension (P = 0.035 et P = 0.003)
- En outre, 5.6 % des patients présentaient des troubles pulmonaires, dont 4.9 % d'hommes (P < 0.001).
- Une corrélation significative a été observée entre les troubles thyroïdiens et le sexe féminin (P= 0.05).

III.2.2 L'analyse comparative selon l'âge d'apparition de la maladie :

- Plus que la moitié de nos patients (60.5 %) faisaient partie du groupe LORA (PR à début tardif).
- La durée moyenne de la maladie était de 3.82±3,23 ans dans le groupe YORA (PR à début précoce) contre 4.47±4,34 ans dans le groupe LORA (P = 0.16).
- L'atteinte des genoux était significativement corrélée avec le groupe LORA (p=0.008)
- La plus part des patients dans le groupe LORA étaient séropositive pour l'anticorps anti-ccp et les facteurs rhumatoïdes (P =0.001 and P < 0.001, respectivement).

- En ce qui concerne les comorbidités, nous avons remarqué une prédominance de l'hypertension, de l'ostéoporose et de la sclérodermie dans le groupe LORA ($P < 0.001$, $P = 0.007$, et $P = 0.014$, respectivement).
- Nous avons fourni une corrélation linéaire pour mieux illustrer la notion de liaison entre l'expression d'anti-ccp, FR et l'âge d'apparition de la maladie.

Les comorbidités peuvent différer entre les femmes et les hommes. Les anticorps anti-CCP et RF étaient plus exprimés dans le groupe YORA. Néanmoins, les patients dans le groupe LORA présentaient certaines comorbidités, avec un impact significatif.

Article IV

Association of Gout with Rheumatoid Arthritis and Pulmonary Toxicity of Methotrexate: A Case Report about Algerian Women.

Siheme Ouali , Khalida Zemri , Khedoudja Kanoun , Harir Noria, Zahira Benaissa , Feriel Sellam , Karima KARROUBI, Sid Tadj Hebri .

Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2020; 10(4):216-218

http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i4.4262

Available online on 15.07.2020 at http://jddtonline.info

Journal of Drug Delivery and Therapeutics

Open Access to Pharmaceutical and Medical Research

© 2011-20, publisher and licensee JDDT, This is an Open Access article which permits unrestricted non-commercial use, provided the original work is properly cited

Open Access Case Report

Association of Gout with Rheumatoid Arthritis and Pulmonary Toxicity of Methotrexate: A Case Report about Algerian Women

Siheme OUALI[1,2], Khalida ZEMRI[1,2], Khedoudja KANOUN [1,2], Noria HARIR[1,2], Zahira BENAISSA[1,2], Ferial SELLAM[5], Karima KAROUBI[4], Sid Tadj HEBRI[3]

1. Department of Biology, DjillaliLiabes University of Sidibel Abbes, (Ex ITMA), Algeria

2. Laboratory of Molecular Microbiology, Proteomics and Health, Algeria

3. Department of internal medicine, CHU SidiBel Abbes, Algeria

4. Department of internal medicine, EPH Benisaf- AinTemouchent, Algeria

5. National Research Center of Biotechnology. CRBt, Algeria

ABSTRACT

Coexistence of rheumatoid arthritis and gout is considered as rare however some patients may gather both diseases. Long-term treatment with Methotrexate may cause pulmonary pathology. We report a case of a 48-year-old Algerian woman with medical history (swelling of knee and joint pain in the shoulders and hands) diagnosed with Rheumatoid Arthritis (RA), after 3 years of self-medication with Methotrexate; she returned with hyperurecimia that confirmed the co-presence of the gout and RA as well as a pneumonia confirmed with clinical sign and chest X-Ray. Methotrexate dose compliance can reduce adverse effects.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Gout; Pneumonia; Methotrexate; Toxicity.

Article Info: Received 21 April 2020; Review Completed 16 June 2020; Accepted 24 June 2020; Available online 15 July 2020

Cite this article as:

Ouali S, Zemri K, Kanoun K, Harir N, Benaissa Z, Sellam F, Karoubi K, Hebri ST, Association of Gout with Rheumatoid Arthritis and Pulmonary Toxicity of Methotrexate: A Case Report about Algerian Women , Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2020; 10(4):216-218 http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i4.4262

***Address for Correspondence:**

Siheme OUALI, PhD Candidate in Biochemistry-Immunology, Department of Biology, DjillaliLiabes University of Sidibel Abbes, (Ex ITMA), Algeria

INTRODUCTION:

Rheumatoid Arthritis (RA), is an autoimmune disease, it is known as the most frequent chronic inflammatory joint pathology which is characterized by excessive synovial inflammatory response with osteoarticular involvements [01]. The gout is an inflammation of the joints or periarticular joints triggered by monosodium urate microcrystals (UMC) [02] involving a defensive reaction of the organism that relies primarily on innate immunity [03]. Copresent rheumatoid arthritis (RA) and gout is very rare.[04]

This case report focuses on a 48 Year-Old Algerian woman with a history of joint pain at the level of the knees, shoulders and hands that were diagnosed as rheumatoid arthritis and gout disease.

CASE REPORT:

A 48 years old Algerian woman in 2015 with a history of Diabetes and high blood pressure , was admitted to the government hospital for swelling of knee and joint pain in the shoulders and hands since 6 months (The pain score ranging from 7-8/10).

She underwent many biological tests that showed a C-reactive protein (CRP) rate of 24.3mg/L, a high sedimentation rate of 58 mm/h, a positive rheumatoid factor (RF) (+++), An anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) (+++) and normal uric acid level(4.5 mmol/l) .Our patient used Folic acid and methotrexate (MTX).

One month after this treatment, her symptoms of knee swelling and joint pain in the shoulders and hands were attenuated however, the patient lost her sight.

In 2018, the patient came for her usual follow-up; she suffered from chest pain, breathing difficulties, dyspnea and swelling of knee.

Due to these symptoms, the patient was subjected to a clinical examination, cytobacteriological examination of the urine (CEBU), chest X-Ray, C-reactive protein (CRP), sedimentation rate, anti-CCP, rheumatoid factor (RF), uric

acid, creatinine and blood Glucose. The clinical examination shows the presence of nodules in the knees.

After a week, her exams showed that C-reactive protein (CRP) was positive (34.2mg/l) with a high sedimentation rate (45 mm/h), positive RF, positive anti-CCP and hyperurecimia (10.8mmol/l).

The CEBU (Cytobacteriological examination of urine) showed the presence of sodium urate crystals **(Figure 1).**

All her investigations (medicals and biological tests) confirmed the coexistence of rheumatoid arthritis and gout with each other.

The chest X-Ray revealed pneumonia **(Figure 2).**

MTX treatment was stopped by the doctors, and they decided to replace it by colchicines and non steroidal anti-inflammatory.

In july 2019, We recorded the patient's death after a cerebrovascular accident (stroke).



Figure 1: Cytobacteriological examination of urine demonstrating the presence of sodium urate crystals (GR×100)

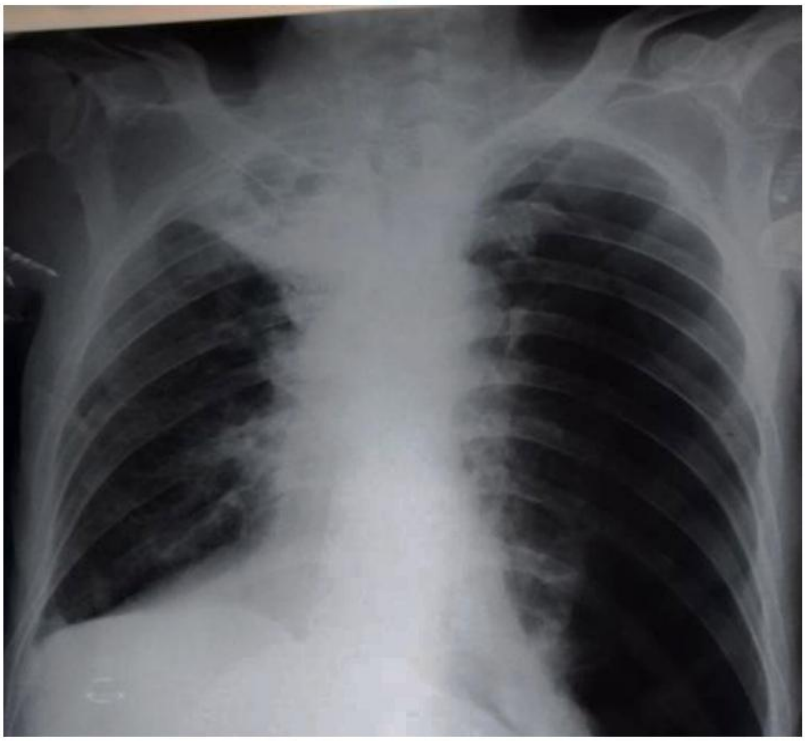


Figure 2: chest X-Ray revealed a pneumonia

DISCUSSION:

The Coexistence of gout and RA is rarely reported. During the past 40 years, The English language journals have cited the existence of only 24 individual; In Taiwan (Chang Gung Memorial Hospital) 08 cases were reported between 1994 and 2005 [04], and Jebakumar and al found only 22 cases had gout prior to the RA incidence in 813 cases[05], The incidence of gout in RA patients exist but with a low rate [06]. Our patient with a history of joint pain in the knee, shoulders and hands, a normal uric acid level , a positive FR , CRP and Anti-CCP in the beginning of the diagnosis, what it proves the non-existence of gout in the in the beginning, but after 2 years, this patient returned with swelling of knee and hyperurecimia.

Moreover, Methotrexate (MTX) is a anti-inflammatory and immunomodulating, used for the treatment of RA since 1951[07], Pulmonary toxicity was reported in 1969 after treatment with a high dose MTX [08], the incidence of the pulmonary toxicite related MTX has been reported as low (2-8%) [09]. Methotrexate may cause more type of pulmonary toxicity such as : Inflammatory lung disease, Pulmonary infections, Pulmonary malignancy [10] Kremer et al. found that patient with rheumatoid arthritis–developed lung injury after being treated with methotrexate [11]. The woman presented in this case report developed pneumonia after 4 years of treatment with MTX.

The symptoms of pulmonary disease were: dry cough, dyspnea, general discomfort [12]. The patient presented in this case report had some clinical symptoms of pneumonitis (pneumonia) such as breathing difficulties and dyspnea.

CONCLUSION:

The Coexistence of gout and RA in the same patient was reported to be very rare. It is not frequent but it exists. For that reason, levels uric acid should therefore be monitored for people with RA using other techniques for the diagnosis. 30% of patients treated with Methotrexate for ≥5 years develop different pulmonary involvement; that's why, patients need to know how to use methotrexate safely, which should be monitored during treatment, and above all, avoid self-medication.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest

References:

1. Andia A, Alassane S, Brah S, Daou M, Hamadou A , Adehossi E , Cheour E Rheumatoid Arthritis at The National Hospital of Niamey: A 42 cases report. Revue africaine de médecine interne (RAFMI), 2016; 3(2):29-32.
2. Shi Y, Mucsi AD, Ng G. Monosodium urate crystals in inflammation and immunity. Immunol Rev, 2010; 233:203-17.
3. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature, 2006; 440:237-41.
4. Kuo CF, Tsai WP, Liou LB. Rare copresent rheumatoid arthritis and gout: comparison with pure rheumatoid arthritis and a literature review. Clin Rheumatol, 2008; 27:231–5.
5. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, et al. Occurrenceof gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study. Int J Clin Rheum, 2013; 8:433–7.
6. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis Rheum, 2011; 63(10):3136–3141.
7. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. Am J Med Sci, 1951; 221:176-182.
8. Clarysee AM, Cathey WJ, Cartwright GE, et al. Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. JAMA, 1969; 209:1861e1864.
9. SOSTMAN HD, MATTHAY RA, PUTMAN CE. Cytotoxic drug induced lung disease. Am. J. Med, 1977; 62:608-615.
10. DAY RO, QUINN DI, BROOKS PM, CONAGHAN PG. Hazards of low dose methotrexate. Aust. NZ. J. Med, 1995; 25:670-674.
11. KREMER JM, ALARCON GS, WEINBLATT ME et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review. Arthritis Rheum, 1997; 40:1829-1837.
12. Yunt, Z. X., & Solomon, J. J. Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2015; 41(2):225–236.

JDDT

PRESENTATION DE L'ARTICLE IV

Association de la goutte à la polyarthrite rhumatoïde et la toxicité pulmonaire du méthotrexate : Etude de cas sur une femme algérienne

Association of Gout with Rheumatoid Arthritis and Pulmonary Toxicity of Methotrexate: A Case Report about Algerian Woman.
Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2020; 10(4):216-218

IV.1 Contexte:

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune. elle se définit comme un rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, qui se caractérise par une réponse inflammatoire synoviale excessive avec des implications ostéoarticulaires **(Pillon & Michiels, 2013).**

La goutte est une inflammation des articulations (périarticulaires) déclenchées par les cristaux de monosodium urate (MUC) impliquant une réaction défensive de l'organisme qui se repose principalement sur l'immunité innée **(Martinon et al., 2006; Y. Shi et al., 2010)**. L'association PR et goutte est rarement rapportée **(Kuo et al., 2008)**.

Nous rapportons un cas d'une femme algérienne de 48 ans avec des douleurs au niveau des genoux, des épaules et des mains, diagnostiquées avec la polyarthrite rhumatoïde et de la goutte. Le but de cet article est de montrer cette difficulté afin d'éviter tout retard diagnostic.

IV.2 Résumé des résultats :

- Nous rapportons un cas d'une femme algérienne de 48 ans avec des antécédents de diabète de type 2 et l'hypertension artérielle diagnostiquée avec la PR (en 2015).
- L'examen clinique a montré des douleurs articulaires avec une notion de gonflement au niveau des genoux, des épaules et des mains (le score de douleur allant de 7 à 8/10).
- Les examens biologiques ont montré un taux de protéine C-réactive (CRP) de 24,3 mg/l, une vitesse de sédimentation accélérée de 58 mm/h, une positivité des tests sérologiques (anti-ccp et FR) et un taux d'acide urique normal de 4,5 mmol/l.
- La patiente a été mise sous Méthotrexate avec bonne évolution clinique et biologique.
- Une rémission a été observée après un mois du traitement.

- En 2018, la patiente est venue pour son suivi habituel ; avec des douleurs thoraciques, une difficulté respiratoire, une dyspnée et un gonflement du genou.
- L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) a démontré la présence des cristaux de monosodium urate (MUC).
- L'examen biologique a présenté une hyperurécimie, VS accélérée, et anti-ccp et FR positifs.
- La radiographie du thorax a révélé une pneumonie.
- Le traitement de fond par MTX fut arrêté, la patiente a été mise sous colchicine.
- En juillet 2019, nous avons enregistré le décès de la patiente après un accident vasculaire cérébral (AVC).

La coexistence de la goutte et de la PR chez le même patient a été rapportée comme étant très rare. Elle n'est pas fréquente mais elle existe. C'est pourquoi il convient de surveiller les taux d'acide urique chez les personnes atteintes de PR. 30 % des patients traités par méthotrexate pendant ≥5 ans développent différentes pathologies pulmonaires. Les patients doivent savoir comment utiliser le méthotrexate en toute sécurité afin d'éviter l'auto-médication.

V. Etude expérimentale

Association du polymorphisme des gènes de l'interleukine 37 (rs3811047) et du récepteur de la vitamine D (rs7975232) avec la Polyarthrite Rhumatoïde (étude en progression)

V.1 Résultats :

L'étude a été menée pour les deux sexes sur 20 patients et 30 individus recrutés autant que des cas témoins sains.

V.1.1 Age et sexe :

L'âge moyen des deux populations était de 51.80±13.78 ans (extrémités 22-79 ans), l'âge moyen du groupe PR était de 51.55±10.01 ans (les extrêmes 28-69 ans) avec un sex- ration Hommes /Femmes (4/16) de 0.25. Chez le groupe des témoins sains, l'âge moyen était de 51.97±15.96 ans (les extrêmes 22-79 ans) et le ratio hommes/femmes (8/22) était de 0.36.

Une prédominance féminine a été enregistrée dans le groupe des patients atteint de la PR (**Tableau 8).**

Tableau 9 : Répartition des populations d'étude selon l'âge et le sexe

	Témoins sain (n=30)	**Malade (n=20)**	**OR (IC95%)**	**Valeur de P***
Age, ans	51.97±15.96	51.55±10.01		**0.004**
<40 ans	9(30%)	3(15%)	Référence 1.0	
≥40 ans	21(70%)	17(85%)	0.412(0.096-1.764)	0.22
Sexe				
Femme	22(73.3%)	16(80%)	Référence 1.0	0.58
Homme	8(26.7%)	4(20%)	1.455(0.373-5.679)	

*IC : Intervalle de confiance ; OR : Odd ration ; * Test de Chi square (χ^2).*

V.1.2 Répartition des populations d'étude selon les fréquences génotypiques et alléliques :

Après l'extraction de l'ADN des 50 échantillons sanguins (des sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde et des cas témoins sains), nous avons procédé à un génotypage en utilisant la technique PCR RFLP pour les variants rs3811047 et rs7975232. Le profil de PCR-RFLP est obtenu par électrophorèse sur gel d'agarose à 2%, avec une migration de 30 min à 100 V. Une coloration par **ROTI®GelStain Red** permet une observation sous une lampe à UV**(Fig.27).**

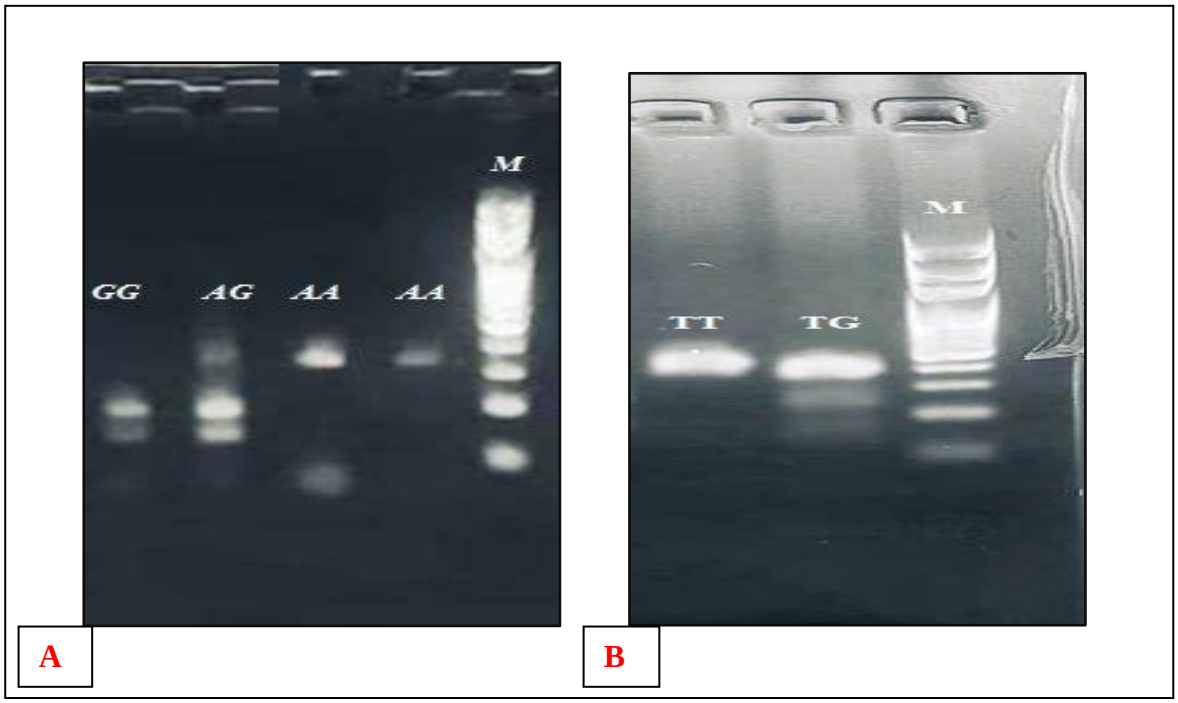


Figure 27 : Gel des produits de PCR. **A** : Génotypage du fragment rs3811047 du gène *IL37* **B** : Génotypage du fragment rs7975232 du gène *VDR*.

A : *l'allèle A apparaît à (296pb) et l'allèle G apparaît à (173-123) pb.* ***B :****l'allèle T apparaît à (347pb) et l'allèle G apparaît à (217-130) pb. M : marqueur de taille.*

V.1.2.1 La répartition selon le génotypage de l'IL-37 (rs 3811047) :

La fréquence des génotypes du polymorphisme rs 3811047 dans les groupes de cas et de témoins était conforme à l'équilibre de Hardy-Weinberg (p= 0.797 pour les patients et P=0.860 pour les témoins). Cependant, aucune différence significative dans la distribution des génotypes entre les groupes n'a été observée **(Fig.28).** Les fréquences des allèles mineurs (A) étaient de 29 et 23 pour le rs3811047A chez les témoins et les patients, respectivement (p=0,369) (**Fig.29)**. Les modèles d'association au risque par analyse globale et stratifiée n'ont montré aucune association entre le variant rs3811047 A/G et la susceptibilité à la maladie (toutes les valeurs p > 0,05)**(Tableau 9).**

Tableau 10 : Analyse du risque du polymorphisme d'IL-37 (rs3811047) dans la PR selon des modèles d'association génétique.

Génotype/Allèle	Cas	Témoin	Valeur P(χ^2)[a]	OR (IC 95%)[b]
AA	10(50%)	13(43.3%)	0.686(0.755)	Référence 1.0
AG	3(15%)	3(10%)		0.77 (0.12-4.66)
GG	7(35%)	14(46.7%)		1.53 (0.45-5.25)
Équilibre de Hardy-Weinberg (valeur P)[c]	0.797	0.860		
AA	10(50%)	13(43.3%)	0.643(0.215)	Référence 1.0
AG+GG	10(50%)	17(56.7%)		1.30 (0.21-7.86)
AA+AG	13(65%)	16(53.3%)	0.413(0.670)	Référence 1.0
GG	7(35%)	14(46.7%)		0.50(0.07-3.14)
A	23(57.5)	29(48.3%)	0.369(0.808)	Référence 1.0
G	17(42.5%)	31(51.7%)		0.69(0.30-1.55)

IC : Intervalle de confiance ; OR : Odd ration ;[a]Test de Pearson Chi square (χ^2) ;[b]Régression logistique binaire ;[C] Test du khi-carré pour la qualité d'ajustement

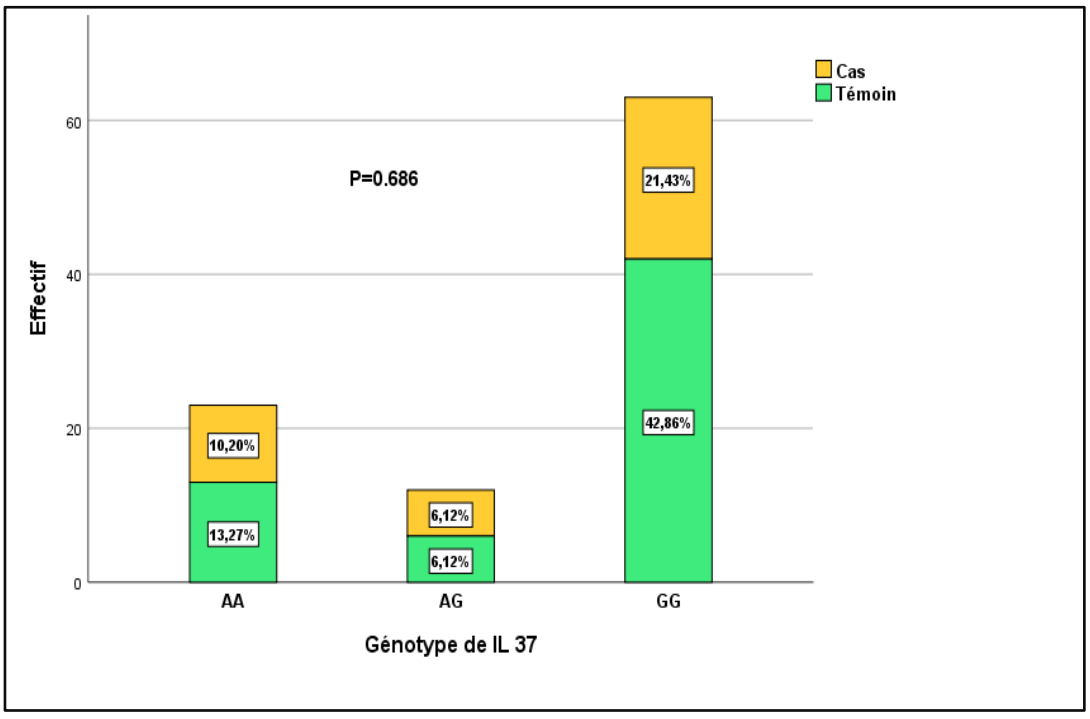


Figure 28 : Distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme de l'IL-37 (rs3811047) chez le groupe cas et le groupe témoin**.**

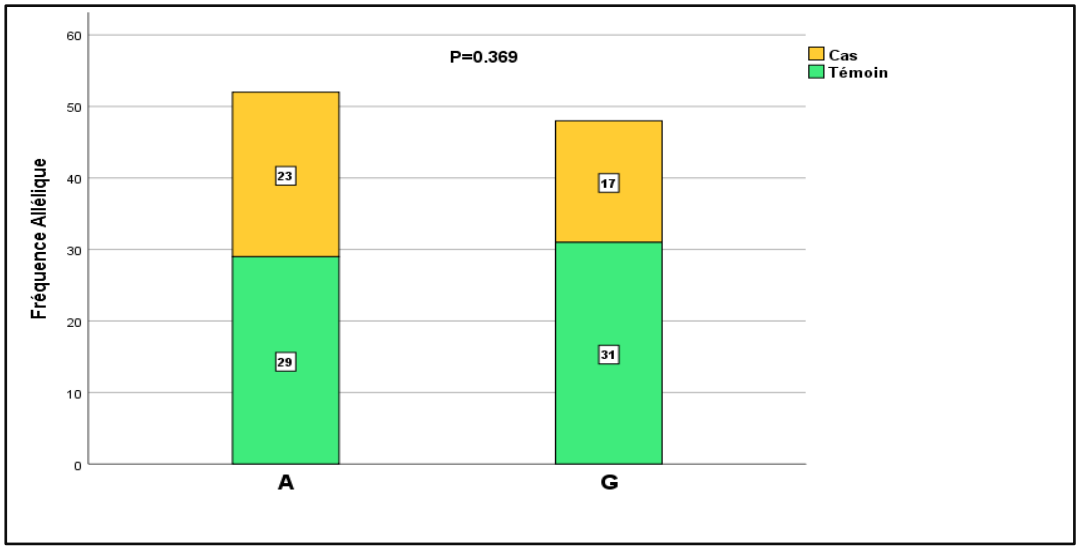


Figure 29 Distribution des fréquences alléliques du polymorphisme de l'IL-37 (rs3811047) chez le groupe cas et le groupe témoin**.**

V.1.2.2 La répartition selon le génotypage du VDR-*ApaI* (rs7975232)

La fréquence des génotypes du polymorphisme rs 7975232 dans les groupes des cas et des témoins était conforme à l'équilibre de Hardy-Weinberg (p= 0.709 pour les patients et P=0.761 pour les témoins) **(Tableau 11)**. En outre, aucune différence significative en terme de distribution génotypique **(Fig.30)** et allélique **(Fig.31)** du polymorphisme rs7975232 T/G entre les groupes patient et témoin sain n'a été observée.

Tableau 11. Association du polymorphisme du gène *VDR* (rs7975232) avec la PR

Génotype	Cas	Témoin	Valeur P (χ^2)[a]	OR (IC 95%)
TT **TG**	8(40%) 12(60%)	10(33.3%) 20(66.7%)	0.630(0.231)	Référence 1.0 1.33(0.412-4.310)
Équilibre de Hardy-Weinberg (valeur P)[b]	0.709	0.761		
T **G**	28(70%) 12(30%)	40(66.7%) 20(33.3%)	0.726	Référence 1.0 0.857(0.361-2.032)

IC : Intervalle de confiance ; OR : Odd ration ;[a]Test de Pearson Chi square (χ^2) ; [b]Test du khi-carré pour la qualité d'ajustement

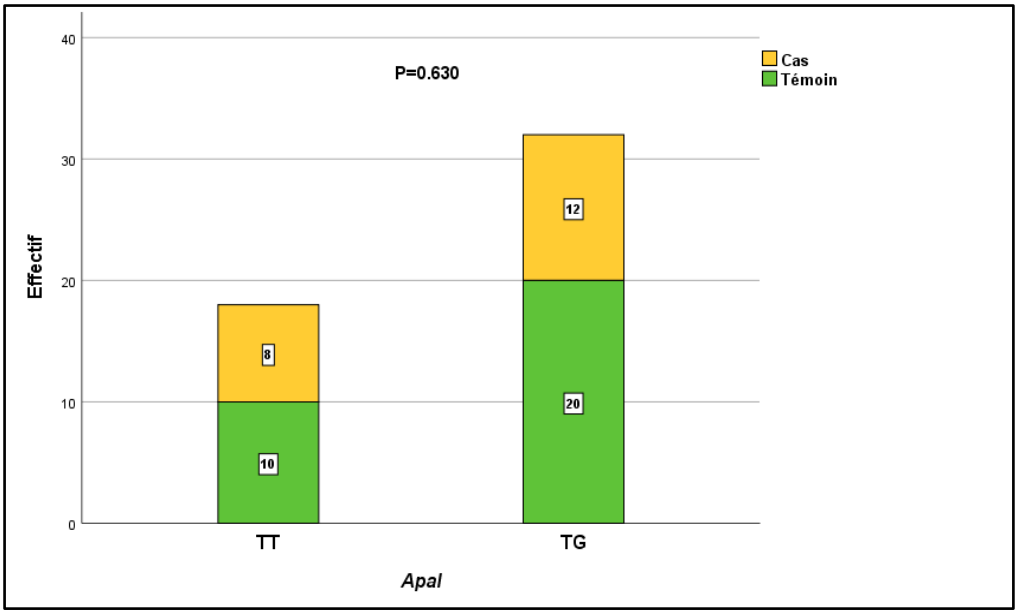


Figure 30. Distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme de *VDR* chez le groupe cas et le groupe témoin**.**

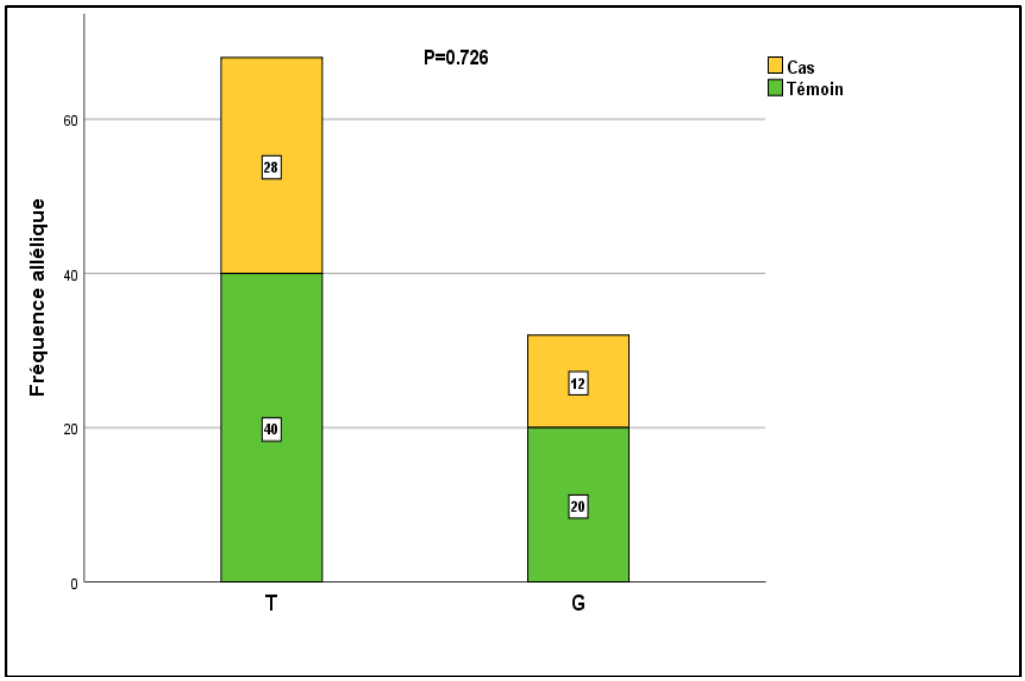


Figure 31 Distribution des fréquences alléliques du polymorphisme de gène *VDR* chez le groupe cas et le groupe témoin**.**

V.1.3 Association entre les génotypes de l'IL-37 (rs3811047) et les caractéristiques de la maladie :

Le variant rs3811047 de l'IL-37 était associé à :

- Une plus grande activité de la maladie mesurée par le score DAS28-VS (P=0.003)
- Une plus grande activité de la maladie mesurée par le score DAS28-CRP (P=0.0001)
- Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) (0.010)
- Le Bilan inflammatoire (VS et CRP)

Toutefois, le SNP rs3811047 n'était pas associé à d'autres caractéristiques cliniques ou sérologique (anti-ccp et FR)(p>0.05).

V.1.4 Association entre les génotypes de VDR (ApaIrs7975232) et les caractéristiques de la maladie

La présente étude cas-témoins a démontré l'existence d'associations significative entre les génotypes d'ApaI (rs7975232) de VDR et :

- Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) (p=0.011)
- Le nombre d'articulations gonflées (NAG) (p=0.003)
- Le Score d'activité 28- CRP (DAS28-CRP) (p=0.040)

De plus, il n'y avait pas d'association significative entre le polymorphisme du gène VDR (*ApaI)* et les autres résultats cliniques de la PR (p > 0,05).

Chapitre III : Discussion

III.1 Etude épidémiologique :

Au niveau international, les études épidémiologiques élaborées ont permis de conclure que la polyarthrite rhumatoïde occupe par sa fréquence le premier rang des rhumatismes inflammatoires chroniques **(El Maghraoui, 2004)** avec une prévalence de 0.5 % chez les adultes dans les pays occidentaux et de 0.13 % en Afrique du Nord (notamment en Algérie) **(Alamanos *et al*., 2006; Slimani & Ladjouze-Rezig, 2014).**

Notre étude visait à décrire le profil clinico-démographique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et à examiner la corrélation entre les caractéristiques de la PR et le tabagisme sur une période de 4 ans au niveau du service de médecine interne (CHU AEK- Sidi Bel Abbes).

A l'issue de notre recrutement nous avons obtenu 300 cas de PR avec une prédominance féminine (sex-ratio de5.796 femmes / hommes) ce qui est en accord avec les résultats d'auteurs chercheurs **(Chabchoub *et al*., 2009 et Kvien *et al*., *2006*),** qui ont également rapporté une prédominance féminine dans leurs séries d'études.

L'âge moyen des patients au moment de l'apparition de la maladie était de 52.71±12.22ans. Notre étude a démontré que la tranche d'âge la plus touchée par la PR était de 55-60 ans. Ceci s'accorde avec les résultats de plusieurs travaux **(Machado-Alba *et al*., 2015; Slimani *et al*., 2014).**

Une séquence d'atteintes articulaires a été observée dans la série d'Andia et *al.*, (2016)**,**et dans laquelle ces atteintes commençaient au niveau des mains, suivies respectivement par le poignet , les épaules, les coudes, les chevilles, les pieds et les genoux . De même, D'autres séries d'études ont montré des fréquences superposables pour les mêmes dommages articulaires **(Ferreyra *et al*., 2016).**Ces résultats rejoignent celui noté par notre série d'étude.

Le DAS28-VS moyen (4,54±1,21) était très proche de ceux rapportés dans les séries de **Gülfe *et al*(2009) et Slimani *et al*(2014**) (4,3±1,4), mais différent des autres rapports **(Batko *et al*., 2019; Tantayakom *et al*., 2017)**. Cette différence est attribuable au retard accusé dans la consultation.

Le test de CRP semble être un bon indicateur de la phase aiguë de la PR **(Das *et al*., 2021; Orr *et al*., 2018)**. La CRP était au-delà de la norme dans 66% des cas de notre série d'étude. Même observation dans plusieurs d'autres études **(Brunier *et al*., 2018; Humphreys *et al*., 2013).**

L'anti-CCP et les Facteur rhumatoïdes **(**FR) sont considérés comme des marqueurs pour le diagnostic de la PR **(Nishimura *et al*., 2007).** Les facteurs rhumatoïdes et l'anti-ccp sont classiquement retrouvés dans la plus part des cas (de 60 à 80%) **(Brunier *et al*., 2018)**. Cependant, nous rapportons que 81% des cas étaient séropositifs.

Plus que la moitié des patientes étaient ménopausées dans les résultats de plusieurs auteurs **(Ajlani *et al*., 2007; Lehlou *et al*., 2016)**. De même, la ménopause a été enregistrée dans 45,5% des cas de notre série d'étude. Cela pourrait être dû au déclin de la fonction ovarienne.

En ce qui concerne les comorbidités, la présence d'une hypertension artérielle chez les patients atteints de PR est signalée comme étant significativement augmentée en raison du stress oxydatif **(Small *et al*., 2018).** D'autre part, l'insulino-résistance était associée à des niveaux accrus de médiateurs inflammatoires (interleukine 6 ; TNFα) dans la PR, ce qui explique la relation entre le diabète de type 2 et la PR **(Nicolau et *al*., 2017)**. Nos données ont confirmé ces résultats.

Le méthotrexate (MTX) et la luflodamine étaient les traitements les plus utilisés pour la PR **(Chabchoub *et al*., 2009)**. Les biothérapies font désormais partie de l'arsenal thérapeutique des rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde **(Toussirot, 2012)**.

Concernant la corrélation entre le tabagisme et le profil sociodémographique et clinique des patients atteints de PR, le tabagisme était uniquement associé au sexe masculin (P<0.0001). De même, les résultats du registre SCQM-RA en Suisse ont montré que les fumeurs étaient plus souvent des hommes (**Ruiz-Esquide*et al*., 2011)**.

Aucune différence dans les atteintes articulaires et l'activité de la maladie n'a été enregistrée entre les fumeurs et les non-fumeurs dans notre série d'étude. Ces résultats sont similaires à ceux de **Finckh *et al* (2007) et Ruiz-Esquide *et al* (2011) ;** Mais différents de ceux rapportés par **Gianfrancesco *et al* (2019) et Lu *et al* (2014)**, ce qui pourrait s'expliquer par la différence de type d'analyse statistique utilisée.

Il a été démontré que le risque accru du développement de la PR et de sécrétion d'ACPA était associé au génotype HLA-DRB1 et au tabagisme **(Ishikawa & Terao, 2020; Källberg *et al*., 2011).** De même, une association significative entre le tabagisme et l'APCA a été observée (p=0.001) dans notre étude**.**

Le tabagisme peut avoir un impact sur le développement des comorbidités associées **(Ishikawa & Terao, 2020).** En effet, nous avons constaté un risque significativement plus élevé d'hypertension artérielle, de thyroïdite de Hashimoto et de fibrose pulmonaire dans le groupe des fumeurs.

Dans notre deuxième article, nous nous sommes particulièrement intéressés à la relation entre la présence des anticorps anti-peptide/protéine citrullinés et les caractéristiques cliniques, la gravité de la maladie, les atteintes articulaire et les données biologiques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ainsi que leur importance comme facteur prédictif pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

La présence d'anti-CCP était de 79.7% dans les patients PR. L'équipe de **Barra *et al* (2013)** ont montré que les patient séropositifs pour l'anti-ccp étaient plus jeune (p<0,0001) avec une durée plus long de la maladie. De même, **Arnab *et al* (2013)** ont rapporté des résultats similaires concernant la durée de la maladie et les anti-CCP (p=0,003**). Orsolini *et al* (2017)** ont également souligné une corrélation entre la durée de la maladie et l'anti-CCP (p=0,014). En revanche, les patients séronégatifs étaient plus âgés avec une activité moins importante de la maladie (**Slimani *et al*., 2014).**

Il existe une forte association entre les anti-CCP et les lésion articulaires **(Barra *et al*., 2013; Orsolini *et al*., 2017)**. En effet, **Ghozlani *et al* (2018)** ont confirmé l'influence d'anti-CCP sur les érosions osseuses (p=0.001). Cependant, nous avons constaté que la présence d'anti-ccp était fortement associé avec les érosions **(p<0.0001).**

Une corrélation significative entre le risque de la gravité de la PR et la présences des anticorps anti-CCP a été observée dans plusieurs enquêtes **(Bodur *et al*., 2008; Önder *et al*., 2009; Vanichapuntu *et al*., 2010).** De même, nous avons souligné une forte association entre le statut anti-CCP et le DAS28 **(p<0.0001).**

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en association avec la présence de l'épitope partagé, l'intensité du tabagisme est plus fortement associée (que l'exposition au tabac) à un risque accru d'anticorps anti-CCP positif (**García de Veas Silva *et al*., 2019).** Une forte corrélation a été enregistrée dans plusieurs études **(Gianfrancesco *et al*., 2019; Ishikawa & Terao, 2020).**

De même, le traitement le plus fréquemment reçu selon nos données était le méthotrexate, avec une différence significative avec le groupe anti-CCP positifs (p=0.003). Néanmoins, aucune corrélation a été signalée entre l'utilisation du MTX et la présence d'anti-CCP **(Barra *et al*., 2013; Orsolini *et al*., 2017).**

Dans notre 3ème travail notre objectif était de réaliser une étude comparative afin d'évaluer les caractéristiques cliniques, biologiques ainsi que la comorbidité dans la PR selon le sexe et l'âge du début de la maladie.

Les caractéristiques cliniques des patients atteints de PR varient selon le sexe **(Da Silva & Hall, 1992) ;**plusieurs études transversales ont signalé une nette prédominance féminine**(Barragán-Martínez *et al*., 2012; Ouali *et al*., 2020),** ce qui concorde avec nos résultats et pourrait être expliqué par l'impact des hormones sexuelles sur le système immunitaire ***(Cutolo et al*., 2004).** Aucune relation significative n'a été trouvée dans notre étude entre les variables suivante : âge moyen, durée de la maladie, DAS28 et le sexe des patients atteints de PR. Notre étude est en

parallèle avec les résultats de plusieurs enquêtes **(Aurrecoechea *et al*., 2017; Barragán-Martínez *et al*., 2012; Coffey *et al*., 2019; Katz *et al*., 2013)**.

Les anticorps anti-CCP et FR peuvent être des prédicteurs de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde **(Ouali, *et al*., 2020)**. Nos résultats s'ajoutent aux résultats de plusieurs auteurs **(Aurrecoechea *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2018; Coffey *et al*., 2019; Forslind *et al*., 2004).** En revanche, **Ahlmén *et al* (2010)** et **Coffey *et al* (2019)** n'ont souligné aucune corrélation entre les érosions et le sexe, ce qui cohérent avec les résultats de notre série d'étude.

L'anémie est une comorbidité courante associée à la PR **(Wilson *etal*., 2004), Agrawal *et al*(2006)** ont illustré une fréquence d'apparition de l'anémie chez femmes atteintes de PR. De même, notre cohorte a montré une corrélation significative entre l'anémie et le sexe féminin (P =0.004).

Notre étude a également démontré que la plupart des hommes atteints de PR étaient des fumeurs (P < 0,001). Ceci s'accorde avec d'autres études **(Manfredsdottir *et al*., 2006; Ruiz-Esquide *et al*., 2011).**

Dougados *et al* (2014) ont confirmé la forte association de certaines comorbidités avec la polyarthrite rhumatoïde. Selon plusieurs données, il existe un impact important du sexe sur l'apparition des comorbidités au cours de la PR **(Favalli *et al*., 2019).**

Les hormones sexuelles ont un impact très important sur le développement du diabète de type 2 **(Ding *et al*., 2009; Kautzky-Willer *et al*., 2016).** En effet, les études rétrospectives ont rapporté une corrélation entre le sexe féminin et le diabète de type 2 chez les patients atteints de PR **(Aurrecoechea *et al*., 2017; Da Silva & Hall, 1992).** De même, nos résultats confirment cette association (P = 0,0035).

Les médicaments, les inflammations et le stress oxydatif étaient parmi les facteurs de risque de la prévalence de l'hypertension chez les patients atteints de PR (**Panoulas et *al*., 2008**)**.** Dans notre étude, l'hypertension était significativement différente entre les deux sexes **(P=0.003)**. En outre, **Aurrecoechea et *al* (2017)** n'ont pas souligné une corrélation entre le sexe et l'hypertension.

La plupart des études ont trouvé une corrélation entre les femmes atteintes de PR et les pathologies thyroïdiennes avec une incidence de 4.4 % (×1.000.000) aux États-Unis ***(Conigliaro et al*., 2020; Lazúrová *et al*., 2014; Whitacre, 2001).**Ce résultat rejoint celui noté par notre étude ($p<0.05$).

L'incidence de la PR est relativement importante chez les patients avec un début tardif **(Rasch *et al*., 2003)**, en raison du phénomène d'immunosénescence **(Lindstrom & Robinson, 2010).**

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la PR varient entre les groupes avec un début tardif et précoce **(Serhal *et al*., 2020)** dont la présence des auto-anticorps (Anti-CCP et FR) et les comorbidités **(Chen *et al*., 2009; Soubrier *et al*., 2010; Tan *et al*., 2017)**. Nos résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans la littérature.

Les anticorps anti-CCP étaient plus souvent positifs dans le groupe de PR à début précoce (YORA) avec une fréquence plus élevée de l'allèle T de PTPN22 **(Berglin *et al*., 2010; Kokkonen *et al*., 2007).** Nos résultats se rapprochent également de ceux de **Barra *et al*(2013); Krams et al (2016); Ouali, et al (2020)** qui ont rapporté une relation significative entre l'âge du début de la PR et l'anti-ccp mais différents de ceux **García de Veas Silva et al (2019) et González-Febles et al(2020)**.

Selon la littérature, les comorbidités étaient plus fréquentes chez les sujets âgés, avec une prévalence plus élevée. Le groupe de PR à début tardive présentait une prévalence plus élevée de l'hypertension et l'ostéoporose **(P <0.001) (Innala *et al*., 2014; Tan *et al*., 2017; Tutuncu *et al*., 2006),** ce qui est semblable à notre l'enquête. En outre, l'âge médian au moment du diagnostic était de 50 à 58 ans pour la sclérodermie **(Gaultier *et al*., 2008; Kyndt *et al*., 1999).** Dans notre recherche scientifique, nous avons confirmé la corrélation entre le groupe de PR à début tardive et l'apparition de la sclérodermie.

La coexistence de la goutte et de la PR est rarement signalée. Ce sont deux types distincts d'arthrite inflammatoire avec des caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques différentes. Cependant, il est difficile parfois de distinguer entre les 2 affections et parfois ces 2 affections peuvent coexister chez le même patient **(Andia *et al*., 2016; Zhao *et al*., 2018).**

L'association PR et goutte est rare, seulement 24 cas ont été rapportés dans les revues anglaises au cours des 40 dernières années **(Kuo *et al*., 2008).**

Les méthodes d'imagerie peuvent être une aide pour le diagnostic de goutte, surtout si les premières analyses de liquide articulaire ne découvrent pas de cristaux et/ou si l'uricémie s'abaisse de façon trompeuse durant les crises **(Haddani, 2020).**

De plus, le méthotrexate (MTX) est un immunomodulateur, utilisé pour le traitement de la PR depuis1951**(Gubner *et al*., 1951)** ; une toxicité pulmonaire a été rapportée en 1969 après un traitement avec une dose élevée de MTX **(Clarysse *et al*., 1969).** L'incidence de la toxicité pulmonaire liée au MTX a été rapportée comme étant faible (2-8%) **(Sostman *et al*., 1977). Kremer et *al* (1997)** ont constaté que des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont développé des lésions pulmonaires après avoir été traités au méthotrexate **(Kremer et al., 1997).**

La femme présentée dans notre rapport de cas a développé une pneumonie après 4 ans de traitement par MTX.

III.2 Etude expérimentale :

Le facteur génétique est la principale raison de la susceptibilité à la PR (environ 60 %). À ce jour, les recherches sur les gènes de susceptibilité à la PR se sont principalement concentrées sur les gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA), du facteur de nécrose tumorale (TNF) et de la peptidyl-arginine déiminase 4 (PADI4). Il a été constaté que la susceptibilité à la PR est étroitement liée à des SNP de sites spécifiques dans ces gènes **(Abbasifard *et al*., 2020; Kurkó *et al*., 2013).**

Plusieurs recherches précédentes dans la physiopathologie de la PR, ont rapporté la présence d'une forte concentration des CD4+T dans la synovie de l'articulation osseuse des patients atteints de PR. Après activation, les cellules T CD4+ peuvent produire plusieurs cytokines notamment l'IL1. Cependant, Il est également démontré que l'IL-1 est le principal facteur pro-inflammatoire dans la pathogenèse de la PR. Les membres de la famille de l'IL-1, dont les gènes situés sur le bras long du chromosome 2, sont des candidats raisonnables pour contribuer au risque de PR. L'un d'entre ces cytokines déterminées (famille d'IL-1) est l'interleukine 37(IL-37) **(Dinarello& van der Meer, 2013; Taraphdar *et al*., 2012).**

Des études ont démontré que l'IL-37 (IL1 F-7) agit comme un inhibiteur naturel des réponses immunitaires innées et de l'inflammation exagérée qui, à son tour, entraîne la suppression de la production et de la fonction d'autres cytokines pro-inflammatoires **(Conti *et al*., 2017; Zhu *et al*., 2021). Ye e*t al* (2015)** ont démontré la capacité d'Il-37 de conquérir de manière significative la production d'IL-17 et de cytokines déclenchant l'IL-17 (IL-1b et IL-6) et ces effets immunosuppresseurs se sont avérés indépendants de l'IL-1b.

Sur le plan sérologique, le taux d'IL-37 était significativement réduit chez les patients en rémission de PR par rapport à ceux souffrant d'une maladie active **(Xia *et al*., 2015).** Au meilleur de notre connaissance, il y a un manque de recherches concernant cet aspect dans la population algérienne ; nous avons mené cette étude pour la première fois afin d'évaluer l'association entre IL-37 (rs3811047) et la PR et établir le type de relation entre ce polymorphisme et l'activité de la maladie. Dans ce SNP, les adénines se transforment en guanine, ce qui entraîne un changement d'acide aminé de la thréonine en alanine au niveau du codon 42 (p.Thr42Ala) **(Özgüçlü*et al*., 2019).**

Notre étude a monté que le SNP du site rs3811047 dans le gène IL-37 est indépendant de la susceptibilité à la PR. Ce résultat concorde avec ceux retrouvées par **El-Sayed et al (2018) et Pei et al (2013)**.En revanche, le SNP de l'IL-37 a montré une susceptibilité accrue à d'autres pathologies

humaines dont la maladie coronarienne **(Yin *et al*., 2014)**, l'ulcère gastrique **(Davarpanah *et al*., 2020),**et la positivité de l'antigène HLA-27 chez les patient avec la Spondylarthrite ankylosante **(Pan *et al*., 2010).** Ce qui pourrait mettre en évidence son implication dans des voies physiopathologiques communes à ces catégories de maladies.

Cette étude a prouvé qu'il existe une certaine corrélation entre le SNP rs3811047 du gène IL-37 et l'activité de la PR, c'est-à-dire le score d'activité de la PR (DAS28-VS et DAS28-CRP), et que le nombre d'articulations douloureuses étaient plus bas à ceux du génotype GG ($p<0.005$).Ces données sont cohérentes avec les études précédentes faites dans d'autres pays **(El-Sayed *et al*., 2018; Pei *et al*., 2013; Shi *et al*., 2013)**. Il est également raisonnable d'interpréter cette association en disant qu'un allèle différent entraîne une expression génétique distincte et des produits d'expression alternatifs, ces derniers pouvant être différents les uns des autres en termes de structure, de fonction, de qualité, de quantité ou d'affinité de liaison à ses récepteurs, et ainsi de suite, ce qui produit finalement les différentes caractéristiques de l'activité de la maladie de la PR.

Une étude similaire sur la contribution du gène IL-37 à la spondylarthrite ankylosante a été rapportée par **Chen *et al* (2011)** qui ont étudié le SNP rs3811047 chez des patients atteints de SA, et ont recherché l'association avec les paramètres inflammatoire (CRP et VS). Ils ont constaté que les patients exprimant le génotype GG présentaient des taux de VS et CRP plus élevée. De même, nos résultats ont montré que le génotype GG est corrélé avec le taux de CRP et VS. D'autres part, **El-Sayed *et al*(2018) et Pei *et a*l(2013)** n'ont trouvé aucune corrélation entre le génotype GG et le bilan inflammatoire.

Cependant, aucune association n'a été observée avec d'autres caractéristiques cliniques (Age du début ; sexe ; raideur matinale),les modalités de traitement ou de laboratoire (Anti-ccp et FR).Ceci est en accord avec **Sayed et al (2018) , Pei *et al* (2013)** et **Shi *et al* (2013)**, qui ont souligné l'absence de corrélation statistique de rs3811047 avec l'âge , le sexe et la présence des auto-anticorps.

L'allèle A de rs3811047 était significativement associé à un profil d'expression plus faible de l'ARNm de l'IL-37. L'expression différentielle de la cytokine anti-inflammatoire IL-37 en fonction de son constituant génomique pourrait entraîner une modification de la sévérité de la maladie **(Yin *et al*., 2017)**. Ce qui explique le rapport génotype/sévérité.

La vitamine D joue un rôle clé dans l'homéostasie du calcium et contribue également à la régulation du système immunitaire. Compte tenu des effets immunosuppresseurs de la vitamine D et du lien potentiel entre la déficience en vitamine D et les maladies auto-immunes, les

polymorphismes de la VDR, qui peuvent influer l'activité de la VDR; plusieurs études ont été menées pour démontrer la causalité potentielle de cette vitamine dans le développement des maladies auto-immunes, y compris la PR (**Maruotti & Cantatore, 2010; Raychaudhuri, 2010)**.

L'implication du VDR a été démontrée dans la synovie rhumatoïde et dans les sites d'érosion du cartilage chez les patients atteints de PR **(Adorini & Penna, 2008)**. Les gènes VDR (*ApaI, FokI, BsmI, TaqI*) ont suscité un grand intérêt dans la pathogenèse de la PR.

Dans notre étude, la distribution des génotypes et des allèles d'*Apa I*(rs7975232) a été utilisée pour examiner l'association avec la susceptibilité à la PR dans la population algérienne.

Notre étude n'a monté aucune preuve d'association entre l'*ApaI* (rs7975232) et susceptibilité de la PR. Ces résultats se rapprochent de ceux de **Di Spigna *et al*(2016)** qui ont rapporté dans leurs séries que le SNP *ApaI* du gène VDR est indépendant de la susceptibilité à la PR. En revanche, dans les séries de **Mosaad *et al* (2014) et Saad *et al*(2015),** une corrélation positive a été observée entre la susceptibilité à la PR et SNP *ApaI* (rs7975232). Ce résultat contradictoire au regard d'autres études serait en raison de la petite taille de l'échantillon de la plupart des études incluses notamment notre étude.

En outre, le génotype Aa du polymorphisme *ApaI* était associé à un score plus élevé d'activité de la PR (DAS28) dans notre étude. En outre, une étude exploratoire portant sur le rôle de la supplémentation en vitamine D dans l'évolution de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde a contribuée à l'amélioration significative du score DAS28 CRP chez les patients PR (déficients en vitamine D) au cours des 3 mois du traitement (**Chandrashekara & Patted, 2017)**.Néanmoins, les données provenant d'études de conception similaire sont contradictoires**(Bacanlı *et al*., 2013; Mosaad *et al*., 2014)** et n'ont montré aucune différence significative entre le DAS28 et les génotypes d'*ApaI.*

La présente étude cas-témoins n'a démontré aucune corrélation positive entre le SNP ApaI et les caractéristiques cliniques et biologiques de la PR, et aucune différence de fréquence d'allèle ou de génotype n'a été observée. Similairement à nos résultats, **Di Spigna *et al* (2016); Goertz *et al* (2003)** n'ont montré aucune différence dans les fréquences des polymorphismes VDR et la prédisposition à la PR. Seuls les allèles TaqI et BsmI B étaient associés à une perte osseuse accélérée dans la PR **(Di Spigna *et al*., 2016).**

Nos résultats ont montré à la fois des similitudes et des différences par rapport aux données publiées sur d'autres populations, ce qui peut s'expliquer en partie par la différence d'ethnicité et de fond génétique des Algériens.

Conclusion et Perspectives

Dans notre projet d'étude, nous avons répertorié certains facteurs qui semblent contribuer au développement de la polyarthrite rhumatoïde. L'implication dans la physiopathologie auto-immune de chacun des facteurs étudiés que ce soit, hormonal, environnemental, lié à l'âge ou au statut immunologique est rapportée dans de nombreux travaux.

En général, la PR affecte surtout les adultes âgés avec une prédominance féminine. Les principaux atteintes articulaires rapportés concernent les mains, suivies des poignets. La plupart des patients étaient séropositifs pour les anticorps anti-ccp et présentaient une activité modérée. Le luflodamine et le méthotrexate étaient les traitements les plus couramment utilisés. Moins de patients ont reçu un traitement biologique. Le tabagisme au début de la maladie était associé au sexe masculin, à la sécrétion d'anti-ccp et à l'apparition des comorbidités telles que l'hypertension et la thyroïdite d'Hashimoto.

Nos résultats concernant l'étude comparative entre anti-ccp positif /négatif ont révélés que les patients algériens atteints de PR avec des anticorps anti-CCP positifs présentent une forte activité et une longue durée de la maladie. Les anticorps anti-CCP ont été considérés comme un facteur prédictif de la progression de l'érosion radiologique des articulations et comme un facteur pronostique de la PR afin de prévoir l'évolution de l'activité de la maladie et l'efficacité du traitement.

En outre, les caractéristiques cliniques, médicales et biologiques des patients atteints de PR ne diffèrent pas selon le sexe. Cependant, le profil de comorbidité était différent entre les femmes et les hommes. Les taux d'anti-ccp et FR étaient plus élevés chez les patients avec un début précoce de la PR. Néanmoins, les patients avec un début tardif de la PR présentaient certaines comorbidités, avec un impact significatif.

La coexistence de la goutte et de la PR chez le même patient a été rapportée comme étant très rare. Elle n'est pas fréquente mais elle existe. 30 % des patients traités au méthotrexate pendant ≥5 ans développent différentes atteintes pulmonaires ; c'est pourquoi les patients doivent savoir comment utiliser le méthotrexate en toute sécurité. Et surtout, éviter l'automédication.

L'IL-37, un septième membre des gènes de l'IL-1, est considéré comme un inhibiteur des réponses immunitaires innées et de l'inflammation exagérée. En outre, le taux d'IL-37 était significativement plus faible chez les patients en rémission de PR que chez les patients en phase active de la maladie.

Nos travaux présentés dans ce manuscrit montrent la relation entre le SNP rs 3811047 du gène d'IL-37 et la sévérité de la PR mais pas le risque de maladie dans la population étudiée.

Il serait intéressant d'analyser les conséquences fonctionnelles du taux sérique d'IL-37 sur le plan biologique et cliniques, il s'agit de démontrer l'implication du polymorphisme d'IL-37 dans l'influence de l'expression d'IL-37.Ce qui permettra probablement de mettre en évidence les biomarqueurs qui pourraient influencer l'évolution de la maladie.

L'étude moléculaire d'association du polymorphisme VDR ApaI avec la maladie de la PR ne confèrent pas de susceptibilité à la PR. Des recherches supplémentaires sur autres polymorphismes de VDR et sur une large population permettent d'élucider la susceptibilité de la PR et l'hétérogénéité dans la relation entre la maladie et les polymorphismes de VDR.

Dans l'avenir, une meilleure caractérisation des interactions entre facteurs génétiques, hormonaux, immunologiques et environnementaux, influençant les caractéristiques clinique de la PR, pourrait nous permettre d'identités très précocement des sous-groupes de patients plus homogènes, accessibles à une prise en charge thérapeutique mieux individualisée.

Références bibliographiques

A

Abbasifard, M., Imani, D., & BagheriHosseinabadi, Z. (2020). *PTPN22* gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) : Updated systematic review and meta-analysis. *The Journal of Gene Medicine*, *22*(9). https://doi.org/10.1002/jgm.3204

Abrams, J. R., Lebwohl, M. G., Guzzo, C. A., Jegasothy, B. V., Goldfarb, M. T., Goffe, B. S., Menter, A., Lowe, N. J., Krueger, G., Brown, M. J., Weiner, R. S., Birkhofer, M. J., Warner, G. L., Berry, K. K., Linsley, P. S., Krueger, J. G., Ochs, H. D., Kelley, S. L., & Kang, S. (1999). CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *Journal of Clinical Investigation*, *103*(9), 1243‑1252. https://doi.org/10.1172/JCI5857

Adorini, L., & Penna, G. (2008). Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, *4*(8), 404‑412. https://doi.org/10.1038/ncprheum0855

Agrawal, S., Misra, R., & Aggarwal, A. (2006). Anemia in rheumatoid arthritis : High prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatology International*, *26*(12), 1091‑1095. https://doi.org/10.1007/s00296-006-0133-4

Ahlmén, M., Svensson, B., Albertsson, K., Forslind, K., & Hafström, I. (2010). Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(01), 230‑233. https://doi.org/10.1136/ard.2008.102244

Ajlani, H., Yahia, C. B. H., Abdelmoula, L., Belhadj, R., Tekaya, R., Chaabouni, L., Abdelmoula, J., & Zouari, R. (2007). Influence du statut ménopausal sur le profil lipidique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, *10‑11*(74), 1046. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2007.10.020

AL HAJ MAHMOUD, S. A. (2018). VITAMIN D DEFICIENCY AND RS731236(TAQ1) VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AS POSSIBLE RISK FACTORS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS. *Acta Medica Mediterranea*, *1*, 209‑213. https://doi.org/10.19193/0393-6384_2018_1_34

Alain Saraux et al,<<Les critères de classification et/ou de prédiction de la polyarthrite rhumatoïde>>,Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 12–16.(s. d.).

Alamanos, Y., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2006). Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria : A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *36*(3), 182‑188. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.08.006

Aletaha, D., Nell, V. P. K., Stamm, T., Uffmann, M., Pflugbeil, S., Machold, K., & Smolen, J. S. (2005). Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis : Validation of a clinical activity score. *Arthritis Research & Therapy*, *7*(4), R796-806. https://doi.org/10.1186/ar1740

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., … Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, *62*(9), 2569‑2581. https://doi.org/10.1002/art.27584

Alpízar-Rodríguez, D., Pluchino, N., Canny, G., Gabay, C., & Finckh, A. (2016). The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, kew318. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew318

Ambarus, C. A., Krausz, S., van Eijk, M., Hamann, J., Radstake, T. R. D. J., Reedquist, K. A., Tak, P. P., & Baeten, D. L. P. (2012). Systematic validation of specific phenotypic markers for in vitro polarized human macrophages. *Journal of Immunological Methods*, *375*(1‑2), 196‑206. https://doi.org/10.1016/j.jim.2011.10.013

Andia, A., Alassane, S., Brah, S., & Daou, M. (2016). La Polyarthrite Rhumatoïde à l'Hôpital National de Niamey. A propos de 42 cas. *Revue Africaine de Médecine Interne*, *3*(2), 29‑32.

Antin-Ozerkis, D., Evans, J., Rubinowitz, A., Homer, R. J., & Matthay, R. A. (2010). Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in Chest Medicine*, *31*(3), 451‑478. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.04.003

Anzilotti, C., Pratesi, F., Tommasi, C., & Migliorini, P. (2010). Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmunity Reviews*, *9*(3), 158‑160. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.06.002

Arnab, B., Biswadip, G., Arindam, P., Shyamash, M., Anirban, G., & Rajan, P. (2013). Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis : Does it predict adverse cardiovascular profile? *Journal of Cardiovascular Disease Research*, *4*(2), 102‑106. https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2012.09.003

Arnold, M. B., Bykerk, V. P., Boire, G., Haraoui, B. P., Hitchon, C., Thorne, C., Keystone, E. C., Pope, J. E., & on behalf of CATCH Investigators. (2014). Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology*, *53*(6), 1075‑1086. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket449

Asmaa BENFREHA. (2018). *Polyarthrite rhumatoïde : De la physiopathologie à la thérapie*. Limoges.

Aurrecoechea, E., Llorca Díaz, J., Diez Lizuain, M. L., McGwin, G., & Calvo-Alen, J. (2017). Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome : Data from GENIRA. *Rheumatology International*, *37*(4), 479‑485. https://doi.org/10.1007/s00296-016-3628-7

Avouac, J. (2005). Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis : A systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *65*(7), 845‑851. https://doi.org/10.1136/ard.2006.051391

B

Bacanlı, C. C., Çeşmeli, N. S., Ekinci, N. Ç., Yeğin, O., & Tuncer, T. (2013). AB0323 Vitamin D receptor gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *71*(Suppl 3), 656.4-656. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.323

Baka, Z., György, B., Géher, P., Buzás, E. I., Falus, A., & Nagy, G. (2013). La citrullination en situations normale et pathologique. *Revue du Rhumatisme*, *80*(1), 18‑24. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2012.09.004

Barra, L., Bykerk, V., Pope, J. E., Haraoui, B. P., Hitchon, C. A., Thorne, J. C., Keystone, E. C., Boire, G., & Catch Investigators. (2013). Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *The Journal of Rheumatology*, *40*(8), 1259‑1267. https://doi.org/10.3899/jrheum.120736

Barragán-Martínez, C., Amaya-Amaya, J., Pineda-Tamayo, R., Mantilla, R. D., Castellanos-de la Hoz, J., Bernal-Macías, S., Rojas-Villarraga, A., & Anaya, J.-M. (2012). Gender Differences in Latin-American Patients With Rheumatoid Arthritis. *Gender Medicine*, *9*(6), 490-510.e5. https://doi.org/10.1016/j.genm.2012.10.005

Batko, B., Stajszczyk, M., Świerkot, J., Urbański, K., Raciborski, F., Jędrzejewski, M., & Wiland, P. (2019). Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland : A nationwide study. *Archives of Medical Science: AMS*, *15*(1), 134‑140. https://doi.org/10.5114/aoms.2017.71371

Begovich, A. B., Carlton, V. E. H., Honigberg, L. A., Schrodi, S. J., Chokkalingam, A. P., Alexander, H. C., Ardlie, K. G., Huang, Q., Smith, A. M., Spoerke, J. M., Conn, M. T., Chang, M., Chang, S.-Y. P., Saiki, R. K., Catanese, J. J., Leong, D. U., Garcia, V. E., McAllister, L. B., Jeffery, D. A., … Gregersen, P. K. (2004). A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein

Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Human Genetics*, *75*(2), 330‑337. https://doi.org/10.1086/422827

Bencharif, I., Service de Rhumatologie, CHUC Benbadis, Constantine, Algérie, & Haddouche, A. (2014). *Imaging in rheumatoid arthritis*. *1*(1), 18‑21. https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1106

Berglin, E., Kokkonen, H., Einarsdottir, E., Ågren, Å., & Rantapää Dahlqvist, S. (2010). Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden : A case–control study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *39*(6), 454‑460. https://doi.org/10.3109/03009741003742763

Bodur, H., Ataman, S., Akbulut, L., Evcik, D., Kavuncu, V., Kaya, T., Günaydin, R., Kuran, B., Kotevoğlu, N., Bal, A., Aydoğ, E., Altay, Z., Uğurlu, H., Kocabaş, H., Olmez, N., Yazgan, P., Gürsoy, S., Madenci, E., Ozel, S., & Delialioğlu, S. U. (2008). Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*, *27*(9), 1119‑1125. https://doi.org/10.1007/s10067-008-0877-1

Boraschi, D., Lucchesi, D., Hainzl, S., Leitner, M., Maier, E., Mangelberger, D., Oostingh, G. J., Pfaller, T., Pixner, C., Posselt, G., Italiani, P., Nold, M. F., Nold-Petry, C. A., Bufler, P., & Dinarello, C. A. (2011). IL-37 : A new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *European Cytokine Network*, *22*(3), 127‑147. https://doi.org/10.1684/ecn.2011.0288

Bouaddi, I. (2012). *Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïdeEvaluation criteria in rheumatoid arthritis*. https://doi.org/10.24398/A.122.2012

Breedveld, F. C. (2000). Leflunomide : Mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *59*(11), 841‑849. https://doi.org/10.1136/ard.59.11.841

Brunier, L., Bleterry, M., Merle, S., Derancourt, C., Polomat, K., Dehlinger, V., Deligny, C., Jean-Baptiste, G., Arfi, S., Banydeen, R., & De Bandt, M. (2018). Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde aux Antilles françaises : Résultats de l'étude EPPPRA en Martinique. *Revue du Rhumatisme*, *85*(4), 346‑352. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.07.052

Burgos, P. I., Causey, Z. L., Tamhane, A., Kelley, J. M., Brown, E. E., Hughes, L. B., Danila, M. I., van Everdingen, A., Conn, D. L., Jonas, B. L., Callahan, L. F., Smith, E. A., Brasington, R. D., Moreland, L. W., van der Heijde, D. M., Alarcón, G. S., & Bridges, S. L. (2010). Association of IL4Rsingle-nucleotide polymorphisms with rheumatoid nodules in African Americans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *12*(3), R75. https://doi.org/10.1186/ar2994

C

Cantaert, T., Brouard, S., Thurlings, R. M., Pallier, A., Salinas, G. F., Braud, C., Klarenbeek, P. L., de Vries, N., Zhang, Y., Soulillou, J.-P., Tak, P. P., & Baeten, D. (2009). Alterations of the synovial T cell repertoire in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *60*(7), 1944‑1956. https://doi.org/10.1002/art.24635

Carmona, L., Gómez-Reino, J. J., Rodríguez-Valverde, V., Montero, D., Pascual-Gómez, E., Mola, E. M., Carreño, L., Figueroa, M., & BIOBADASER Group. (2005). Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis & Rheumatism*, *52*(6), 1766‑1772. https://doi.org/10.1002/art.21043

Chabchoub, G., Uz, E., Maalej, A., Mustafa, C. A., Rebai, A., Mnif, M., Bahloul, Z., Farid, N. R., Ozcelik, T., & Ayadi, H. (2009). Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases. *Arthritis Research & Therapy*, *11*(4), R106. https://doi.org/10.1186/ar2759

Chandrashekara, S., & Patted, A. (2017). Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis : An exploratory study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *20*(7), 825‑831. https://doi.org/10.1111/1756-185X.12770

Chen, D.-Y., Hsieh, T.-Y., Chen, Y.-M., Hsieh, C.-W., Lan, J.-L., & Lin, F.-J. (2009). Proinflammatory Cytokine Profiles of Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis : A Comparison with Younger-Onset Disease. *Gerontology*, *55*(3), 250‑258. https://doi.org/10.1159/000164393

Cheng, T.-T., Yu, S.-F., Su, F.-M., Chen, Y.-C., Su, B. Y.-J., Chiu, W.-C., Hsu, C.-Y., Chen, J.-F., Ko, C.-H., & Lai, H.-M. (2018). Anti-CCP-positive patients with RA have a higher 10-year probability of fracture evaluated by FRAX® : A registry study of RA with osteoporosis/fracture. *Arthritis Research & Therapy*, *20*(1), 16. https://doi.org/10.1186/s13075-018-1515-1

Chevalier, X., & Richette, P. (2005). Cartilage articulaire normal : Anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie*, *2*(1), 41‑58. https://doi.org/10.1016/j.emcrho.2004.10.005

Cimmino, M. A., Salvarani, C., Macchioni, P., Montecucco, C., Fossaluzza, V., Mascia, M. T., Punzi, L., Davoli, C., Filippini, D., & Numo, R. (2000). Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, *19*(6), 213‑217. https://doi.org/10.1007/PL00006853

Clapham, D. E. (2007). Calcium Signaling. *Cell*, *131*(6), 1047‑1058. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.028

Clarysse, A. M., Cathey, W. J., Cartwright, G. E., & Wintrobe, M. M. (1969). Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. *JAMA*, *209*(12), 1861‑1868.

Coffey, C. M., Davis, J. M., & Crowson, C. S. (2019). The impact of gender on time to rheumatoid arthritis classification : A retrospective analysis of a population-based cohort. *Rheumatology International*, *39*(12), 2025‑2030. https://doi.org/10.1007/s00296-019-04360-2

Cohen, G., Courvoisier, N., Cohen, J. D., Zaltni, S., Sany, J., & Combe, B. (2005). The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *23*(6), 795‑800.

Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., Vrabie, C. D., & Tanasescu, R. (2010). Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica*, *5*(4), 286‑291.

Combe, B. (2004). Polyarthrite rhumatoide (PR) : Quoi de neuf. *Journal de Radiologie*, *85*(9), 1231. https://doi.org/10.1016/S0221-0363(04)76745-1

Combe, B. (2006). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : Traitement. *EMC - Appareil locomoteur*, *1*(2), 1‑23. https://doi.org/10.1016/S0246-0521(06)35154-6

Combe, B. (2007). Polyarthrite rhumatoïde : Clinique et diagnostic. *EMC - Appareil locomoteur*, *2*(3), 1‑15. https://doi.org/10.1016/S0246-0521(07)43710-X

Conigliaro, P., D'Antonio, A., Pinto, S., Chimenti, M. S., Triggianese, P., Rotondi, M., & Perricone, R. (2020). Autoimmune thyroid disorders and rheumatoid arthritis : A bidirectional interplay. *Autoimmunity Reviews*, *19*(6), 102529. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102529

Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Lessiani, G., & Duraisamy, K. (2017). IL-37 a New IL-1 Family Member Emerges as a Key Suppressor of Asthma Mediated by Mast Cells. *Immunological Investigations*, *46*(3), 239‑250. https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1250220

Cooper, C., Kirwan, J. R., McGill, N. W., & Dieppe, P. A. (1990). Brown's syndrome : An unusual ocular complication of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *49*(3), 188‑189. https://doi.org/10.1136/ard.49.3.188

Cope, A. P. (2008). T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *10*(Suppl 1), S1. https://doi.org/10.1186/ar2412

Corsiero, E., Pitzalis, C., & Bombardieri, M. (2014). Peripheral and synovial mechanisms of humoral autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Drug Discovery Today*, *19*(8), 1161‑1165. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.05.017

Cutolo, M. (2001). Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *60*(8), 729‑735. https://doi.org/10.1136/ard.60.8.729

Cutolo, M., Sulli, A., Capellino, S., Villaggio, B., Montagna, P., Seriolo, B., & Straub, R. H. (2004). Sex hormones influence on the immune system : Basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*, *13*(9), 635‑638. https://doi.org/10.1191/0961203304lu1094oa

D

Da Silva, J. A. P., & Hall, G. M. (1992). The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology*, *6*(1), 193‑219. https://doi.org/10.1016/S0950-3579(05)80344-9

Das, D. C., Jahan, I., Uddin, M. G., Hossain, M. M., Chowdhury, M. A. Z., Fardous, Z., Rahman, M. M., Kabir, A. K. M. H., Deb, S. R., Siddique, M. A. B., & Das, A. (2021). Serum CRP, MDA, Vitamin C, and Trace Elements in Bangladeshi Patients with Rheumatoid Arthritis. *Biological Trace Element Research*, *199*(1), 76‑84. https://doi.org/10.1007/s12011-020-02142-7

Davarpanah, E., Jafarzadeh, A., Nemati, M., Bassagh, A., Abasi, M. H., Khosravimashizi, A., Kazemipoor, N., Ghazizadeh, M., & Mirzaee, M. (2020). Circulating concentration of interleukin-37 in Helicobacter pylori-infected patients with peptic ulcer : Its association with IL-37 related gene polymorphisms and bacterial virulence factor CagA. *Cytokine*, *126*, 154928. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154928

de Vries, R. (2011). Genetics of rheumatoid arthritis : Time for a change! *Current Opinion in Rheumatology*, *23*(3), 227‑232. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283457524

Di Spigna, G., Del Puente, A., Covelli, B., Abete, E., Varriale, E., Salzano, S., & Postiglione, L. (2016). Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *20*(22), 4664‑4669.

Dinarello, C. A., & van der Meer, J. W. M. (2013). Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Seminars in Immunology*, *25*(6), 469‑484. https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.10.008

Ding, E. L., Song, Y., Manson, J. E., Hunter, D. J., Lee, C. C., Rifai, N., Buring, J. E., Gaziano, J. M., & Liu, S. (2009). Sex Hormone–Binding Globulin and Risk of Type 2 Diabetes in Women and Men. *New England Journal of Medicine*, *361*(12), 1152‑1163. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804381

Dixon, W. G., Abrahamowicz, M., Beauchamp, M.-E., Ray, D. W., Bernatsky, S., Suissa, S., & Sylvestre, M.-P. (2012). Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis : A nested case–control analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *71*(7), 1128‑1133. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200702

Dougados, M., Soubrier, M., Antunez, A., Balint, P., Balsa, A., Buch, M. H., Casado, G., Detert, J., El-zorkany, B., Emery, P., Hajjaj-Hassouni, N., Harigai, M., Luo, S.-F., Kurucz, R., Maciel, G., Mola, E. M., Montecucco, C. M., McInnes, I., Radner, H., … Kay, J. (2014). Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring : Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, *73*(1), 62‑68. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223

E

Eissa, M., El Shafey, A., & Hammad, M. (2017). Comparison between different disease activity scores in rheumatoid arthritis : An Egyptian multicenter study. *Clinical Rheumatology*, *36*(10), 2217‑2224. https://doi.org/10.1007/s10067-017-3674-x

Ekström, K., Hjalgrim, H., Brandt, L., Baecklund, E., Klareskog, L., Ekbom, A., & Askling, J. (2003). Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis & Rheumatism*, *48*(4), 963‑970. https://doi.org/10.1002/art.10939

El Maghraoui, A. (2004). La spondylarthrite ankylosante. *La Presse Médicale*, *33*(20), 1459‑1464. https://doi.org/10.1016/S0755-4982(04)98954-3

Eliaou, J.-F., Andary, M., Favier, F., Carayon, P., Poncelet, P., Sany, J., Brochier, J., & Clot, J. (1988). Increase of Class II HLA Molecules on the Membrane of B Lymphocytes from Patients with Rheumatoid Arthritis. *Autoimmunity*, *1*(3), 217‑222. https://doi.org/10.3109/08916938808997166

El-Shorbagy, H. M., Mahmoud, N. H., & Sabet, S. (2017). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with breast cancer risk in an Egyptian population. *Tumor Biology*, *39*(10), 101042831772773. https://doi.org/10.1177/1010428317727738

Eriksson, K., Nise, L., Alfredsson, L., Catrina, A. I., Askling, J., Lundberg, K., Klareskog, L., & Yucel-Lindberg, T. (2018). Seropositivity combined with smoking is associated with increased prevalence of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *77*(8), 1236‑1238. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212091

Etude de la fréquence des Anticorps Anti-CCP2 et de l'association des allèles HLA de classe II chez des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde ». S. Nacer, Mémoire de fin d'études pour l'obtention de diplôme d'étude Médicale Supérieur Spécialisée en immunologie. (s. d.).

EULAR | Welcome. (s. d.). Consulté 12 décembre 2021, à l'adresse https://www.eular.org/index.cfm

Falgarone, G., Jaen, O., & Boissier, M.-C. (2005). Role for Innate Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine*, *72*(1), 17‑25. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.05.013



Farhat, S. C. L., Silva, C. A., Orione, M. A. M., Campos, L. M. A., Sallum, A. M. E., & Braga, A. L. F. (2011). Air pollution in autoimmune rheumatic diseases : A review. *Autoimmunity Reviews*, *11*(1), 14‑21. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.06.008

Favalli, E. G., Biggioggero, M., Crotti, C., Becciolini, A., Raimondo, M. G., & Meroni, P. L. (2019). Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *56*(3), 333‑345. https://doi.org/10.1007/s12016-018-8672-5

Ferreyra, M., Coiffier, G., Albert, J.-D., David, C., Perdriger, A., & Guggenbuhl, P. (2016). La combinaison des données cytologiques et de la recherche des microcristaux dans le liquide synovial non purulent améliore les performances diagnostiques d'arthrite septique. *Revue du Rhumatisme*, *83*(4), 267‑273. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2016.02.015

Finckh, A., Dehler, S., Costenbader, K. H., Gabay, C., & on behalf of the Swiss Clinical Quality Management project for RA (SCQM). (2007). Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *66*(8), 1066‑1071. https://doi.org/10.1136/ard.2006.065060

Fleming, A., Crown, J. M., & Corbett, M. (1976). Early rheumatoid disease. I. Onset. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *35*(4), 357‑360. https://doi.org/10.1136/ard.35.4.357

Forslind, K., Ahlmén, M., Eberhardt, K., Hafström, I., Svensson, B., & BARFOT Study Group. (2004). Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice : Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Annals of the Rheumatic Diseases*, *63*(9), 1090‑1095. https://doi.org/10.1136/ard.2003.014233



García de Veas Silva, J. L., González Rodríguez, C., & Hernández Cruz, B. (2019). Association of the shared epitope, smoking and the interaction between the two with the presence of autoantibodies (anti-CCP and RF) in patients with rheumatoid arthritis in a hospital in Seville, Spain. *Reumatología Clínica (English Edition)*, *15*(5), 289‑295. https://doi.org/10.1016/j.reumae.2017.08.010

Gaujoux-Viala, C. (2017). Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*, *84*(4), 343‑346. https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2017.08.004

Gaujoux-Viala, C., Smolen, J. S., Landewé, R., Dougados, M., Kvien, T. K., Mola, E. M., Scholte-Voshaar, M., van Riel, P., & Gossec, L. (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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(6), 1004‑1009. https://doi.org/10.1136/ard.2009.127225

Gaultier, J.-B., Hot, A., Cathébras, P., Grange, C., Ninet, J., & Rousset, H. (2008). Sclérodermie systémique chez l'homme. *La Revue de Médecine Interne*, *29*(3), 181‑186. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.07.010

Gekker, M., Coutinho, E. S. F., Berger, W., Luz, M. P. da, Araújo, A. X. G. de, Pagotto, L. F. A. da C., Marques-Portella, C., Figueira, I., & Mendlowicz, M. V. (2018). Early scars are forever : Childhood abuse in patients with adult-onset PTSD is associated with increased prevalence and severity of psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, *267*, 1‑6. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.042

Germain, V., Scherlinger, M., Barnetche, T., Pichon, C., Balageas, A., Lequen, L., Shipley, E., Foret, J., Dublanc, S., Capuron, L., Schaeverbeke, T., & the Fédération Hospitalo-Universitaire ACRONIM. (2021). Role of stress in the development of rheumatoid arthritis : A case–control study. *Rheumatology*, *60*(2), 629‑637. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa216

Ghozlani, I., Mounach, A., Ghazi, M., Kherrab, A., Niamane, R., & El Maghraoui, A. (2018). Influence of anti-cyclic citrullinated peptide on disease activity, structural severity, and bone loss in Moroccan women with rheumatoid arthritis. *The Egyptian Rheumatologist*, *40*(2), 73‑78. https://doi.org/10.1016/j.ejr.2017.06.007

Gianfrancesco, M. A., Trupin, L., Shiboski, S., van der Laan, M., Graf, J., Imboden, J., Yazdany, J., & Schmajuk, G. (2019). Smoking Is Associated with Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis : A Longitudinal Study Controlling for Time-varying Covariates. *The Journal of Rheumatology*, *46*(4), 370‑375. https://doi.org/10.3899/jrheum.180262

Gibbs, R. A. (1990). DNA amplification by the polymerase chain reaction. *Analytical Chemistry*, *62*(13), 1202‑1214. https://doi.org/10.1021/ac00212a004

Goertz, B., Fassbender, W. J., Williams, J. C., Marzeion, A. M., Bretzel, R. G., Stracke, H., & Berliner, M. N. (2003). Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *21*(3), 333‑339.

Goldbach-Mansky, R., Lee, J., McCoy, A., Hoxworth, J., Yarboro, C., Smolen, J. S., Steiner, G., Rosen, A., Zhang, C., Ménard, H. A., Zhou, Z. J., Palosuo, T., Van Venrooij, W. J., Wilder, R. L., Klippel, J. H., Schumacher, H. R., & El-Gabalawy, H. S. (2000). Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Research & Therapy*, *2*(3), 236. https://doi.org/10.1186/ar93

González-Febles, J., Rodríguez-Lozano, B., Sánchez-Piedra, C., Garnier-Rodríguez, J., Bustabad, S., Hernández-González, M., González-Dávila, E., Sanz, M., & Díaz-González, F. (2020). Association between periodontitis and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients : A cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, *22*(1), 27. https://doi.org/10.1186/s13075-020-2121-6

Gough, A. (1994). Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *The Lancet*, *344*(8914), 23‑27. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91049-9

Grassi, W., De Angelis, R., Lamanna, G., & Cervini, C. (1998). The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*, *27*, S18‑S24. https://doi.org/10.1016/S0720-048X(98)00038-2

Grover, S., Tandon, S., Misra, R., & Aggarwal, A. (2006). Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis in India. *The Indian Journal of Medical Research*, *123*(6), 815‑820.

Gubner, R., August, S., & Ginsberg, V. (1951). Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *The American Journal of the Medical Sciences*, *221*(2), 176‑182.

Guillemin, F. (2005). Prevalence of rheumatoid arthritis in France : 2001. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *64*(10), 1427‑1430. https://doi.org/10.1136/ard.2004.029199

Gülfe, A., Aletaha, D., Saxne, T., & Geborek, P. (2009). Disease activity level, remission and response in established rheumatoid arthritis : Performance of various criteria sets in an observational cohort, treated with anti-TNF agents. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *10*, 41. https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-41

Guo, B., Jiang, X., Hu, X., Li, F., & Chen, X. (2015). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer in a Chinese population. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *8*(5), 8020‑8024.

H

Haddani, F. Z. (2020). *Association polyarthrite rhumatoïde et goutte : À propos de deux cas.Association rheumatoid arthritis and gout : about two cases.* https://doi.org/10.24398/A.392.2020

Hajjaj-Hassouni, N. (2017). Rheumatoid Arthritis in Morocco : Past and Present. *International Journal of Medicine and Surgery*, *4*(s), 41‑44. https://doi.org/10.15342/ijms.v4is.139

Hamilton, J. A., & Tak, P. P. (2009). The dynamics of macrophage lineage populations in inflammatory and autoimmune diseases. *Arthritis & Rheumatism*, *60*(5), 1210‑1221. https://doi.org/10.1002/art.24505

Haugeberg, G., Bøyesen, P., Helgetveit, K., & Prøven, A. (2015). Clinical and Radiographic Outcomes in Patients Diagnosed with Early Rheumatoid Arthritis in the First Years of the Biologic Treatment Era : A 10-year Prospective Observational Study. *The Journal of Rheumatology*, *42*(12), 2279‑2287. https://doi.org/10.3899/jrheum.150384

HAZELTINE, & TREMBLA. (2014). *La polyarthrite rhumatoïde : Urgence d'agir!* Asoociation des médecins rhumatologues du Q. http://www.rhumatologie.org/client/publications/12par2014.pdf

Heidari, B. (2011). Rheumatoid Arthritis : Early diagnosis and treatment outcomes. *Caspian Journal of Internal Medicine*, *2*(1), 161‑170.

Huang, C.-H., Cong, L., Xie, J., Qiao, B., Lo, S.-H., & Zheng, T. (2009). Rheumatoid arthritis-associated gene-gene interaction network for rheumatoid arthritis candidate genes. *BMC Proceedings*, *3*(S7), S75. https://doi.org/10.1186/1753-6561-3-S7-S75

Huang, Q.-Q., & Pope, R. M. (2009). The role of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports*, *11*(5), 357‑364. https://doi.org/10.1007/s11926-009-0051-z

Humby, F., Bombardieri, M., Manzo, A., Kelly, S., Blades, M. C., Kirkham, B., Spencer, J., & Pitzalis, C. (2009). Ectopic Lymphoid Structures Support Ongoing Production of Class-Switched Autoantibodies in Rheumatoid Synovium. *PLoS Medicine*, *6*(1), e1. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0060001

Humphreys, J. H., Verstappen, S. M. M., Hyrich, K. L., Chipping, J. R., Marshall, T., & Symmons, D. P. M. (2013). The incidence of rheumatoid arthritis in the UK : Comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *72*(8), 1315‑1320. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201960

Hymowitz, S. G. (2001). IL-17s adopt a cystine knot fold : Structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. *The EMBO Journal*, *20*(19), 5332‑5341. https://doi.org/10.1093/emboj/20.19.5332

I

I60. The Role of Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. (2015). *Rheumatology*. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev055.003

Im, C. H., Kang, E. H., Ryu, H. J., Lee, J. H., Lee, E. Y., Lee, Y. J., Lee, E. B., & Song, Y. W. (2009). Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with radiographic erosion in rheumatoid arthritis independently of shared epitope status. *Rheumatology International*, *29*(3), 251‑256. https://doi.org/10.1007/s00296-008-0690-9

Innala, L., Berglin, E., Möller, B., Ljung, L., Smedby, T., Södergren, A., Magnusson, S., Rantapää-Dahlqvist, S., & Wållberg-Jonsson, S. (2014). Age at onset determines severity and choice of

treatment in early rheumatoid arthritis : A prospective study. *Arthritis Research & Therapy*, *16*(2), R94. https://doi.org/10.1186/ar4540

Ishikawa, Y., & Terao, C. (2020). The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis : A Narrative Review. *Cells*, *9*(2), 475. https://doi.org/10.3390/cells9020475

J

Jean Dudler, Isabelle Carey Berner, & Nicolas Theumann. (2005). *Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne*. *9*(10), 664‑669.

Jui-Tien, S., Yao-Tung, H., Hung-Maan, L., Chuan-Ming, T., & Ming-Chun, C. (2000). Chronic Triangular Fibrocartilage Complex Tears with Distal Radioulna Joint Instability : A New Method of Triangular Fibrocartilage Complex Reconstruction. *Journal of Orthopaedic Surgery*, *8*(1), 1‑8. https://doi.org/10.1177/230949900000800102

K

Källberg, H., Ding, B., Padyukov, L., Bengtsson, C., Rönnelid, J., Klareskog, L., Alfredsson, L., & Group, E. S. (2011). Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis : Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *70*(3), 508‑511. https://doi.org/10.1136/ard.2009.120899

Kalueff, A., Minasyan, A., Keisala, T., Kuuslahti, M., Miettinen, S., & Tuohimaa, P. (2006). The Vitamin D Neuroendocrine System as a Target for Novel Neurotropic Drugs. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, *5*(3), 363‑371. https://doi.org/10.2174/187152706784111506

Kamphuis, S., Kuis, W., de Jager, W., Teklenburg, G., Massa, M., Gordon, G., Boerhof, M., Rijkers, G. T., Uiterwaal, C. S., Otten, H. G., Sette, A., Albani, S., & Prakken, B. J. (2005). Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*, *366*(9479), 50‑56. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66827-4

Karami, J., Aslani, S., Tahmasebi, M. N., Mousavi, M. J., Sharafat Vaziri, A., Jamshidi, A., Farhadi, E., & Mahmoudi, M. (2020). Epigenetics in rheumatoid arthritis; fibroblast-like synoviocytes as an emerging paradigm in the pathogenesis of the disease. *Immunology & Cell Biology*, *98*(3), 171‑186. https://doi.org/10.1111/imcb.12311

Karouzakis, E., Neidhart, M., Gay, R. E., & Gay, S. (2006). Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunology Letters*, *106*(1), 8‑13. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2006.04.011

Katz, P. P., Yazdany, J., Trupin, L., Schmajuk, G., Margaretten, M., Barton, J., Criswell, L. A., & Yelin, E. H. (2013). Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, *65*(1), 62‑70. https://doi.org/10.1002/acr.21810

Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, *37*(3), 278‑316. https://doi.org/10.1210/er.2015-1137

Kelly, F. J. (2003). Oxidative stress : Its role in air pollution and adverse health effects. *Occupational and Environmental Medicine*, *60*(8), 612‑616. https://doi.org/10.1136/oem.60.8.612

Khan, M. I., Bielecka, Z. F., Najm, M. Z., Bartnik, E., Czarnecki, J. S., Czarnecka, A. M., & Szczylik, C. (2014). Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer : Current state and future approaches. *International Journal of Oncology*, *44*(2), 349‑363. https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2204

Kharrat, O., Lebib, S., Miri, I., Aloulou, I., Othmani, I., Ben Souilah, R., Ben Salah, F. Z., & Dziri, C. (2013). Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en médecine physique réadaptation :

Expérience en Tunisie. *Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation*, *33*(2), 54‑64. https://doi.org/10.1016/j.jrm.2013.02.001

Khurana, R., & Berney, S. M. (2005). Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*, *12*(3), 153‑165. https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2005.07.009

Kirwan, J. R., & Quilty, B. (1997). Prognostic criteria in rheumatoid arthritis : Can we predict which patients will require specific anti-rheumatoid treatment? *Clinical and Experimental Rheumatology*, *15 Suppl 17*, S15-25.

Klein, K., & Gay, S. (2015). Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, *27*(1), 76‑82. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000128

Koduri, G., Norton, S., Young, A., Cox, N., Davies, P., Devlin, J., Dixey, J., Gough, A., Prouse, P., Winfield, J., Williams, P., & on behalf of ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). (2010). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis : Results from an inception cohort. *Rheumatology*, *49*(8), 1483‑1489. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq035

Kokkonen, H., Johansson, M., Innala, L., Jidell, E., & Rantapää-Dahlqvist, S. (2007). The PTPN22 1858C/T polymorphism is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive early rheumatoid arthritis in northern Sweden. *Arthritis Research & Therapy*, *9*(3), R56. https://doi.org/10.1186/ar2214

Krams, T., Ruyssen-Witrand, A., Nigon, D., Degboe, Y., Tobon, G., Fautrel, B., Berenbaum, F., Cantagrel, A., & Constantin, A. (2016). Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes : The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine*, *83*(5), 511‑515. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.09.010

Kremer, J. M., Alarcón, G. S., Weinblatt, M. E., Kaymakcian, M. V., Macaluso, M., Cannon, G. W., Palmer, W. R., Sundy, J. S., St. Clair, E. W., Alexander, R. W., Smith, G. J. W., & Axiotis, C. A. (1997). Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review. *Arthritis & Rheumatism*, *40*(10), 1829‑1837. https://doi.org/10.1002/art.1780401016

Kuo, C.-F., Tsai, W.-P., & Liou, L. (2008). Rare copresent rheumatoid arthritis and gout : Comparison with pure rheumatoid arthritis and a literature review. *Clinical Rheumatology*, *27*(2), 231‑235. https://doi.org/10.1007/s10067-007-0771-2

Kurkó, J., Besenyei, T., Laki, J., Glant, T. T., Mikecz, K., & Szekanecz, Z. (2013). Genetics of Rheumatoid Arthritis—A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, *45*(2), 170‑179. https://doi.org/10.1007/s12016-012-8346-7

Kvien, T. K., Uhlig, T., Ødegård, S., & Heiberg, M. S. (2006). Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis : The sex ratio. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1069*, 212‑222. https://doi.org/10.1196/annals.1351.019

Kyndt, X., Launay, D., Hebbar, M., Hatron, P. Y., Fournier, C., Michon-Pasturel, U., Hachulla, E., & Devulder, B. (1999). Influence de l'âge sur les caractéristiques cliniques et biologiques de la sclérodermie systémique. *La Revue de Médecine Interne*, *20*(12), 1088‑1092. https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)87522-0



Lazúrová, I., Jochmanová, I., Benhatchi, K., & Sotak, Š. (2014). Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis : Relationship and the role of genetics. *Immunologic Research*, *60*(2‑3), 193‑200. https://doi.org/10.1007/s12026-014-8598-9

Le typage HLA à l'ère du séquençage à haut-débit | biorigami. (s. d.). Consulté 2 septembre 2021, à l'adresse https://www.biorigami.com/?p=6737

Lebre, M. C., & Tak, P. P. (2010). Macrophage Subsets in Immune-Mediated Inflammatory Disease : Lessons from Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, Osteoarthitis, Behets Disease and Gout. *The Open Arthritis Journal*, *3*, 18‑23. https://doi.org/10.2174/1876539401003010018

Lee, Y. H., & Bae, S.-C. (2017). Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility : A meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*, *93*(1102), 465‑471. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134637

Lehlou, L., Akkar, O., Lehraiki, M., Eddarami, J., & Ichchou, L. (2016). Impact de la ménopause sur le profil lipidique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, *83*, A270. https://doi.org/10.1016/S1169-8330(16)30632-9

Lewis, C. M. (2002). Genetic association studies : Design, analysis and interpretation. *Briefings in Bioinformatics*, *3*(2), 146‑153. https://doi.org/10.1093/bib/3.2.146

Lin, X.-Y., Guo, X.-J., He, Y.-Z., Hou, S.-F., Zhu, H.-B., Cheng, Y., & Nan, Z. (2018). Association between interleukin 37 (rs3811047) polymorphism and multiple autoimmune diseases in a Chinese population : A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*, *97*(15), e0386. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010386

Lindstrom, T. M., & Robinson, W. H. (2010). Rheumatoid Arthritis : A Role for Immunosenescence?: LINK BETWEEN RHEUMATOID ARTHRITIS AND AGING. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(8), 1565‑1575. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02965.x

Littlejohn, E. A., & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, *45*(2), 237‑255. https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.010

Louahchi, S., Allam, I., Berkani, L., Boucharef, A., Abdesemed, A., Khaldoun, N., Nebbab, A., Ladjouze, A., & Djidjik, R. (2016). Association study of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 in rheumatoid arthritis in the Algerian population. *Acta Reumatologica Portuguesa*, *41*(2), 151‑157.

Lu, B., Rho, Y. H., Cui, J., Iannaccone, C. K., Frits, M. L., Karlson, E. W., & Shadick, N. A. (2014). Associations of smoking and alcohol consumption with disease activity and functional status in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, *41*(1), 24‑30. https://doi.org/10.3899/jrheum.130074



Machado-Alba, J. E., Ruiz, A. F., & Medina Morales, D. A. (2015). The epidemiology of rheumatoid arthritis in a cohort of Colombian patients. *Revista Colombiana de Reumatología*, *22*(3), 148‑152. https://doi.org/10.10167j.rcreu.2015.05.006

Manfredsdottir, V. F., Vikingsdottir, T., Jonsson, T., Geirsson, A. J., Kjartansson, O., Heimisdottir, M., Sigurdardottir, S. L., Valdimarsson, H., & Vikingsson, A. (2006). The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, *45*(6), 734‑740. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei240

Marinova-Mutafchieva, L., Taylor, P., Funa, K., Maini, R. N., & Zvaifler, N. J. (2000). Mesenchymal cells expressing bone morphogenetic protein receptors are present in the rheumatoid arthritis joint. *Arthritis & Rheumatism*, *43*(9), 2046‑2055. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<2046::AID-ANR16>3.0.CO;2-8

Marinova-Mutafchieva, L., Williams, R. O., Funa, K., Maini, R. N., & Zvaifler, N. J. (2002). Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *46*(2), 507‑513. https://doi.org/10.1002/art.10126

Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A., & Tschopp, J. (2006). Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, *440*(7081), 237‑241. https://doi.org/10.1038/nature04516

Maruotti, N., & Cantatore, F. P. (2010). Vitamin D and the Immune System : Table 1. *The Journal of Rheumatology*, *37*(3), 491‑495. https://doi.org/10.3899/jrheum.090797

Matcham, F., Rayner, L., Steer, S., & Hotopf, M. (2013). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis : A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*, *52*(12), 2136‑2148. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169

Mattey, D. L., Dawes, P. T., Fisher, J., Brownfield, A., Thomson, W., Hajeer, A. H., & Ollier, W. E. R. (2002). Nodular disease in rheumatoid arthritis : Association with cigarette smoking and HLA-DRB1/TNF gene interaction. *The Journal of Rheumatology*, *29*(11), 2313‑2318.

Menkès CJ, Allanore Y, Giraudet JS et al. (2014). *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Masson.

Michaud, K., & Wolfe, F. (2007). Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *21*(5), 885‑906. https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.06.002

Michiels, Y., & Pillon, F. (2013). Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, *52*(531), 6‑13. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.020

Minichiello, E., Semerano, L., & Boissier, M.-C. (2017). Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXIe siècle. *Revue du Rhumatisme Monographies*, *84*(4), 303‑310. https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2017.07.002

Miossec, P., Korn, T., & Kuchroo, V. K. (2009). Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *New England Journal of Medicine*, *361*(9), 888‑898. https://doi.org/10.1056/NEJMra0707449

Moissonier P. (1990). *« Pathologie chirurgicale spéciale. Pathologie articulaire »*. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Chirurgie.

Morel, J., Miossec, P., & Combe, B. (2004). Inmunopatología de la artritis reumatoide. *EMC - Aparato Locomotor*, *37*(4), 1‑9. https://doi.org/10.1016/S1286-935X(04)70533-X

Mosaad, Y. M., Hammad, E. M., Fawzy, Z., Abdal Aal, I. A., Youssef, H. M., ElSaid, T. O., Monir, R., & EL-Deek, B. S. (2014). Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis. *Human Immunology*, *75*(5), 452‑461. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.02.009

Musset, L., & Ghillani-Dalbin, P. (2013). La polyarthrite rhumatoïde : Apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, *28*(5‑6), 281‑286. https://doi.org/10.1016/j.immbio.2013.05.001



Nakasa, T., Miyaki, S., Okubo, A., Hashimoto, M., Nishida, K., Ochi, M., & Asahara, H. (2008). Expression of microRNA-146 in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis & Rheumatism*, *58*(5), 1284‑1292. https://doi.org/10.1002/art.23429

Nakken, B., Papp, G., Bosnes, V., Zeher, M., Nagy, G., & Szodoray, P. (2017). Biomarkers for rheumatoid arthritis : From molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives. *Immunology Letters*, *189*, 13‑18. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.05.010

Nell, V. P. K. (2005). Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *64*(12), 1731‑1736. https://doi.org/10.1136/ard.2005.035691

Nicolau, J., Lequerré, T., Bacquet, H., & Vittecoq, O. (2017). Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*, *84*(4), 411‑416. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.001

Nishimura, K., Sugiyama, D., Kogata, Y., Tsuji, G., Nakazawa, T., Kawano, S., Saigo, K., Morinobu, A., Koshiba, M., Kuntz, K. M., Kamae, I., & Kumagai, S. (2007). Meta-analysis : Diagnostic Accuracy of Anti–Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*, *146*(11), 797. https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008



Ohata, J., Zvaifler, N. J., Nishio, M., Boyle, D. L., Kalled, S. L., Carson, D. A., & Kipps, T. J. (2005). Fibroblast-Like Synoviocytes of Mesenchymal Origin Express Functional B Cell-Activating Factor

of the TNF Family in Response to Proinflammatory Cytokines. *The Journal of Immunology*, *174*(2), 864‑870. https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.2.864

Olsson, L. M., Nerstedt, A., Lindqvist, A.-K., Johansson, Å. C. M., Medstrand, P., Olofsson, P., & Holmdahl, R. (2012). Copy Number Variation of the Gene *NCF1* Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *Antioxidants & Redox Signaling*, *16*(1), 71‑78. https://doi.org/10.1089/ars.2011.4013

Önder, B., Kurtaran, A., Kimyon, S., Selçuk, B., & Akyüz, M. (2009). Association of anti-CCP positivity with serum ferritin and DAS-28. *Rheumatology International*, *30*(2), 223‑227. https://doi.org/10.1007/s00296-009-0941-4

O'reilly, S., & Duffy, L. (2016). Toll-like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases : Recent and emerging translational developments. *ImmunoTargets and Therapy*, *Volume 5*, 69‑80. https://doi.org/10.2147/ITT.S89795

Orr, C. K., Najm, A., Young, F., McGarry, T., Biniecka, M., Fearon, U., & Veale, D. J. (2018). The Utility and Limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine*, *5*, 185. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00185

Orsolini, G., Caimmi, C., Viapiana, O., Idolazzi, L., Fracassi, E., Gatti, D., Adami, G., & Rossini, M. (2017). Titer-Dependent Effect of Anti-Citrullinated Protein Antibodies On Systemic Bone Mass in Rheumatoid Arthritis Patients. *Calcified Tissue International*, *101*(1), 17‑23. https://doi.org/10.1007/s00223-017-0253-8

Ouali, S., Zemri, K., Kanoun, K., Harir, N., Benaissa, Z., Sellam, F., Karoubi, K., & Hebri, S. T. (2020). Association of Gout with Rheumatoid Arthritis and Pulmonary Toxicity of Methotrexate : A Case Report about Algerian Women. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, *10*(4), 216‑218. https://doi.org/10.22270/jddt.v10i4.4262

Ouali, S., Zemri, K., Sellam, F., Harir, N., Beniassa, Z., Hebri, S. T., Bensaber, O., Elmehadji, D., Nadji, Z., & Karoubi, K. (2020). Is there an association between Anti-Citrullinated Peptide Antibodies and the Severity of Rheumatoid Arthritis Parameters in Algerian Patients? *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, *10*(4), 17‑24. https://doi.org/10.22270/jddt.v10i4.4201

Özgüçlü, S., Duman, T., Ateş, F. S. Ö., Küçükşahin, O., Çolak, S., & Ölmez, Ü. (2019). Serum interleukin-37 level and interleukin-37 gene polymorphism in patients with Behçet disease. *Clinical Rheumatology*, *38*(2), 495‑502. https://doi.org/10.1007/s10067-018-4288-7



Pan, F., Liao, F., Xia, G., Ge, R., Mei, Y., Tang, X., Xu, S., Xu, J., Pan, H., Ye, D., & Zou, Y. (2010). Association of IL-1F7 gene with susceptibility to human leukocyte antigen-B27 positive Ankylosing spondylitis in Han Chinese population. *Clinica Chimica Acta*, *411*(1‑2), 124‑126. https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.10.014

Panoulas, V. F., Douglas, K. M. J., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Metsios, G. S., Nightingale, P., Kita, M. D., Elisaf, M. S., & Kitas, G. D. (2008). Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, *47*(1), 72‑75. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem311

Pap, T., Müller-Ladner, U., Gay, R. E., & Gay, S. (2000). Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*, *2*(5), 361‑367. https://doi.org/10.1186/ar113

Pascual, M., Nieto, A., Matarán, L., Balsa, A., Pascual-Salcedo, D., & Martín, J. (2000). IL-6 promoter polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Genes & Immunity*, *1*(5), 338‑340. https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363677

Pei, B., Xu, S., Liu, T., Pan, F., Xu, J., & Ding, C. (2013). Associations of the IL-1F7 gene polymorphisms with rheumatoid arthritis in Chinese Han population. *International Journal of Immunogenetics*, *40*(3), 199‑203. https://doi.org/10.1111/iji.12007

Pillon, F., & Michiels, Y. (2013a). Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, *52*(531), 3‑5. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.019

Pillon, F., & Michiels, Y. (2013b). Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, *52*(531, Supplement), 1‑2. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.018

Plenge, R. M., Cotsapas, C., Davies, L., Price, A. L., de Bakker, P. I. W., Maller, J., Pe'er, I., Burtt, N. P., Blumenstiel, B., DeFelice, M., Parkin, M., Barry, R., Winslow, W., Healy, C., Graham, R. R., Neale, B. M., Izmailova, E., Roubenoff, R., Parker, A. N., … Altshuler, D. (2007). Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nature Genetics*, *39*(12), 1477‑1482. https://doi.org/10.1038/ng.2007.27

Potter, K. N., Mockridge, C. I., Rahman, A., Buchan, S., Hamblin, T., Davidson, B., Isenberg, D. A., & Stevenson, F. K. (2002). Disturbances in peripheral blood B cell subpopulations in autoimmune patients. *Lupus*, *11*(12), 872‑877. https://doi.org/10.1191/0961203302lu309oa

Pradeepkiran, J. A. (2019). Insights of rheumatoid arthritis risk factors and associations. *Journal of Translational Autoimmunity*, *2*, 100012. https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100012

Prete, M., Racanelli, V., Digiglio, L., Vacca, A., Dammacco, F., & Perosa, F. (2011). Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis : An update. *Autoimmunity Reviews*, *11*(2), 123‑131. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.09.001



Ralphs, J. R., & Benjamin, M. (1994). The joint capsule : Structure, composition, ageing and disease. *Journal of Anatomy*, *184 (Pt 3)*, 503‑509.

Rantapää-Dahlqvist, S., de Jong, B. A. W., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., Sundin, U., & van Venrooij, W. J. (2003). Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis : Anti-CCP Antibody and IgA-RF Predict RA. *Arthritis & Rheumatism*, *48*(10), 2741‑2749. https://doi.org/10.1002/art.11223

Rasch, E. K., Hirsch, R., Paulose-Ram, R., & Hochberg, M. C. (2003). Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States : Effect of different methods of case classification. *Arthritis & Rheumatism*, *48*(4), 917‑926. https://doi.org/10.1002/art.10897

Raychaudhuri, S. (2010). Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, *22*(2), 109‑118. https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328336474d

Reviron, D., Perdriger, A., Toussirot, E., Wendling, D., Balandraud, N., Guis, S., Semana, G., Tiberghien, P., Mercier, P., & Roudier, J. (2001). Influence of shared epitope-negative HLA-DRB1 alleles on genetic susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *44*(3), 535‑540. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3<535::AID-ANR101>3.0.CO;2-Z

Ruiz-Esquide, V., Gómez-Puerta, J. A., Cañete, J. D., Graell, E., Vazquez, I., Ercilla, M. G., Viñas, O., Gómez-Centeno, A., Haro, I., & Sanmartí, R. (2011). Effects of Smoking on Disease Activity and Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, *38*(12), 2536‑2539. https://doi.org/10.3899/jrheum.110410



Saad, M. N., Mabrouk, M. S., Eldeib, A. M., & Shaker, O. G. (2015). Genetic Case-Control Study for Eight Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE*, *10*(7), e0131960. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131960

Saccone, D., Asani, F., & Bornman, L. (2015). Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene*, *561*(2), 171‑180. https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.02.024

Safiri, S., Kolahi, A. A., Hoy, D., Smith, E., Bettampadi, D., Mansournia, M. A., Almasi-Hashiani, A., Ashrafi-Asgarabad, A., Moradi-Lakeh, M., Qorbani, M., Collins, G., Woolf, A. D., March, L., & Cross, M. (2019). Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017 : A

systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *78*(11), 1463‑1471. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920

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

Saraux, A. (2012). [Epidemiology of rheumatoid arthritis]. *La Revue Du Praticien*, *62*(8), 1081‑1083.

Sayah, A., & English, J. C. (2005). Rheumatoid arthritis : A review of the cutaneous manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *53*(2), 191‑209. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.07.023

Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, *110*, 102400. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400

Schwartz, D. M., Kanno, Y., Villarino, A., Ward, M., Gadina, M., & O'Shea, J. J. (2018). Erratum : JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, *17*(1), 78‑78. https://doi.org/10.1038/nrd.2017.267

Sellam, J., Rouanet, S., Hendel-Chavez, H., Abbed, K., Sibilia, J., Tebib, J., Le Loët, X., Combe, B., Dougados, M., Mariette, X., & Taoufik, Y. (2011). Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *63*(12), 3692‑3701. https://doi.org/10.1002/art.30599

Sen, M., Lauterbach, K., El-Gabalawy, H., Firestein, G. S., Corr, M., & Carson, D. A. (2000). Expression and function of wingless and frizzled homologs in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(6), 2791‑2796. https://doi.org/10.1073/pnas.050574297

Serhal, L., Lwin, M. N., Holroyd, C., & Edwards, C. J. (2020). Rheumatoid arthritis in the elderly : Characteristics and treatment considerations. *Autoimmunity Reviews*, *19*(6), 102528. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102528

Shahabpour, M., DeMeyere, N., DeMaeseneer, M., David, P., DeRidder, F., & Stadnik, T. (2005). Anatomie normale du genou en imagerie par résonance magnétique. *EMC - Radiologie*, *2*(2), 165‑182. https://doi.org/10.1016/j.emcrad.2004.12.001

Shaker, O. G., EL Boghdady, N. A., & El Sayed, A. E.-D. (2018). Association of MiRNA-146a, MiRNA-499, IRAK1 and PADI4 Polymorphisms with Rheumatoid Arthritis in Egyptian Population. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *46*(6), 2239‑2249. https://doi.org/10.1159/000489592

Shi, L.-P., He, Y., & Liu, Z.-D. (2013). Correlation between single nucleotide polymorphism of rs3811047 in IL-1 F7 gene and rheumatoid arthritis susceptibility among Han population in central plains of China. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *6*(1), 73‑75. https://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60204-1

Shi, Y., Mucsi, A. D., & Ng, G. (2010). Monosodium urate crystals in inflammation and immunity. *Immunological Reviews*, *233*(1), 203‑217. https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00851.x

Shimamoto, K., Ito, T., Ozaki, Y., Amuro, H., Tanaka, A., Nishizawa, T., Son, Y., Inaba, M., & Nomura, S. (2013). Serum Interleukin 6 Before and After Therapy with Tocilizumab Is a Principal Biomarker in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, *40*(7), 1074‑1081. https://doi.org/10.3899/jrheum.121389

Slimani, S., Abbas, A., Ben Ammar, A., Kebaili, D., Ali, E. H., Rahal, F., Khamari, M. C., Baltache, A., Khider, I., Chiheub, R., Khelif, K., Akbi, S., Rahmani, S., Dahou-Makhloufi, C., Brahimi-Mazouni, N., Abtroun-Benmadi, S., & Ladjouze-Rezig, A. (2014). Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria : A multicenter study. *Rheumatology International*, *34*(9), 1235‑1239. https://doi.org/10.1007/s00296-014-2981-7

Slimani, S., & Ladjouze-Rezig, A. (2014). Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria : A prospective study. *Rheumatology*, *53*(3), 571‑573. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket446

Small, H. Y., Migliarino, S., Czesnikiewicz-Guzik, M., & Guzik, T. J. (2018). Hypertension : Focus on autoimmunity and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, *125*, 104‑115. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.085

Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Schiff, M. H., Kalden, J. R., Emery, P., Eberl, G., van Riel, P. L., & Tugwell, P. (2003). A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)*, *42*(2), 244‑257. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg072

Snir, O., Widhe, M., Hermansson, M., von Spee, C., Lindberg, J., Hensen, S., Lundberg, K., EngstrÃ¶m, Ã., Venables, P. J. W., Toes, R. E. M., Holmdahl, R., Klareskog, L., & MalmstrÃ¶m, V. (2010).

Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatism*, *62*(1), 44‑52. https://doi.org/10.1002/art.25036

Song, G. G., Bae, S.-C., Choi, S. J., Ji, J. D., & Lee, Y. H. (2012). Associations between interleukin-23 receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis : A meta-analysis. *Molecular Biology Reports*, *39*(12), 10655‑10663. https://doi.org/10.1007/s11033-012-1955-7

Song, G. G., Bae, S.-C., & Lee, Y. H. (2016). Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis : A meta-analysis. *Zeitschrift Für Rheumatologie*, *75*(3), 322‑329. https://doi.org/10.1007/s00393-015-1581-6

Sostman, H. D., Matthay, R. A., & Putman, C. E. (1977). Cytotoxic drug-induced lung disease. *The American Journal of Medicine*, *62*(4), 608‑615. https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90424-7

Soubrier, M., Mathieu, S., Payet, S., Dubost, J.-J., & Ristori, J.-M. (2010). La polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé. *Revue du Rhumatisme*, *77*(4), 326‑332. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2009.11.024

Sun, J.-M., Sun, L.-Z., Liu, J., Su, B., & Shi, L. (2013). Serum Interleukin-15 Levels Are Associated with Severity of Pain in Patients with Knee Osteoarthritis. *Disease Markers*, *35*, 203‑206. https://doi.org/10.1155/2013/176278

Szkudlarek, M., Klarlund, M., Narvestad, E., Court-Payen, M., Strandberg, C., Jensen, K. E., Thomsen, H. S., & Østergaard, M. (2006). Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis : A comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Research & Therapy*, *8*(2), R52. https://doi.org/10.1186/ar1904



Tak, P. P., & Bresnihan, B. (2000). The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis : Advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis and Rheumatism*, *43*(12), 2619‑2633. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200012)43:12<2619::AID-ANR1>3.0.CO;2-V

Tan, T. C., Gao, X., Thong, B. Y.-H., Leong, K. P., Lian, T. Y., Law, W. G., Kong, K. O., Howe, H. S., Chng, H. H., Koh, E.-T., & the TTSH Rheumatoid Arthritis Study Group. (2017). Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *20*(6), 737‑745. https://doi.org/10.1111/1756-185X.12861

Tantayakom, P., Koolvisoot, A., Arromdee, E., Chiowchanwisawakit, P., Muangchan, C., & Katchamart, W. (2017). Le syndrome métabolique est lié à l'activité de la maladie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, *84*(5), 412‑417. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.05.006

Taoufik, D. (2020, avril 22). Polyarthrite rhumatoïde. *Medix cours de médecine en ligne - Encyclopédie Médicale*. https://www.medixdz.com/cours/polyarthrite-rhumatoide.php

Taraphdar, D., Sarkar, A., Mukhopadhyay, B. B., Chakraborty, D., Khatun, T., & Chatterjee, S. (2012). Increasing trend of Japanese encephalitis cases in West Bengal, India – a threat to paediatric population. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, *2*(5), 358‑361. https://doi.org/10.1016/S2222-1808(12)60078-4

Testas, K., Slimani, S., & Djeghader, L. (2014). Biologics in rheumatoid arthritis. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)*, *1*(1), 34‑37. https://doi.org/10.48087/BJMStf.2014.1109

Tighe, H., Chen, P. P., Tucker, R., Kipps, T. J., Roudier, J., Jirik, F. R., & Carson, D. A. (1993). Function of B cells expressing a human immunoglobulin M rheumatoid factor autoantibody in transgenic mice. *Journal of Experimental Medicine*, *177*(1), 109‑118. https://doi.org/10.1084/jem.177.1.109

Tobón, G. J., Youinou, P., & Saraux, A. (2010). The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease : Rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, *35*(1), 10‑14. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.009

Toussirot, É. (2012). Biothérapies des rhumatismes inflammatoires chroniques. *Médecine thérapeutique*, *17*(4), 314‑321. https://doi.org/10.1684/met.2011.0342

Tremblay, J.-L. (2009). *L' examen musculosquelettique*. Presses de l'Université de Montréal.

Turesson, C., & Jacobsson, L. (2004). Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *33*(2), 65‑73. https://doi.org/10.1080/03009740310004621

Turesson, C., McClelland, R. L., Christianson, T. J. H., & Matteson, E. L. (2006). Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *66*(1), 70‑75. https://doi.org/10.1136/ard.2006.052506

Tutuncu, Z., Reed, G., Kremer, J., & Kavanaugh, A. (2006). Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Annals of the Rheumatic Diseases*, *65*(9), 1226‑1229. https://doi.org/10.1136/ard.2005.051144



Uitterlinden, A. G., Fang, Y., van Meurs, J. B. J., Pols, H. A. P., & van Leeuwen, J. P. T. M. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, *338*(2), 143‑156. https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014

Uitterlinden, A. G., Fang, Y., van Meurs, J. B. J., van Leeuwen, H., & Pols, H. A. P. (2004). Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *89‑90*, 187‑193. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.083



van der Woude, D., Rantapaa-Dahlqvist, S., Ioan-Facsinay, A., Onnekink, C., Schwarte, C. M., Verpoort, K. N., Drijfhout, J. W., Huizinga, T. W. J., Toes, R. E. M., & Pruijn, G. J. M. (2010). Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(8), 1554‑1561. https://doi.org/10.1136/ard.2009.124537

van Gaalen, F. A., Linn-Rasker, S. P., van Venrooij, W. J., de Jong, B. A., Breedveld, F. C., Verweij, C. L., Toes, R. E. M., & Huizinga, T. W. J. (2004). Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis : A prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatism*, *50*(3), 709‑715. https://doi.org/10.1002/art.20044

Van Gaalen, F. A., Van Aken, J., Huizinga, T. W. J., Schreuder, G. M. Th., Breedveld, F. C., Zanelli, E., Van Venrooij, W. J., Verweij, C. L., Toes, R. E. M., & De Vries, R. R. P. (2004). Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *50*(7), 2113‑2121. https://doi.org/10.1002/art.20316

van Heemst, J., van der Woude, D., Huizinga, T. W., & Toes, R. E. (2014). HLA and rheumatoid arthritis : How do they connect? *Annals of Medicine*, *46*(5), 304‑310. https://doi.org/10.3109/07853890.2014.907097

van Steenbergen, H. W., Aletaha, D., Beaart-van de Voorde, L. J. J., Brouwer, E., Codreanu, C., Combe, B., Fonseca, J. E., Hetland, M. L., Humby, F., Kvien, T. K., Niedermann, K., Nuño, L., Oliver, S., Rantapää-Dahlqvist, S., Raza, K., van Schaardenburg, D., Schett, G., De Smet, L., Szücs, G., … van der Helm-van Mil, A. H. M. (2017). EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *76*(3), 491‑496. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209846

van Vollenhoven, R. F. (2009). Treatment of rheumatoid arthritis : State of the art 2009. *Nature Reviews Rheumatology*, *5*(10), 531‑541. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.182

Vanichapuntu, M., Phuekfon, P., Suwannalai, P., Verasertniyom, O., Nantiruj, K., & Janwityanujit, S. (2010). Are anti-citrulline autoantibodies better serum markers for rheumatoid arthritis than rheumatoid factor in Thai population? *Rheumatology International*, *30*(6), 755‑759. https://doi.org/10.1007/s00296-009-1058-5

Visser, H. (2005). Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *19*(1), 55‑72. https://doi.org/10.1016/j.berh.2004.08.005

Vita, S. D., Zaja, F., Sacco, S., Candia, A. D., Fanin, R., & Ferraccioli, G. (2002). Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis : Evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis & Rheumatism*, *46*(8), 2029‑2033. https://doi.org/10.1002/art.10467

Voskuyl, A. E., Zwinderman, A. H., Westedt, M. L., Vandenbroucke, J. P., Breedveld, F. C., & Hazes, J. M. W. (1996). The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *39*(2), 266‑271. https://doi.org/10.1002/art.1780390213



Wahl, C., Liptay, S., Adler, G., & Schmid, R. M. (1998). Sulfasalazine : A potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *Journal of Clinical Investigation*, *101*(5), 1163‑1174. https://doi.org/10.1172/JCI992

Wang, L., Quan, Y., Yue, Y., Heng, X., & Che, F. (2018). Interleukin-37 : A crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy (Review). *Oncology Letters*. https://doi.org/10.3892/ol.2018.7982

Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (1990). Disease-associated human histocompatibility leukocyte antigen determinants in patients with seropositive rheumatoid arthritis. Functional role in antigen-specific and allogeneic T cell recognition. *Journal of Clinical Investigation*, *85*(4), 1051‑1057. https://doi.org/10.1172/JCI114535

Whalley, D., McKenna, S. P., de Jong, Z., & van der Heijde, D. (1997). Quality of life in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*, *36*(8), 884‑888. https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.8.884

Whitacre, C. C. (2001). Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology*, *2*(9), 777‑780. https://doi.org/10.1038/ni0901-777

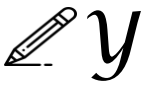
Wiersinga, W. M. (2013). Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology*, *79*(2), 145‑151. https://doi.org/10.1111/cen.12222

Wilson, A., Yu, H.-T., Goodnough, L. T., & Nissenson, A. R. (2004). Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis : A systematic review of the literature. *The American Journal of Medicine*, *116*(7), 50‑57. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.012

Wright, H. L., Moots, R. J., & Edwards, S. W. (2014). The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, *10*(10), 593‑601. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.80



Xia, T., Zheng, X., Qian, B., Fang, H., Wang, J., Zhang, L., Pang, Y., Zhang, J., Wei, X., Xia, Z., & Zhao, D. (2015). Plasma Interleukin-37 Is Elevated in Patients with Rheumatoid Arthritis : Its Correlation with Disease Activity and Th1/Th2/Th17-Related Cytokines. *Disease Markers*, *2015*, 1‑6. https://doi.org/10.1155/2015/795043



Yamada, H. (2021). Adaptive immunity in the joint of rheumatoid arthritis. *Immunological Medicine*, 1‑11. https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1930371

Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Yamaguchi, K., Kinosaki, M., Mochizuki, S., Tomoyasu, A., Yano, K., Goto, M., Murakami, A., Tsuda, E., Morinaga, T., Higashio, K., Udagawa, N., Takahashi, N., & Suda, T. (1998). Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(7), 3597‑3602. https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597

Ye, L., Jiang, B., Deng, J., Du, J., Xiong, W., Guan, Y., Wen, Z., Huang, K., & Huang, Z. (2015). IL-37 Alleviates Rheumatoid Arthritis by Suppressing IL-17 and IL-17–Triggering Cytokine Production and Limiting Th17 Cell Proliferation. *The Journal of Immunology*, *194*(11), 5110‑5119. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401810

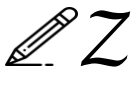
Ye, L., & Zhong, H. (2015). IL-37 restrains autoimmune diseases. *Oncotarget*, *6*(26), 21775‑21776. https://doi.org/10.18632/oncotarget.4887

Yin, D., Naji, D. H., Xia, Y., Li, S., Bai, Y., Jiang, G., Zhao, Y., Wang, X., Huang, Y., Chen, S., Fa, J., Tan, C., Zhou, M., Zhou, Y., Wang, L., Liu, Y., Chen, F., Liu, J., Chen, Q., … Wang, Q. K. (2017). Genomic Variant in IL-37 Confers A Significant Risk of Coronary Artery Disease. *Scientific Reports*, *7*(1), 42175. https://doi.org/10.1038/srep42175

Yin, D., Zhao, Y., Tu, X., & Wang, Q. (2014). Significant association of a genetic variant in IL-37 with coronary artery disease in the Chinese Han Population. *Cytokine*, *70*(1), 78. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.07.213

Yoshida, E. A Belt, K Kaarela, M. J, M. (1999). Prevalence of Mutilans-like Hand Deformities in Patients with Seropositive Rheumatoid Arthritis : A prospective 20-year study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *28*(1), 38‑40. https://doi.org/10.1080/03009749950155760

Yu, P., Shen, F., Zhang, X., Cao, R., Zhao, X., Liu, P., Tu, H., Yang, X., Shi, R., & Zhang, H. (2012). Association of Single Nucleotide Polymorphisms of IL23R and IL17 with Ulcerative Colitis Risk in a Chinese Han Population. *PLoS ONE*, *7*(9), e44380. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044380



Zakariya, I., Berdi, F., Laboratoire de chimie thérapeutique. Faculté de médicine et de pharmacie Rabat - Maroc, & Lamsaouri, J. (2019). Management of Rheumatoid Arthritis. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)*, *6*(2), 82‑86. https://doi.org/10.48087/BJMSra.2019.6201

Zhang, L., Yuan, Y., Xu, Q., Jiang, Z., Chu, C.-Q., ${affili.addressCn}, Division of Arthritis and Rheumatic Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, OR 97239, USA, ${affili.addressCn}, Rheumatology Section, VA Portland Healthcare System, Portland, OR 97239, USA, ${affili.addressCn}, & Department of Rheumatology and Immunology, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China. (2020). Contribution of neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: *The Journal of Biomedical Research*, *34*(2), 86. https://doi.org/10.7555/JBR.33.20190075

Zhao, G., Wang, X., & Fu, P. (2018). Recognition of gout in rheumatoid arthritis : A case report. *Medicine*, *97*(50), e13540. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013540

Zhao, J., Li, G., Xu, J., Zhang, X., & Zhang, Z. (2013). Performance des critères de l'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients chinois. *Revue du Rhumatisme*, *80*(4), 378‑383. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2013.01.004

Zhao, Z. Z., Croft, L., Nyholt, D. R., Chapman, B., Treloar, S. A., Hull, M. L., & Montgomery, G. W. (2011). Evaluation of polymorphisms in predicted target sites for micro RNAs differentially expressed in endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, *17*(2), 92‑103. https://doi.org/10.1093/molehr/gaq084

Zhu, J., Xie, C., Qiu, H., & Shi, L. (2021). Correlation Between Level of Interleukin-37 and Rheumatoid Arthritis Progression. *International Journal of General Medicine*, *Volume 14*, 1905‑1910. https://doi.org/10.2147/IJGM.S309436

Annexes

Annexe 1

Annexe 1

Formulaire : La Polyarthrite rhumatoïde

Partie réservée à l'organisateur

L'organisateur :..... N° de code ☐ ° de formulaire ☐

L'organisateur :.....

Date de remise : Jour ☐☐ Mois ☐☐ Année☐☐☐☐

Date de récupération : Jour ☐☐ Mois ☐☐ Année☐☐☐☐

Identification du répondant

بطاقة تعريفية

Nom :..... .....**:اللقب**

Prénom : ....**:الاسم**

Sexe : M☐ F☐ **الجنس:** ذكر☐ أنثى☐

Date de naissance : ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐ ☐☐ **:تاريخ الميلاد**

Adresse personnelle : ....**:العنوان الشخصي**

....

N° Téléphone : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐**:رقم الهاتف**

DONNEES SOCIOPROFESSIONNELLES المعلومات الاجتماعية المهنية

- **Statut civil :**
  -Marié -Divorcé
  -Veuf (ve) -Célibataire
- Nombre d'enfa☐..... .☐
- **Niveau d'étude :**
  -Sans ☐ -Primaire ☐
  -Moyen ☐ -Secondaire ☐
  -Supérieur ☐
- **Profession :**
  -Occupez-vous un emploi ?
  -Oui -Non

-

- **الحالة العائلية:**
  - متزوج - مطلق
  - أرمل - أعزب
- عدد الأبناء:.....☐ .☐
- **المستوى الدراسي:**
  - بدون مستوى ☐ - الابتدائي ☐
  - المتوسط ☐ - الثانوي ☐
  - العالي ☐
- **الوظيفة:**
  -هل تشغل أي وظيفة؟
  -نعم -لا

▪ **Résidence :**	▪ **الإقامة:**
☐ - Urbaine ☐ -Rurale	-منطقة حضرية ☐ -منطقة ريفية ☐

MODE DE VIE — نمط الحياة

- Est-ce que vous êtes fumeur ?
☐ Oui ☐ Non ☐ Ex-fumeur
- Si oui, depuis quand ? ⌊__⌋⌊__⌋ ans
- Quelle est la quantité moyenne par jour ? ⌊__⌋⌊__⌋
- Prenez vous des boissons alcoolisées ?
Oui Non
- Si oui, à quelle fréquence ? ⌊__⌋⌊__⌋

- هل تدخن؟
☐نعم ☐لا ☐مدخن سابق
- إذا كانت الإجابة بنعم، منذ متى؟ ⌊__⌋⌊__⌋ سنوات
- ما هو متوسط عدد السجائر في اليوم الواحد؟ ⌊__⌋⌊__⌋
- هل تشرب المشروبات الكحولية؟
نعم لا
- إذا كانت الإجابة بنعم، ما هو المعدل المعتاد؟ ⌊__⌋⌊__⌋

▪ **Historique du patient :**

- Depuis combien de temps souffrez-vous de polyarthrite rhumatoïde ? ? ⌊__⌋⌊__⌋ ans
- Comment vous en êtes vous rendu compte?
……
- Cela a-t-il changé votre vie ?

☐Sport ☐Sorties ☐Etudes ☐travail

-منذ متى وأنت مصاب بالتهاب المفاصل الروماتويدي ؟ ⌊__⌋⌊__⌋ سنوات
-
كيف اكتشفت انك مصاب بالتهاب المفاصل الروماتويدي ؟
……
-هل غير مرض بالتهاب المفاصل الروماتويدي من مجرى حياتك؟
☐الرياضة ☐الخروج ☐الدراسة ☐العمل

- Depuis combien de temps souffrez-vous de douleurs articulaires ? ? ⌊__⌋⌊__⌋ ans

-منذ متى تعاني من الام في المفاصل ؟ ⌊__⌋⌊__⌋ سنوات

- Nombre d'articulations douloureuses ⌊__⌋⌊__⌋

- عدد المفاصل المؤلمة⌊__⌋⌊__⌋

- Nombre d'articulations Gonflée ⌊__⌋⌊__⌋

- عدد المفاصل المنتفخة⌊__⌋⌊__⌋

-Score de douleur de 1 à 10 ⌊__⌋⌊__⌋

-درجة الالم من 1 الى 10⌊__⌋⌊__⌋

Souffrez-vous d'autres maladies ?

……
……
……

هل تعاني من امراض اخرى :
……
……
……

Traitement actuelle
……
……
……
……

العلاج الحالي
……
……
……
……

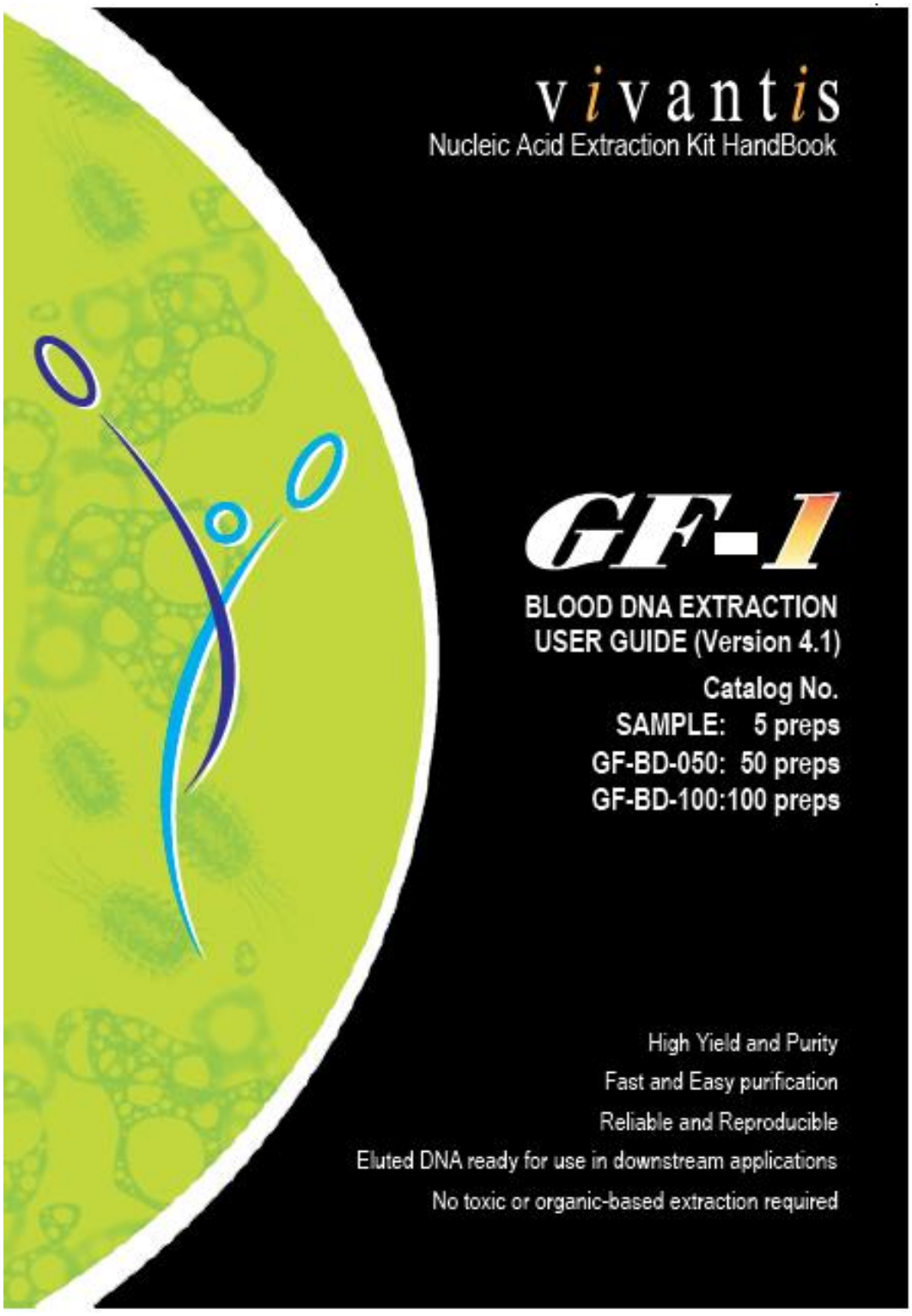
Merci pour votre collaboration ☺

☺ شكرا على مساعدتكم

Annexe 2

vivantis

Nucleic Acid Extraction Kit HandBook



GF-1

BLOOD DNA EXTRACTION USER GUIDE (Version 4.1)

Catalog No.
SAMPLE: 5 preps
GF-BD-050: 50 preps
GF-BD-100:100 preps

High Yield and Purity
Fast and Easy purification
Reliable and Reproducible
Eluted DNA ready for use in downstream applications
No toxic or organic-based extraction required

Introduction

The **GF-1 Blood DNA Extraction Kit** is designed for rapid and efficient purification of genomic DNA from up to 400µl whole blood. This kit uses a specially treated glass filter membrane fixed into a column to efficiently bind DNA in the presence of high salt. This kit applies the principle of a mini-column spin technology and the use of optimized buffers to ensure that only DNA is isolated while cellular proteins, metabolites, salt and other low molecular weight impurities are removed during the subsequent washing steps.

High-purity genomic DNA is then eluted in water or low salt buffers and has an $A_{260/280}$ ratio between 1.7 and 1.9 making it ready to use in many routine molecular biology applications such as restriction enzyme digestion, PCR, Southern blotting, DNA fingerprinting, and other manipulations.

Kit components

Product Catalog No	5 Preps SAMPLE	50 Preps GF-BD-050	100 Preps GF-BD-100
Components			
GF-1 columns	5	50	100
Collection tubes	5	50	100
Blood Lysis Buffer **(Buffer BB)**	1.5ml	12ml	24ml
Wash Buffer 1 (concentrate)*	1.5ml	15ml	30ml
Wash Buffer 2 (concentrate)*	2.4ml	17ml	34ml
Elution Buffer	1.5ml	10ml	20ml
Proteinase K*	0.11ml	1.05ml	2 x 1.05 ml
Handbook	1	1	1

* Please refer to **Reconstitution of Solutions** and **Storage and Stability** before using this kit.

The **GF-1 Blood DNA Extraction Kit** is available as 50 and 100 purifications per kit.

The reagents and materials provided with the kit are for research purposes only.

Additional Materials to be Supplied by User

Absolute Ethanol (>95%)
RNase A (DNase-free) (20mg/ml)

Reconstitution of Solutions

The bottle labeled **Wash Buffer 1** and **Wash Buffer 2** contain concentrated buffer which must be diluted with absolute ethanol (>95%) before use.

For **SAMPLE (5 preps),**

Add **1.5ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **5.6ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2.**

For **GF-BD-050 (50 preps)**,

Add **15ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **40ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2**.

For **GF-BD-100 (100 preps),**

Add **30ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 1**.
Add **80ml** of absolute ethanol into the bottle labeled **Wash Buffer 2**.
Store **Wash Buffer** at room temperature with bottle capped tight after use.

Storage and Stability

Store all solutions at 20°C - 30°C.
Proteinase K is stable for up to 1 year after delivery when stored at room temperature or 4°C. To prolong the lifetime of Proteinase K, storage at -20°C is recommended.
Kit components are guaranteed to be stable for 18 months from the date of manufacture **Buffer BB** may exhibit salt precipitation due to cold temperature. If this occurs, simply warm the bottle at 55°C - 65°C with occasional mixing until precipitate is completely dissolved.

Chemical Hazard

Buffer BB and **Wash Buffer 1** contain guanidine salts which can be harmful when in contact with skin or swallowed. Always wear gloves and practice standard safety precautions. Do NOT disinfect guanidine or extraction waste in solutions containing bleach or any other form of acid.
To clean any items contaminated with the reagent, simply soak in detergent and water to remove all traces of guanidine before cleaning with bleach or acidic solutions.

Procedures

Reminder

- All steps are to be carried out at room temperature unless stated otherwise.
- **Wash Buffer 1** and **Wash Buffer 2** (concentrate) have to be diluted with absolute ethanol before use. Please refer to **Reconstitution of Solutions**.
- If precipitation forms in **Buffer BB**, incubate at 55°C - 65°C with occasional mixing until precipitate is completely dissolved.

Pre-set waterbath to 65°C.
Pre-heat **Elution Buffer** at 65°C.

1. Blood lysis

Add 200µl of **Bufer BB** into a 200µl blood sample in a microcentrifuge tube. Mix thoroughly by pulsed-vortexing. Add 20µl of **Proteinase K** and mix immediately. Incubate at 65°C for 10 min.

Ensure that the Buffer BB is mixed homogeneously with blood sample before addition of Proteinase K. Blood samples may vary in the number of leukocytes depending on the donor. Processing too many cells may lead to overloading of the column. Therefore, ensure that there are not more than $5x10^6$ leukocytes in your sample. Users are not recommended to use more than 400µl sample. If the sample volume is more than 200µl, adjust the volume of buffers and Proteinase K to be added proportionately.

Optional: Removal of RNA

If RNA-free DNA is required, add 20µl of RNase A (DNase-Free, 20mg/ml). Mix and incubate at 37°C for 10 min.

2. Addition of ethanol

Add 200µl of absolute ethanol. Mix immediately and thoroughly to obtain a homogeneous solution.

Mix immediately to prevent any uneven precipitation of nucleic acids due to high local ethanol concentrations.

3. Loading to column

Transfer the sample into the column assembled in a clean collection tube (provided). Centrifuge at 5,000 x *g* for 1 min. Discard flow through.

4. Column washing 1.

Wash the column with 500µl **Wash Buffer 1** and centrifuge at 5,000 x *g* for 1 min. Discard flow trough.

Ensure that ethanol has been added into the Wash Buffer 1 before use (Refer to Reconstitution of Solutions)

5. Column washing 2

Wash the column with 500µl **Wash Buffer 2** and centrifuge at 5,000 x *g* for 1 min. Discard flow through. Wash column again with 500µl **Wash Buffer 2** and centrifuge at maximum speed for 3 minutes.

Ensure that ethanol has been added into the Wash Buffer 2 before use (refer to Reconstitution of Solutions).Ensure centrifugation for 3 min to remove ethanol completely.

6. DNA elution

Place the column into a clean microcentrifuge tube. Add 100µl of preheated **Elution Buffer**, TE buffer or sterile water directly onto column membrane and stand for 2 min. Centrifuge at 5,000 x *g* for 1 min to elute DNA. Store DNA at 4°C or 20 °C.

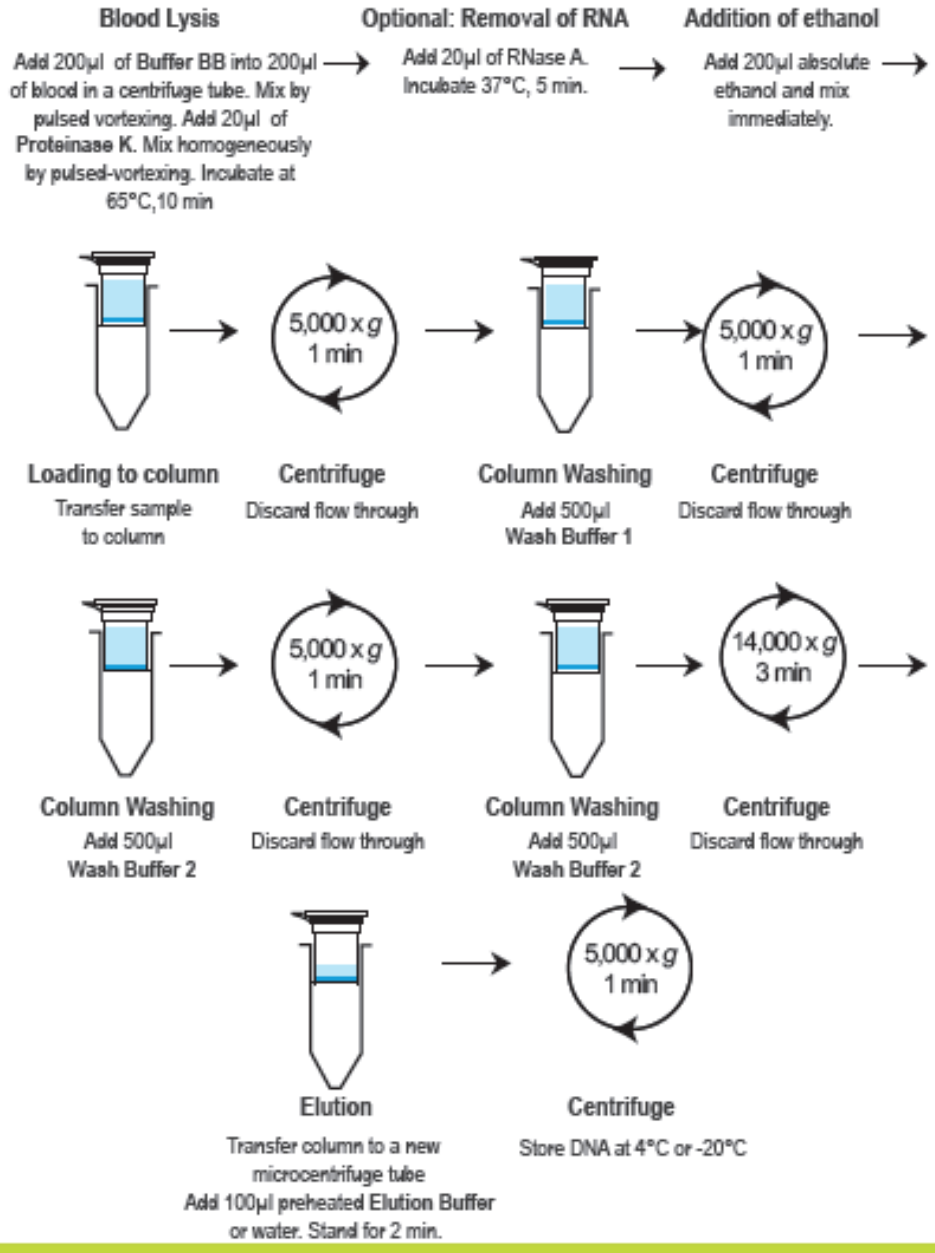
Ensure that the Elution Buffer is dispensed directly onto the center of membrane for complete elution. TE Buffer can also elute DNA although EDTA may inhibit subsequent enzymatic reactions. If water is used for eluting DNA, maximum elution efficiency is achieved between pH7.0 and 8.5.Store DNA at -20 °C as DNA may degrade in the absence of buffering agent.

Troubleshooting

Please note that by not adhering to the recommended protocols, unsatisfactory results related to yield and quality of DNA may occur. If problems arise, please refer to the following:

Problem	Possibility	Suggestions
Low DNA yield	*Blood sample is not stored properly*	*Store blood sample in small aliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles.*
	Incomplete blood lysis	*Ensure* **Buffer BB** *and blood sample are mixed by pulsed-vortexing before addition of* **Proteinase K**.
		Ensure **Proteinase K** *is mixed homogeneously with the mixture of* **Buffer BB** *and blood sample.*
	Addition of ethanol was neglected	*Repeat purification with new blood sample.*
	Column clogged	*Please refer to the suggestion for 'Incomplete blood lysis.*
		Ensure **Wash Buffer 1** *is applied to the column.*
	Column not placed at fixed orientation during centrifugation	*Place the column which has a triangle mark on the edge, at a fixed position during centrifugation at all times.*
	Proteinase K *activity is decreased*	*For long term storage, ensure* **Proteinase K** *is stored at 4*°C or -20°C.
	Wash Buffer 1 and **Wash Buffer 2** *are applied in wrong order*	*Ensure* **Wash Buffer 1** *is applied before* **Wash Buffer 2.** *Repeat purification with a new blood sample.*

Problem	Possibility	Suggestions
	Wash Buffer 1 and **Wash Buffer 2** are reconstituted wrongly	*Please refer to the 'Reconstitution of Solution'. Repeat purification with a new blood sample.*
	Column is not dried before addition of **Elution Buffer**	*Ensure column is spun dry at maximum speed for 3 minutes after addition of* **Wash Buffer 2.**
	Elution is not performed properly	*Pre-heat* ***Elution Buffer*** *to 65°C-70°C for eluting DNA.*
		Incubate column at room temperature for 2 minutes after addition of **Elution Buffer**.
		Ensure that the **Elution Buffer** *used is a low salt buffer or water with a pH range of 7.0 - 8.5.*
Low Purity ($A_{260/280}$)	*Incomplete blood lysis*	*Refer to problem "Low DNA yield".*
	Proteinase K *activity is decreased*	*Refer to problem "Low DNA yield"*
	Wash Buffer 1 *is not applied*	*Ensure that* **Wash Buffer 1** *is applied to the column before addition of* **Wash Buffer 2.**
DNA degradation / smearing	*Incomplete blood lysis*	*Refer to problem "Low DNA yield"*
	Blood sample is not stored properly	*Refer to problem "Low DNA yield".*
Poor performance of eluted DNA in downstream applications	*Eluted DNA contains traces of ethanol*	*Centrifuge the column at maximum speed for 3 min during second washing of column with* **Wash Buffer 2.**
	TE buffer is used to elute DNA. EDTA in TE buffer may inhibit subsequent enzymatic reaction	*Use* ***Elution Buffer*** *or water with a pH range of 7.0-8.5.*



Contact : info@vivantechnologies.com

Annexe 3

Thermo SCIENTIFIC

PRODUCT INFORMATION

SsiI (AciI)

#ER1791 200 U

Lot: ___ Expiry Date: _

5'…**C↓C G C**…3'
3'…**G G C↑G**…5'

Concentration:	10 U/µL
Source:	*Staphylococcus sciuri* RFL1
Supplied with:	1 mL of 10X Buffer O
	1 mL of 10X Buffer Tango

Store at -20°C

O | 37° | CG | 20' 65° | LO

BSA included
www.thermoscientific.com/onebio

RECOMMENDATIONS

1X Buffer O (for 100% SsiI digestion)
50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 0.1 mg/mL BSA.

Incubation temperature
37 °C.

Unit Definition
One unit is defined as the amount of SsiI required to digest 1 µg of lambda DNA in 1 hour at 37°C in 50 µL of recommended reaction buffer.

Dilution
Dilute with Dilution Buffer (#B19): 10 mM Tris-HCl, (pH 7.4 at 25 °C), 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.2 mg/mL BSA and 50% glycerol.

Double Digests
Thermo Scientific Tango Buffer is provided to simplify buffer selection for double digests. 98% of Thermo Scientific restriction enzymes are active in a 1X or 2X concentration of Tango™ Buffer. Please refer to www.thermoscientific.com/doubledigest to choose the best buffer for your experiments.
1X Tango Buffer: 33 mM Tris-acetate (pH 7.9 at 37 °C), 10 mM magnesium acetate, 66 mM potassium acetate, 0.1 mg/mL BSA.

Storage Buffer

SsiI is supplied in: 10 mM Tris-HCl (pH 7.4 at 25 °C), 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.2 mg/mL BSA and 50% glycerol.

Recommended Protocol for Digestion

- Add:

nuclease-free water	16 µL
10X Buffer O	2 µL
DNA (0.5-1 µg/µL)	1 µL
SsiI	0.5-2 µL*

- Mix gently and spin down for a few seconds.
- Incubate at 37° C for 1-16 hours*.

The digestion reaction may be scaled either up or down.

Recommended Protocol for Digestion of PCR Products Directly after Amplification

- Add:

PCR reaction mixture	10 µL (~0.1-0.5 µg of DNA)
nuclease-free water	18 µL
10X Buffer O	2 µL
SsiI	1-2 µL*

- Mix gently and spin down for a few seconds.
- Incubate at 37°C for 1-16 hours*.

---

* *See* Overdigestion Assay.

Thermal Inactivation

SsiI is inactivated by incubation at 65 °C for 20 min.

ENZYME PROPERTIES

Enzyme Activity in Thermo Scientific REase Buffers, %

B	G	O	R	Tango	2X Tango
NR	20-50	**100**	50-100	NR	100

NR – buffer is not recommended, because of high star activity

Methylation Effects

Dam: never overlaps – no effect.
Dcm: never overlaps – no effect.
CpG: completely overlaps – blocked.
EcoKI: never overlaps – no effect.
EcoBI: never overlaps – no effect.

Stability during Prolonged Incubation

A minimum of 0.5 units of the enzyme is required for complete digestion of 1 µg of lambda DNA in 16 hours at 37 °C.

Compatible Ends

Bsp119I, Bsu15I, Hin1I (GR/CGCC), Hin6I, HpaII, MspI, NarI, Psp1406I, TaqI, XmiI (GT/CGAC).

Number of Recognition Sites in DNA

λ	ΦX174	pBR322	pUC57	pUC18/19	pTZ19R/U	M13mp18/19
516	36	67	34	34	32	42

For **CERTIFICATE OF ANALYSIS** *see* back page

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Overdigestion Assay

No detectable change in the specific fragmentation pattern is observed after an 80-fold overdigestion with SsiI (5 U/µg control DNA* x 16 hours).

*The control DNA is pBluescript II KS (+)DNA with the inserted SsiI (AciI) recognition site.

Ligation and Recleavage (L/R) Assay

The ligation and recleavage assay was replaced with LO test after validating experiments showed LO test ability to trace nuclease and phosphatase activities with sensitivity that is higher than L/R by a factor of 100.

Labeled Oligonucleotide (LO) Assay

No detectable degradation of single-stranded or double-stranded labeled oligonucleotides occurred during incubation with 10 units of SsiI for 4 hours.

Quality authorized by:  Jurgita Zilinskiene

LIMITED USE LABEL LICENSE: Internal Research and Development Use Only.
The purchase of this product conveys to the buyer the limited, non-exclusive, non-transferable right (without the right to resell, repackage, or further sublicense) to use this product for internal research and development purposes. No other license is granted to the buyer whether expressly, by implication, by estoppel or otherwise. In particular, the purchase of the product does not include or carry any right or license to use, develop, or otherwise exploit this product commercially and no rights are conveyed to the buyer to use the product or components of the product for purposes including but not limited to provision of services to a third party, generation of commercial databases or clinical diagnostics. This product is sold pursuant to authorization from Thermo Fisher Scientific and Thermo Fisher Scientific reserves all other rights. For information on purchasing a license for uses other than internal research and development purposes, please contact outlicensing@lifetech.com or Out Licensing, Life Technologies Inc., 5791 Van Allen Way, Carlsbad, California 92008.

PRODUCT USE LIMITATION

This product is developed, designed and sold exclusively *for research purposes and in vitro use only.* The product was not tested for use in diagnostics or for drug development, nor is it suitable for administration to humans or animals.

Please refer to www.thermoscientific.com/onebio for Material Safety Data Sheet of the product.

© 2015Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.

Annexe 4

Thermo SCIENTIFIC

PRODUCT INFORMATION

ApaI

#ER1415 5000 U

Lot: ___ **Expiry Date: _**

5'... **G G G C C↓C**...3'
3'... **C↑C C G G G**...5'

Concentration: 10 U/µL
Source: *E.coli* that carries the cloned *apaIR* gene from *Acetobacter pasteurianus*
Supplied with: 2 x 1 mL of 10X Buffer B
1 mL of 10X Buffer Tango

Store at -20°C



In total 4 vials. BSA included

www.thermoscientific.com/onebio

RECOMMENDATIONS

1X Buffer B (for 100% ApaI digestion)
10 mM Tris-HCl (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 0.1 mg/mL BSA.

Incubation temperature
37°C*.

Unit Definition
One unit is defined as the amount of ApaI required to digest 1 µg of lambda DNA-CpoI fragments in 1 hour at 37°C in 50 µL of recommended reaction buffer.

Dilution
Dilute with Dilution Buffer (#B19): 10 mM Tris-HCl (pH7.4 at 25°C), 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.2 mg/mL BSA and 50% glycerol.

Double Digests
Thermo Scientific Tango Buffer is provided to simplify buffer selection for double digests. 98% of Thermo Scientific restriction enzymes are active in a 1X or 2X concentration of Tango™ Buffer. Please refer to www.thermoscientific.com/doubledigest to choose the best buffer for your experiments.
1X Tango Buffer: 33 mM Tris-acetate (pH 7.9 at 37°C), 10 mM magnesium acetate, 66 mM potassium acetate, 0.1 mg/mL BSA.

---

* Incubation at 30°C results in a 2-fold increase in activity.

Storage Buffer

ApaI is supplied in: 10 mM Tris-HCl (pH 7.4 at 25°C), 50 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA, 0.2 mg/mL BSA and 50% glycerol.

Recommended Protocol for Digestion

- Add:

nuclease-free water	16 µL
10X Buffer B	2 µL
DNA (0.5-1 µg/µL)	1 µL
ApaI	0.5-2 µL

- Mix gently and spin down for a few seconds.
- Incubate at 37°C for 1-16 hours.

The digestion reaction may be scaled either up or down.

Recommended Protocol for Digestion of PCR Products Directly after Amplification

- Add:

PCR reaction mixture	10 µL	(~0.1-0.5 µg of DNA)
nuclease-free water	18 µL	
10X Buffer B	2 µL	
ApaI	1-2 µL	

- Mix gently and spin down for a few seconds.
- Incubate at 37°C for 1-16 hours.

Thermal Inactivation

ApaI is inactivated by incubation at 65°C for 20 min.

ENZYME PROPERTIES

Enzyme Activity in Thermo Scientific REase Buffers, %

B	G	O	R	Tango	2X Tango
100	20-50	0-20	0-20	20-50	0-20

Methylation Effects on Digestion

Dam: never overlaps – no effect.
Dcm: may overlap – cleavage impaired.
CpG: may overlap – cleavage impaired.
EcoKI: never overlaps – no effect.
EcoBI: never overlaps – no effect.

Stability during Prolonged Incubation

A minimum of 0.2 units of the enzyme is required for complete digestion of 1 µg of lambda DNA in 16 hours at 37°C.

Digestion of Agarose-embedded DNA

A minimum of 5 units of the enzyme is required for complete digestion of 1 µg of agarose-embedded lambda DNA in 16 hours.

Compatible Ends

BseSI (GGGCC↓C), Eco24I (GGGCC↓C), SduI (GGGCC↓C)

Number of Recognition Sites in DNA

λ	ΦX174	pBR322	pUC57	pUC18/19	pTZ19R/U	M13mp18/19
1	0	0	1	0	0	0

For **CERTIFICATE OF ANALYSIS** *see* back page

Note

- ApaI is inhibited by salt concentrations above 50 mM.
- ApaI cleavage is impaired by overlapping *dcm* methylation. To avoid *dcm* methylation, use a *dam*$^-$, *dcm*$^-$ strain such as GM2163 (#M0099).

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Overdigestion Assay

No detectable change in the specific fragmentation pattern is observed after a 160-fold overdigestion with ApaI (10 U/µg lambda DNA x 16 hours).

Ligation and Recleavage (L/R) Assay

The ligation and recleavage assay was replaced with LO test after validating experiments showed LO test ability to trace nuclease and phosphatase activities with sensitivity that is higher than L/R by a factor of 100.

Labeled Oligonucleotide (LO) Assay

No detectable degradation of single-stranded or double-stranded labeled oligonucleotides occurred during incubation with 10 units of ApaI for 4 hours.

Blue/White (B/W) Cloning Assay

The B/W assay was replaced with LO test after validating experiments showed LO test ability to detect nuclease and phosphatase activities with sensitivity that equals to that of B/W test.

Quality authorized by:  Jurgita Zilinskiene

PRODUCT USE LIMITATION

This product is developed, designed and sold exclusively *for research purposes and in vitro use only.* The product was not tested for use in diagnostics or for drug development, nor is it suitable for administration to humans or animals.

Please refer to www.thermoscientific.com/onebio for Material Safety Data Sheet of the product.

© 2012 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.