

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR 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

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie – Immunologie

Intitulé du thème :

L'impact de l'anti-ccp sur le début
précoce de la polyarthrite rhumatoïde
dans la région de sidi bel abbés

Présenté par : Mr HALIMI Mohamed Kamel Abderrahim

Mr NOUARI Oussama Abderrahim

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury :	Mme	ZEMRI Khalida	(M.C.A/UDL/SBA)
Examineur :	Mme	MEHIDA Hayet	(M.C.A/UDL/SBA)
Promoteur :	Mme	HARIR Noria	(Professeur/UDL/SBA)
Co-Promoteur :	Melle	OUALI Siheme	(Doctorant/UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Au début nous remercions Dieu (Allah) de nous avoir aidés à accomplir ce modeste travail, de nous avoir donné la volonté et le courage d'achever notre travail et de guider sur le droit chemin tout au long de travail.

Nous tenons à remercier notre l'encadreur : Mme Harir Noria, professeure dans l'université Djilali Liabes SNV de Sidi Bel Abbes et notre chef de spécialité Biochimie immunologie, qui d'avoir assuré notre formation académique pendant les trois années dernières et de nous prodiguer. Nous avons appris énormément de plusieurs choses grâce à vous, soit dans votre les modules, où ta façon de traites vos étudiants, votre simplicité, votre modestie et votre gentillesse. Nous et toute la promotion nous sommes très fières d'être comptées parmi vos étudiants. Nous voudrions exprimer notre profonde gratitude pour votre soutien, compréhension et leurs conseils. Merci de nous avoir guidés et orientés durant l'accomplissement de ce travail avec beaucoup de patience et de savoir-faire et surtout que tu as acceptée d'encadrer notre travail tout ce que vous avez donnée pendant les années de l'enseignement.

Nous tenons à remercier nous Co- encadreur : Mlle Ouali Siheme, Immunologiste à l'université Djilali Liabes SNV de Sidi bel Abbes, pour avoir accepté de collaborer dans ce travail et de nous aider pendant cette période de tel début jusqu'à la fin, sans oublier toutes les informations, les conseils et plusieurs d'autres choses qu'elle a donnée pendant le cycle de Master. Merci pour votre collaboration et votre compréhension et nous souhaitons à toute votre carrière une réussite.

A notre Docteur et président de mémoire Mme ZEMRI Khalida votre présence parmi cet nobles jurys nous honore, On vous remerciez vivement de l'honneur que vous nous avez fait ensiégeant sans ce jury. Veuillez croire, cher professeur nos sincères respect.

A notre maitre et juge de mémoire Mme MEHIDA Hayet on vous remerciez de la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail, Veuillez trouver ici, cher Mme le témoignage de notre sincère respect.

On remercie également tout le personnel de la santé et Pr HEBRI Sid Tadj pour sa sympathie et son aide .

A tous ceux qui ont aidé de prés et de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace :

A nos très chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leur prière tout au long de nos études, qu'ils ont soutenue et encouragée. Nous souhaitons une longue, bonne et heureuse vie, surtout les mamans qui ont veillées nous sur le bon déroulement de nos études et qu'ont fait de nous ce qui nous avons parvenus à être aujourd'hui.

A nos familles pour leur soutien tous au long de nos parcours universitaire.

A nos amies avec lesquelles nous avons avoir des beaux moments, de l'université, de travail et de la vie quotidienne.

Toute la promotion du master 2 biochimie immunologie 2020- 2021 et les promotions des années précédentes tel que la promotion BPA.

Toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail.

A tous les enseignants depuis le primaire jusqu'à ce moment-là.

Enfin, à tous ceux que nous aimons.

Nous dédions ce modeste travail qui marque la fin de mes études, obtention de diplôme de master et marque une nouvelle étape dans la vie professionnelle.

Halimi Mohamed Kamel

Je dédie cet humble travail à la personne qui m'a le plus fait confiance et à qui je vais réussir mes études et croire en ma réussite. Mon grand-père, père, ami et soutien dans ma vie, qui me manque beaucoup, atman Abdel Kader, qui a fait pas vivre pour voir ce que j'ai atteint, mais je sais que s'il était vivant, il serait fier. Avec moi et les succès que j'ai obtenus dans ma vie et mes études maintenant, grâce à ses prières, parce qu'il aimait me voir comme une personne qui a réussi. Ce travail ouvre la voie à son âme, car ce mois est le deuxième anniversaire de sa mort, que Dieu vous fasse miséricorde.

و سند في وصديقي وابي بنجاحي جدي وامن سوف انجح في دراستي وبأني شخص وثق بي لأكثر اهدي هذا العمل المتواضع حياتي و الذي اشتقت اليه كثيرا عثمان عبد القادر الذي لم يعيش ليرى ما وصلت اليه و لكنني اعلم انه لو كان حي يرزق لافتخر هذا العمل مهذا ناجحا، كان يحب ان يراني شخصا لأته بي و ما حققته من نجاحات في حياتي و دراستي الان بفضل دعواته لروحه لأن في هذا الشهر الذكرى الثانية لوفاته الله يرحمك

Résumé :

Introduction : La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie rhumatismale inflammatoire chronique la plus courante. En raison de son impact social et économique important, la PR constitue un véritable problème de santé publique. C'est une maladie inflammatoire auto-immune, entraînant la destruction des articulations. Elle a une origine multifactorielle et, caractérisée par une prédominance féminine.

Objectif : Notre travail vis a déterminé les facteurs influençant l'âge de début de la polyarthrite rhumatoïde (PR), notamment la présence des anticorps anti CCP.

Méthodes : Une étude rétrospective a été réalisée sur les dossiers médicaux de 300 patients atteints de PR diagnostiqués (entre 2015-2020) dans le service de médecine interne de l'hôpital universitaire-Sidi Bel Abbas.

Résultats : Sur l'ensemble des participants inscrits à cette étude, 142 (85,54 %) étaient des femmes. La tranche d'âge la plus touchée était 58-86 ans soit a 39.16%. Le bilan immunologique a montré un facteur rhumatoïde positif chez 75.9 % des cas alors que les anti-CCP étaient positifs chez 75.3 % des patients. L'âge de début de la PR chez le groupe possédant les anti-ccp était significativement plus bas que celui du groupe n'ayant pas les anti-ccp ($p=0.002$). Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre les antécédents médicaux, le sexe et la présence d'anti-CCP.

Conclusion : Les anticorps anti-CCP influencent l'âge de début de la PR. Ainsi, la positivité des anti-ccp est associée à un âge de début précoce de la PR.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde; Age de début; Anticorps anti CCP.

Abstract :

Introduction : Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic inflammatory rheumatic disease. Due to its significant social and economic impact, RA is a real public health problem. It is an inflammatory autoimmune disease, causing destruction of the joints. It has a multifactorial origin and characterized by a feminine predominance.

Objective : To determine factors influencing the age at onset of rheumatoid arthritis (RA), including the presence of anti CCP antibodies.

Methods: A retrospective study was carried out on medical records of 166 patients with RA diagnosed (between 2015-2019) in the internal medicine department of the University Hospital of Sidi Bel Abbas.

Results: Out of all the enrolled participants in this study, 142 (85,54 %) were females. the most affected age group is 58-86 years at 39.16%. The immunological assessment showed a positive rheumatoid factor in 75.9% of cases, while anti-CCP was positive in 75.3% of patients. The age at onset RA in the anti-ccp group was significantly lower than in the non-ccp group ($p=0.002$). We did not find any significant relation between gender; medical history and anti-ccp status.

Conclusion : Anti-CCP antibodies influence the age at onset of RA.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Age at onset; Anti CCP antibodies.

ملخص :

المقدمة : التهاب المفاصل الروماتويدي هو أكثر الأمراض الروماتيزمية الالتهابية شيوعًا. بسبب تأثيره الاجتماعي والاقتصادي الكبير ، يعد التهاب المفاصل الروماتويدي مشكلة صحية عامة حقيقية. إنه مرض مناعي ذاتي يتسبب في تدمير المفاصل ، وله أصل متعدد العوامل يتميز بغلبة أنثوية .

الهدف : يهدف عملنا إلى وصف العوامل التي تؤثر على سن بدء الإصابة التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) ، بما في ذلك وجود أجسام مضادة من النوع CCP.

الطريقة : أجريت هذه دراسة وبائية بأثر رجعي على 300 مريض تم تشخيص إصابتهم بإلتهاب المفاصل الروماتويدي بين (2015-2020) في قسم الطب الباطني بمستشفى حساني عبد القادر بسبيدي بلعباس.

النتائج : من بين جميع المشاركين في هذه الدراسة، كان (85,54 %) 142 من النساء. وكانت الفئة العمرية الأكثر تضرراً 58-86 أو 39.16%. أظهر التقييم المناعي وجود عامل روماتويد إيجابي في 75.9% من الحالات بينما كانت مضادات CCP إيجابية في 75.3% من المرضى. وكان سن بداية التهاب المفاصل الروماتويدي في مجموعة التي تحتوي على مضاد CCP أقل بكثير من ذلك في المجموعة التي لا تحوي على مضاد CCP (p=0.002). لم نجد أي علاقة ذات دلالة إحصائية بين التاريخ الطبي، الجنس و وجود المضاد CCP. الخلاصة: تؤثر الأجسام المضادة CCP على سن بدء الإصابة إلتهاب الروماتويدي RA. و بالتالي، فإن إيجابيات مضادات CCP ترتبط مع سن مبكرة من RA.

الخلاصة : تؤثر الأجسام المضادة ccp على سن بدء إصابة إلتهاب المفاصل الروماتويدي RA. و بالتالي، فإن إيجابيات مضادات CCP ترتبط مع سن مبكرة من RA.

الكلمات المفتاحية : التهاب المفاصل الروماتويدي، سن بدء، الأجسام المضادة CCP.

Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
Liste d'abréviation	
Liste des figures	
Liste des tableaux	

Introduction	1
--------------------	---

Partie I : Etude Bibliographique

Chapitre 01 : La Polyarthrite Rhumatoïde

1.1 Description générale.....	2
1.2 Epidémiologie	3
1.3 Etiologie	3
1.3.1 Facteurs génétiques	3
1.3.2 Facteurs immunologiques	4
1.3.3 Facteurs environnementaux	5
1.3.4 Facteurs hormonaux	5
1.4 Manifestations extra-articulaire	6
1.4.1 La peau	6
1.4.2 Athérosclérose	6
1.4.3 Vascularité rhumatoïde	6
1.4.4 Anémie	6

Chapitre 02 : Diagnostic de la Polyarthrite rhumatoïde

2.1 Diagnostic de la PR	7
2.2 Tableau clinique	7
2.3 Syndrome biologique inflammatoire	8
2.4 Bilan immunologique	8
2.4.1 Les anticorps anti-peptide cyclique citrullinées ou anti-CCP	8
2.4.2 Facteur Rhumatoïde	9

2.4.3 Anticorps antinucléaires	9
2.4.4 Anticorps anti-neutrophile cytoplasmique	10
2.5 Examen radiographique	10
2.6 Classification et critère diagnostique de la PR	12
2.6.1 Critères de réponse d'EULAR	12
2.6.2 Critères ACR	12
2.6.3 Nouveaux critères diagnostiques de la PR	13
2.6.4 Le DAS28-VS	14
2.6.5 DAS28-CRP	15
2.6.6 SDAI et CDAI	15
 Chapitre 03 : Physiopathologie de la PR	
3.1 Phase d'initiation	17
3.2 Phase de recrutement et inflammation	17
3.3 Rôle des cytokines	18
3.4 Rôle des lymphocytes B	19
3.5 Rôle des polynucléaires neutrophiles	20
 Chapitre 04 : Traitements de la PR	
4.1 Traitements médicamenteux	22
4.1.1 Traitements symptomatiques	22
4.1.2 Traitement de fond classique	23
4.2 Traitements biologiques	26
4.2.1 Les antagonistes du TNF α	26
4.2.2 Les agents anti-interleukines-1	27
4.2.3 Le Rituximab	27
4.2.4 L'abatacept	28
4.3 Les traitements non médicamenteux	29
4.3.1 Les traitements locaux	29

4.3.2 La réadaptation fonctionnelle	29
4.3.3 L'éducation thérapeutique	30

Partie II : Etude Expérimentale

Chapitre 01 : Matériels et méthodes

1.1 Objectif du travail	31
1.2 Type d'étude	31
1.3 Critères d'inclusions	31
1.4 Critères d'exclusions	31
1.5 Recueils de données	31
1.6 Analyses statistiques	31

Chapitre 02 : Résultats

2.1 Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques	32
2.1.1 La répartition des cas selon l'âge	32
2.1.2 La répartition des cas selon le sexe	33
2.1.3 La répartition des cas selon les antécédents médicaux	33
2.1.4 La répartition des cas selon les érosions osseuses	34
2.1.5 La répartition des cas selon les bilans biologiques	34
2.2 Caractéristiques cliniques et biologiques selon le statut d'anti-ccp	35
2.3 Caractéristiques cliniques et biologiques selon l'âge de début	36

Chapitre 03 : Discussion

3.1 Epidémiologie	38
3.1.1 La répartition des cas selon l'âge	38
3.1.2 La répartition des cas selon le sexe	38
3.1.3 La répartition des cas selon les antécédents médicaux	38
3.1.4 La répartition des cas selon les érosions osseuses	38

3.1.5 La répartition des cas selon les bilans biologiques	38
3.2 Caractéristiques cliniques et biologiques selon le statut d'anti-ccp et l'âge de début	39
Conclusion	40
Références bibliographiques	

Liste d'abréviations :

AC : Anticorps
ACAN : Anticorps antinucléaires
ACR : American collage of Rhumatologie
Ag : Antigènes
Anti- CCP : Anti- peptide cyclique citrulline
CDAI : Clinical disease activity index
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CRP : protéine C réactive
DAS : Disease activity score
EULAR : The european league against rheumatism
EVA : Échelle visuelle analogique
EVS : Échelle verbale simple
FGF: Fibroblast growth factor
FR: Facteurs rhumatoïdes
HLA : Human leukocyte antigen
IL : Interleukine
IRM : Imagerie par résonance magnétique
NAD : Nombre d'articulations douloureuses
NAG : Nombre d'articulations gonflées
NFS : Numération de la formule sanguine
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PR : Polyarthrite rhumatoïde
SDAI : Simplified disease activity index
TGF : Transforming growth factor
TNF : Tumor necrosis factors
VEGF : Vascular endothelial growth factor
VS : vitesse de sédimentation
EBV : virus d'epstein barr.

Liste des figures:

Figure 1 : Comparaison entre 2 articulations	2
Figure 2 : Positionnement des patients dans l'IRM	11
Figure 3 : Les signes radiographiques des articulations atteintes	12
Figure 4 : Le réseau cytokinique dans la polyarthrite rhumatoïde	19
Figure 5 : Le lymphocyte B	20
Figure 6 : Méthotrexate 2.5 mg	24
Figure 7 : Arava 20 mg	24
Figure 8 : Sulfasalazine 500mg	25
Figure 9 : plaquénil comprimés 200mg	25
Figure 10 : mécanisme d'action de l'Infiximab	26
Figure 11 : mécanisme d'action d'Anakinara	27
Figure 12 : mécanisme d'action de l'Abatacept	29
Figure 13 : La répartition des cas selon les tranches d'âge	32
Figure 14 : La répartition des cas selon le sexe	33
Figure 15 : La répartition des cas selon les érosions osseuses	34

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Gènes non HLA associés a la PR	4
Tableau 2 : Facteurs de mauvais pronostic dans la polyarthrite rhumatoïde	8
Tableau 3 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR/EULAR de 2010.....	14
Tableau 4 : les scores les plus fréquemment utilisés	16
Tableau 5 : La répartition des patients selon les antécédents médicaux	33
Tableau 6 : La répartition des patients selon les bilans biologiques	35
Tableau 7 : La répartition des caractéristiques de la PR selon le statut Anti-CCP	36
Tableau 8 : La répartition des caractéristiques de la PR selon le l'âge de début	3

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, Son diagnostic doit être aussi précoce que possible car c'est au stade initial de la maladie que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces.[1]

La PR est une maladie d'origine multifactorielle, mais le facteur de cause le plus incriminé est la ménopause. 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 mais cette prédominance féminine s'estompe lorsque la maladie survient après 70 ans.[2]

Elle débute le plus souvent à la main, au poignet et à l'avant-pied. La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde a considérablement évolué lors de cette dernière décennie avec notamment l'avènement des biomédicaments, et d'autre l'utilisation des traitements de fond standards comme le méthotrexate, auxquels seront généralement associés des traitements symptomatiques. Une corticothérapie pourra également être envisagée dans les cas de poussées ou/et pour moduler l'activité de la maladie en attendant la pleine efficacité du traitement de fond.[3]

Le but de cette étude a été d'évaluer les effets des caractéristiques cliniques, para-cliniques et immunologiques sur l'âge de survenue de la PR dans la région de sidi bel abbes.

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre 01 : La polyarthrite Rhumatoïde

1.1 Description général :

La PR est une maladie inflammatoire chronique susceptible d'évoluer par poussées tout au long de la vie et créant parfois de graves déformations ou destructions articulaires. [1]

C'est également une maladie de système qui entraîne des manifestations extra articulaires parfois sévères et qui sont à l'origine d'une augmentation de la mortalité chez certains patients. [2]

Une maladie auto-immune dont l'origine exacte reste encore inconnue. Caractérisée par une synovite qui peut conduire plus ou moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuses et à terme, à la détérioration et/ou au handicap, admis que les lésions radiographiques(érosions) peuvent survenir très rapidement, dès les six premiers mois d'évolution de la maladie et le taux est maximal pendant les 2 à 3 premières années (Figure1) .[3]

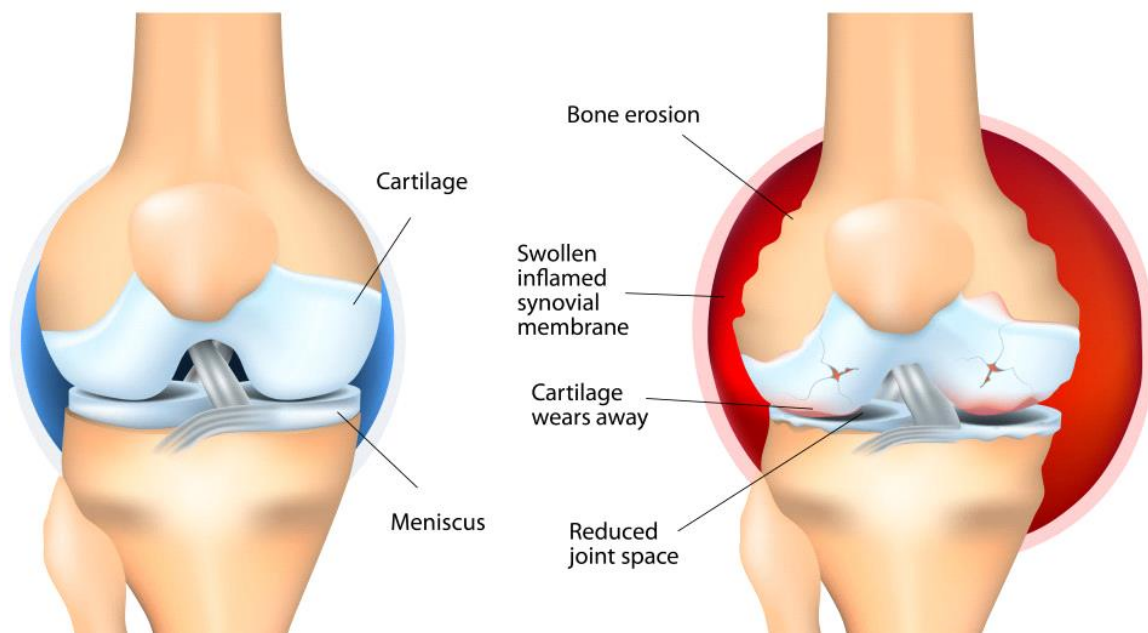


Figure 1 : Comparaison entre 2 articulations [4]

1.2 Epidémiologie :

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent des résultats souvent divergents à cause de l'hétérogénéité de la maladie et surtout parce qu'il n'y a pas de marqueur biologique ou radiographique de la PR au début [5].

Les études épidémiologiques de la PR sont difficiles et donnent des résultats variables pour de nombreuses raisons : la PR est une affection hétérogène, il n'y a pas de test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour affirmer le diagnostic de PR à sa phase de début [6].

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

-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 %. [6]

-En Afrique, dans certaines ethnies sud-africaines, la PR est particulièrement fréquente (3,3 %) mais ceci uniquement en milieu urbain [6]

L'incidence habituellement retenue est de 20 à 40 pour 100 000 aux Etats-unis , selon certains auteurs , l'incidence de la PR serait en diminution , notamment aux États-Unis[7]

-En Tunisie soit une prévalence de 0,18% [8]

- En Algérie La prévalence de la PR a été estimée à 0,15% de la population adulte, le nombre des adultes est estimé à 30 000) [9].

1.3 Etiologie :

1.3.1 Génétique :

Il existe une prédisposition génétique au développement d'une PR, le risque de développer une PR est important chez les individus de la même famille. Les facteurs génétiques interviennent pour 30% dans le déclenchement de la maladie. Une pathologie identique est observée dans 15 à 30% des cas chez les jumeaux homozygotes et dans 5 à 10% des cas chez les jumeaux dizygotes [10]

➤ Influence du système HLA

Ce sont les facteurs génétiques les plus importants puisqu'ils concourent à hauteur de 40% au risque familiale par la présence du locus HLA-DRB1*04 (DR4) (60% des cas), qui est constamment retrouvé dans les PR agressives avec des dégradations ostéo-articulaires, et HLA-DRB1*01 (DR1) (30% des cas).[10]

Ces allèles codant pour les molécules Human leukocyte antigen (HLA) de classe II situés sur le chromosome 6, avec une séquence commune d'acides aminés, située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond au site impliqué dans la reconnaissance antigénique des CPA. Cette séquence commune formant la quatrième poche de présentation du peptide est aussi appelée épitope partagé (Shared epitope).[11]

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[11]

➤ Autres facteurs génétique

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

Tableau 1: Gènes non HLA associés à la PR[12]

Gène	Protéine	Rôle
PTPN22	Tyrosine phosphatase.	Régulation négative des LT activés.
TNF-α R2	Récepteurs du TNF- α type 2.	Processus inflammatoire.
PAD I-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.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.

1.3.2 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), 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 [13]. Cependant, les FR ne sont pas responsables de la PR.

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 [14].

Le rôle d'autres facteurs immunologiques est également étudié : anomalie de la clairance ou de la solubilisation des complexes immuns, dysrégulation du réseau idiotypique... [13].

1.3.3 Facteur 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. De nombreux antigènes " candidats " ont été évoqués, au premier rang desquels les agents infectieux.

Si les streptocoques, les bacilles diphtériques, les mycoplasmes et le *Clostridium perfringens* ont été incriminés, puis innocentés faute de preuve, les mycobactéries, l'*Escherichia coli*, le virus d'Epstein Barr (EBV) et certains rétrovirus pourraient initier la maladie par un mécanisme de similitude antigénique. Ainsi, il existe une homologie de séquence entre l'épitope partagé; et la protéine DNA-J d'*E. coli* ou une protéine du virus EBV. Ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée.

Des antigènes endogènes ont également été suspectés : collagène de type II, glycoprotéine 39 du cartilage, facteur rhumatoïde... [13-14].

1.3.4 Facteurs hormonaux :

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec une sex-ratio d'un homme pour quatre femmes, suggère une 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.[15]

1.4 Manifestations extra-articulaires :

1.4.1 La peau

Les nodules rhumatoïdes sont la manifestation cutanée la plus courante de la PR. Celles-ci sont généralement observées chez les patients séropositifs et se trouvent en sous-cutané au niveau des zones de pression (p. ex. olécrane, occiput, Achille). Ils sont fermes et caoutchouteux sans être tendre. Il peut y avoir un écart entre la gravité de l'infection par l'inflammation articulaire et le degré de nodulose rhumatoïde.

D'autres manifestations cutanées de la PR sont liées à l'étiologie vasculaire, par exemple la vascularite, le purpura et l'ulcération, y compris la pyodermite gangrenosum [11].

1.4.2 Athérosclérose

C'est la complication vasculaire la plus courante de la PR. Le risque d'athérosclérose est en corrélation avec le degré d'inflammation ; la réduction de l'inflammation peut réduire l'incidence du risque cardiovasculaire [16].

1.4.3 Vascularité rhumatoïde

La vascularité rhumatoïde typique se présente sous forme de pétéchies, de purpura ou d'ulcérations causées par l'inflammation des grandes artérioles ou artères. Il s'agit d'une situation relativement rare complication qui peut également être associée à une neuropathie périphérique ou à une atteinte des organes internes. Lorsqu'ils sont présents, la vascularite indique souvent une maladie grave et nécessite immunosuppression [14-16].

1.4.4 L'anémie

Est la manifestation hématologique la plus fréquente de la PR et qui se manifeste sous forme de normocytose. Ceci est en corrélation avec l'activité de la maladie et la phase aiguë. Les patients peuvent développer une anémie ferriprive secondaire à une perte sanguine gastro-intestinale due à l'utilisation chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de glucocorticoïdes. La vitamine B12 et une carence en folate peut être une cause d'anémie dans la PR, en particulier avec du méthotrexate [17].

Chapitre 02 : Diagnostique de la Polyarthrite Rhumatoïde

2.1 Diagnostic de la PR :

Pour une meilleure efficacité des traitements, la polyarthrite rhumatoïde doit être prise en charge rapidement après l'apparition des symptômes (dans les trois à six mois après le début des symptômes). Le diagnostic doit donc être posé le plus rapidement possible. Le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante est difficile et se fait essentiellement à partir des symptômes observés : articulations gonflées, chaudes ou douloureuses, dérouillage matinal de plus de trente minutes, atteinte symétrique du corps. [17]

Pour confirmer le diagnostic clinique, le médecin prescrit des examens radiologiques des mains, des poignets et de toutes les articulations atteintes. Si le doute persiste, il peut prescrire des examens plus sensibles tels que l'échographie ou l'IRM pour détecter une inflammation de la membrane synoviale ou les premières érosions osseuses. Le médecin fait également pratiquer un bilan sanguin : recherche de marqueurs de l'inflammation (vitesse de sédimentation, protéine C réactive, recherche de facteur rhumatoïde, recherche d'autres anticorps indiquant une maladie auto-immune. Ce bilan peut être complété par un examen du liquide synovial pour rechercher des éléments de l'inflammation [17].

2.2 Tableau clinique :

Les tableaux cliniques inaugurant une PR sont multiples ; ils sont loin d'être toujours évocateurs de la maladie. Schématiquement, 4 tableaux cliniques peuvent s'observer au début d'un rhumatisme inflammatoire :

- Une arthrite évidente, qu'elle touche une articulation (mono arthrite), 2 ou 3 articulations (oligo arthrite) ou plus de 3 articulations (polyarthrite);
- Des arthralgies inflammatoires, mais sans Signe clinique objectif;
- Un rhumatisme intermittent, où la notion d'arthrite n'est retrouvée qu'à l'interrogatoire;
- Des manifestations rhumatismales dont l'origine articulaire n'est pas évidente (myalgies, tendinopathies...). [18] (Tableau 2).

L'examen clinique recherchera l'existence d'une synovite, d'arthrite ou une douleur des métacarpo-phalangiennes et/ou des métatarso-phalangiennes objectivée par un Squeeze test positif [18].

Tableau 2 : Facteurs de mauvais pronostic dans l'arthrite rhumatoïde [18].

FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC DANS La POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
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

2.3 Syndrome biologique inflammatoire (Bilan inflammatoire) :

Il existe dans 90 % des cas un syndrome inflammatoire non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), et/ou de la C Réactive protéine (CRP). Dix pour cent des PR ont une VS normale mais cela n'élimine pas le diagnostic. L'électrophorèse sérique objective une augmentation des alpha-2 et, parfois, des gammaglobulines. Il existe parfois une anémie modérée, normo ou hypochrome, hyposidérémique, d'origine inflammatoire. Elle est assez bien corrélée avec l'évolutivité de la maladie articulaire. Il arrive qu'une anémie hémorragique, le plus souvent par lésion digestive chronique, se surajoute (ferritinémie basse).

Dans 25 % des cas environ, une hyperleucocytose avec polynucléose et parfois éosinophilie sont également notées. La leuco-granulopénie est plus rare, s'intégrant alors dans le cadre d'un syndrome de Felty (0,5 % des PR) voire dans le cadre d'un syndrome des grands lymphocytes granuleux.

Une hyperthrombocytose est bien corrélée à l'état inflammatoire articulaire [19].

2.4 Bilan immunologique :

2.4.1 Les anticorps anti-peptide cyclique citrullinés ou anti-CCP:

Autrefois appelé anticorps anti-kératine ou anti-stratum corneum selon leurs cibles biologique supposées, ces anticorps font, en fait, tous partis de la famille des anticorps antifillagrines [20].

En pratique clinique, l'ELISA ACCP est le test le plus fréquemment utilisé. Afin de mettre en évidence la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés, il utilise comme antigène des peptides synthétiques citrullinés cycliques, modifiés pour augmenter la reconnaissance par les auto-anticorps de plusieurs cibles antigéniques (collagène, alpha-énolase, fibrine...). Ces anticorps sont souvent présent dès le diagnostic, voir même plusieurs années avant les premiers symptômes cliniques [20].

Les anticorps anti-CCP présentent aussi une valeur pronostic importante et constituent un facteur prédictif de la progression radiographique [20].

Si les anti-CCP sont actuellement le meilleur outil diagnostique pour la polyarthrite rhumatoïde, ils ont également un grand intérêt pronostique. En effet, la présence d'ACPA est associée à tous les marqueurs de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde : plus grand nombre d'articulations gonflées (arthrites), importance du syndrome inflammatoire au diagnostic, présence de signes extra-articulaires, risque plus élevé de progression des destructions articulaires et donc de l'handicap.

C'est donc très logiquement que la présence et le taux de ces auto-anticorps ont été intégrés dans les nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde [20].

2.4.2 Facteur rhumatoïde :

Le facteur rhumatoïde (FR) est un anticorps anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE [30]. Quelle que soit la classe immunoglobulinique de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigé contre les immunoglobulines G humaines ou animales. La spécificité de ces facteurs est très variable et leur hétérogénéité est grande. Certains FR sont hétéro spécifiques et réagissent avec des IgG animales (par exemple lapin dans la réaction de Waaler-Rose), d'autres sont homo spécifiques réagissant avec des IgG humaines (test au latex) ou auto spécifiques réagissant alors avec les allo types des IgG du malade lui-même [21,22].

2.4.3 Anticorps antinucléaires :

La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) doit être systématique au cours de la PR au début, notamment pour éliminer une éventuelle maladie lupique. On trouve dans la PR des AAN dans 15 à 30 % des cas, à un titre généralement assez faible. Les anticorps anti-ADN natif, caractéristiques de la maladie lupique sont très rares au cours de la PR (moins de 5 % des cas par la méthode de Farr ; plus fréquents par tests ELISA qui sont plus sensibles mais moins spécifiques aux titres faibles). Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont exceptionnels dans la PR sauf en cas de syndrome de chevauchement.

Les PR ayant des AAN s'accompagnent plus fréquemment de manifestations extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de Gougerot-Sjögren). Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires. Certains traitements de fond (dérivés thiolés, sulfasalazine, anti-TNF) peuvent induire l'apparition d'AAN, le plus souvent sans traduction – clinique [23].

2.4.4 Anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA) :

Les ANCA sont dirigés contre des antigènes des granules des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Les antigènes protéiques cibles des ANCA, présents dans les lysosomes, sont nombreux : protéinase 3 (PR3), myéloperoxydase(MPO), cathepsine G, lactoferrine, élastase et lysozyme. En règle générale, trois types différents de fluorescence peuvent être observés : fluorescence cytoplasmique (c-ANCA), fluorescence périnucléaire (p-ANCA), fluorescence non classable parmi les deux premières, appelée atypique (a-ANCA). Le principal antigène cible des c-ANCA est la PR3, et celui des p-ANCA est la MPO des granules azurophiles. Les a-ANCA n'ont pas été associés à un ou des antigènes spécifiques. Les c ANCA sont fortement associés aux vascularites systémiques et ont été démontrés comme étant un outil diagnostique important des vascularites systémiques primitives atteignant les petits vaisseaux comme la granulomatose de Wegener, la poly-angéite microscopique, le syndrome de Churg et Strauss (et aussi la glomérulonéphrite segmentaire nécrosante pauci-immune). Toutefois, la valeur pronostique des c-ANCA dans ces maladies reste controversée [24].

2.5 Examen radiographique :

Les radiographies comportent systématiquement au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face, à la recherche d'éventuelles lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire. En fonction de l'atteinte, d'autres clichés radiographiques articulaires peuvent être proposés. Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence. Il n'y a pas à ce stade, sauf exception, de modifications radiographiques spécifiques. Elles n'apparaîtront que plus tard, lorsque le pannus aura progressivement détruit les structures articulaires. On note parfois sur les radiographies une tuméfaction des parties molles ou une simple déminéralisation épiphysaire "en bande" métacarpo-phalangienne qui n'est pas spécifique, ou encore plus rarement l'érosion de l'extrémité antérieure du 5ème métatarsien, très évocatrice [25] (**Figure 2**).

Les signes radiologiques :

- sont discrets au début : déminéralisations osseuses périarticulaires, se traduisant par une hypertransparence osseuse autour des articulations, signe non spécifique présent dans l'ensemble des rhumatismes inflammatoires. Il existe un épaissement des parties molles périarticulaires ;
- plus tard apparaîtront les destructions articulaires caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde : pincement de l'interligne articulaire, microgéodes (sortes de « trous » dans l'os sous-chondral) et érosions osseuses. L'érosion de la tête du 5e métatarsien, visible sur une radiographie des avant-pieds, constitue classiquement la destruction articulaire la plus précoce et est d'un grand intérêt diagnostique ;
- l'aboutissement des lésions est la destruction articulaire complète correspondant aux déformations observées à l'examen au bout de plusieurs années d'évolution : subluxations des métacarpo-phalangiennes et des interphalangiennes, flessum des coudes et genoux, ankyloses notamment du carpe (poignet) [27] (**Figure 3**)

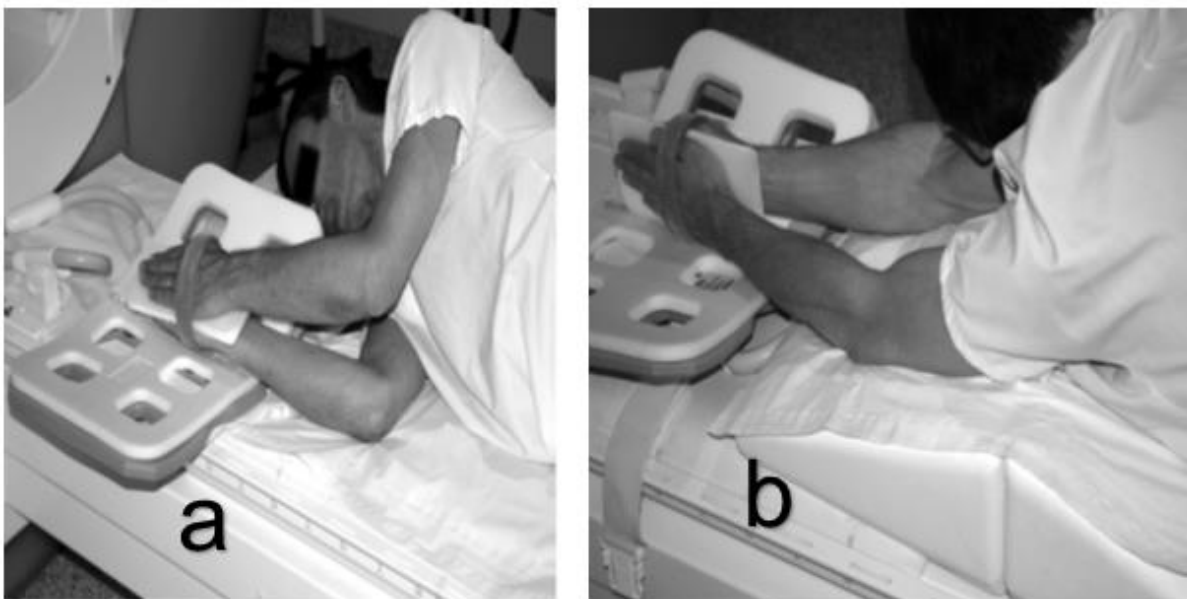


Figure 2 : Positionnement des patients dans l'IRM. a : Sur le côté, b : Sur le ventre[26].



Figure 3 : Les signes radiographiques des articulations atteintes [27].

2.6 Classification et critères diagnostiques de la PR :

2.6.1 Critères de réponse d'EULAR :

Ils sont basés sur l'amélioration du DAS ou du DAS28 en fonction de la variation de l'activité et du statut final des scores DAS ou DAS28. Le patient peut être classé comme bon répondeur, répondeur modéré ou non-répondeur. Ces critères sont très utilisés à la fois dans les études cliniques et la pratique courante. Le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6 [26].

2.6.2 Critères ACR :

1- Raideur articulaire matinale : raideur matinale articulaire ou péri articulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale [27].

2- Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires : gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP, les MCP, les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP [27].

3- Arthrite des articulations des mains : gonflement d'au moins un groupe articulaire parmi poignets, IPP ou MCP.

4-Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue) [27].

5-Nodules rhumatoïdes : nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin .

6-Facteur rhumatoïde : sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux [27].

7-Modifications radiologiques : modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas). Au moins 4 des 7 critères sont exigés. Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines [27].

2.6.3 Nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite Rhumatoïde :

Très récemment en 2009, les collèges américain et européen de rhumatologie (ACR, EULAR) ont développé des critères permettant un diagnostic précoce de PR. Il s'agit d'une démarche en plusieurs temps comportant tout d'abord l'identification d'une articulation gonflée témoignant de l'inflammation, l'élimination d'une autre affection pouvant expliquer ces articulations gonflées, et la visualisation d'une érosion radiographique typique de PR. [28]

S'il n'y a pas d'érosion osseuse identifiable (radiographie normale), ce qui est le cas le plus fréquent, il est proposé d'utiliser des critères pondérés sur 10 points comportant :

- Le nombre et le type d'articulations (petites ou grosses articulations) touchées (0 à 5 points).
- La présence de facteur rhumatoïde ou d'ACPA (d'anti CCP) (0 à 3 points)
- La présence d'une inflammation biologique (VS, CRP) (0 ou 1 point)
- la durée des symptômes (supérieure à 6 semaines) (0 ou 1 point).

S'il y a plus de 6 points sur ces critères, le diagnostic de PR peut être retenu [28].

Les critères de classification sont constitués d'une combinaison de signes qui permet de classer les patients dans des groupes homogènes. Dans la polyarthrite rhumatoïde, ce sont les critères ACR 1987 qui font référence, mais leur utilisation doit être interprétée différemment selon les conditions d'utilisation. Les critères de prédiction sont constitués d'une combinaison de signes dont la présence à un instant donné prédit un devenir qui peut être la persistance des arthrites et/ou l'apparition d'érosion, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (diagnostic clinique ou critères de classification), la mise en route d'un traitement de fond. Ils sont définis grâce à un suivi de cohorte

de patients. Les nouveaux critères ACR/EULAR, basés sur la prédiction d'un traitement de fond, vont probablement changer le raisonnement des rhumatologues (**Tableau 3**) [29].

Tableau 3 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde proposés par l'ACR/EULAR de 2010 [30].

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

2.6.4 LE DAS-28 VS :

Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS. L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes du pouce, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation (indice de Ritchie), le résultat de la vitesse de sédimentation et l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique [31] (Tableau 5).

Les niveaux d'activités avec le DAS 28 :

- PR de faible niveau d'activité : $DAS\ 28 \leq 3,2$;
- PR active : $DAS\ 28 > 3,2$;

- PR modérément active : $3,2 < \text{DAS } 28 \leq 5,1$;
- PR très active $> 5,1$ [31].

2.6.5 DAS28-CRP :

Il s'agit d'un outil d'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde.

L'évaluation porte sur la semaine écoulée et porte sur 8 domaines étudiant l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale [32]. Le DAS et le DAS28 viennent d'être développés en utilisant la C-réactive protéine à la place de la vitesse de sédimentation. Cependant, même si les données initiales ont montré une bonne corrélation entre le DAS28-VS et le DAS28-CRP, les valeurs seuil pour définir les niveaux d'activité et la rémission notamment ne semblent pas tout à fait superposables et probablement plus basses pour les valeurs du DAS28-CRP [32]. Il conviendra donc de ne pas comparer directement les valeurs des DAS28-VS et des DAS-CRP et de bien préciser avec quels marqueurs d'inflammation le score été calculé [32] (Tableau 4).

2.6.6 SDAI et CDAI :

a) SDAI :

Le Simplified 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), [33]
- C-réactive protéine (mg/dl).

En considérant le SDAI, une polyarthrite rhumatoïde a une :

- Activité élevée si $\text{SDAI} > 26$;
- Activité modérée si $\text{SDAI} > 11$ et ≤ 26 ;
- Activité faible si $\text{SDAI} \leq 11$;
- Rémission si $\text{SDAI} \leq 3,3$ [32] (Tableau 4).

b) CDAI :

Le Clinical disease activity index 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 (Voir Figure 4).

Au total, plusieurs scores ont été élaborés (le DAS, DAS28, SDAI et le CDAI) mais le DAS28 reste le score le plus utilisé en pratique [32] (Tableau 4).

Tableau 4 : les scores les plus fréquemment utilisés [34].

Score	Formule
DAS28	Formule complexe prenant en compte le NAD, NAG, EVA activité du patient et la valeur de la VS ou CRP
SDAI	NAD+NAG+EVA activité du malade +EVA activité par le médecin +CRP
CDAI	NAD +NAG+EVA activité du malade +EVA activité par le médecin

Chapitre 03 : Physiopathologie de la PR

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique touchant plusieurs articulations et associée à une inflammation de la membrane synoviale. La PR est également une maladie auto-immune. Son déclenchement et sa pérennisation font intervenir un dérèglement de l'immunité avec la formation d'autoanticorps.[35]

3.1 Phase d'initiation :

L'étiologie de la PR n'étant pas établie, cette phase reste la moins connue à ce jour. Les mécanismes déclenchant sont le résultat d'une interaction complexe entre l'environnement et certains gènes entraînant une anomalie de la réponse immunitaire et de la réponse inflammatoire.

La réaction entre la CPA et le LT impliquant le complexe formé par la molécule HLA de classe II, le peptide antigénique et le TCR, est considérée comme la réaction initiatrice du processus physiopathologique de la PR. Les LT actives vont stimuler d'autres types cellulaires comme les macrophages et les lymphocytes et ainsi participer à l'amplification de la réaction immunitaire et inflammatoire. Les lymphocytes actifs sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron γ et l'interleukine 2 (IL2). La localisation exacte de cette interaction pourrait être à distance de l'articulation [35].

3.2 Phase de recrutement et inflammation :

Différents mécanismes semblent conduire au développement d'une réaction inflammatoire exagérée au sein de l'articulation, entraînant secondairement sa dégradation. Ces mécanismes comportent notamment une activation de la réponse immunitaire innée et acquise, incontrôlée, la production de cytokines auto-inflammatoires, l'activation de cellules cibles de l'articulation telles que les synoviocytes, les chondrocytes.

La réponse immunitaire innée déclenche la libération en cascade de nombreuses cytokines, notamment pro-inflammatoires.[36]

La découverte du rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la pathogénie de la PR est d'une importance primordiale, permettant le développement de thérapeutiques particulièrement efficaces. Dans la PR, on a montré qu'il existait un déséquilibre entre des cytokines pro-inflammatoires, telles que $\text{TNF}\alpha$, Interleukine 1 (IL-1), IL-6, IL-15, IL-17, IL-18 et des cytokines anti-inflammatoires. L'IL1 β et le $\text{TNF}\alpha$ sont 2 cytokines clés de l'inflammation articulaire contrôlant la production de

nombreuses autres cytokines et chimiokines, mais aussi des molécules d'adhésion, favorisant le recrutement et l'activation des cellules dans la synoviale, y compris les cellules endothéliales, les fibroblastes, les chondrocytes et les ostéoblastes. Ces cytokines peuvent intervenir directement dans l'inflammation et la prolifération synoviale [36].

3.3 Rôle des cytokines :

Les cellules communiquent entre elles par contact de cellule à cellule ou en utilisant des messagers intercellulaires appelés cytokines. Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires (Figure 4). Paradoxalement, les cytokines produites par les lymphocytes de type Th1 (IL2 et interféron) ne sont trouvées qu'à de faibles concentrations dans les articulations de PR. Seule l'IL17, qui est une cytokine produite par les lymphocytes T CD4+ Th1 et Th0, est plus exprimée dans le liquide articulaire des patients atteints de PR. [37] L'IL15 est un puissant stimulant de la production d'IL17 par les lymphocytes T. Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNF α , l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR. [38] L'IL1b et le TNF α sont des médiateurs clefs de l'inflammation. Ils contrôlent la production de nombreuses cytokines comme le fibroblast growth factor, le vascular endothelial growth factor et les chimiokines, mais aussi des molécules d'adhésion qui interviennent également dans la réaction inflammatoire en favorisant l'angiogenèse et le recrutement des cellules dans la synoviale. [39] Parmi les autres cytokines pouvant participer à la physiopathologie de la PR, l'IL6 semble particulièrement intéressante. L'IL6 est une cytokine qui cumule des propriétés à la fois pro- et anti-inflammatoires. [40] En effet, d'une part l'IL6 induit les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, et d'autre part elle est capable de freiner la production de l'IL1, du TNF α et des chimiokines. Son rôle dans la pathogénie de la PR est encore mal connu mais indiscutable. La neutralisation de l'IL6 par un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL6 (MRA) donne en effet des résultats très encourageants dans la PR [40].

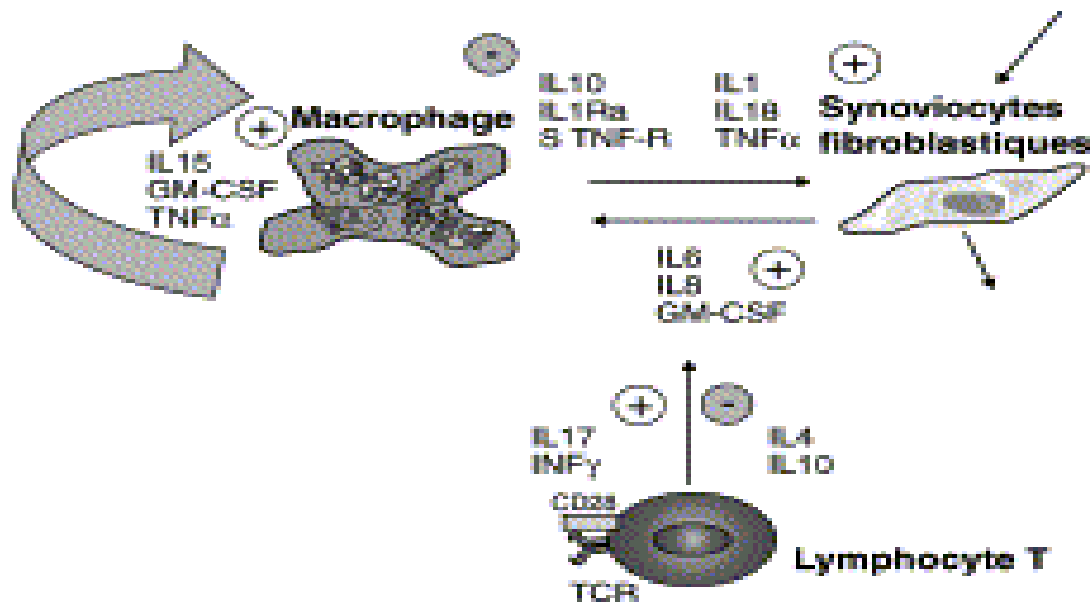


Figure 4 : Le réseau cytokinique dans la polyarthrite rhumatoïde [30].

3.4 Rôle des lymphocytes B :

Les lymphocytes B peuvent intervenir dans la pathologie de la PR à différents niveaux : La prolifération clonale de lymphocytes B normaux mais aussi auto-reactifs pourrait être favorisée par la cytokine BAFF = BlyS qui fait partie de la grande famille des TNF. Cette cytokine, interagit avec des récepteurs présents sur les lymphocytes B. Une fois le lymphocyte B activé il devient l'instigateur de plusieurs effets [41] : (Figure 5)

- la production de cytokines pro-inflammatoires.
- La présentation d'antigènes au lymphocyte T avec le maintien de son activation.
- Il se transforme en plasmocyte avec production d'immunoglobulines : facteur rhumatoïde (RF) et anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP) par exemple. Ces immunoglobulines peuvent maintenir un rétrocontrôle avec maintien de la stimulation du LB ; d'où leur intérêt aussi bien diagnostique que pronostique.

Le lymphocyte B joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la PR et dans le maintien des phénomènes inflammatoires.

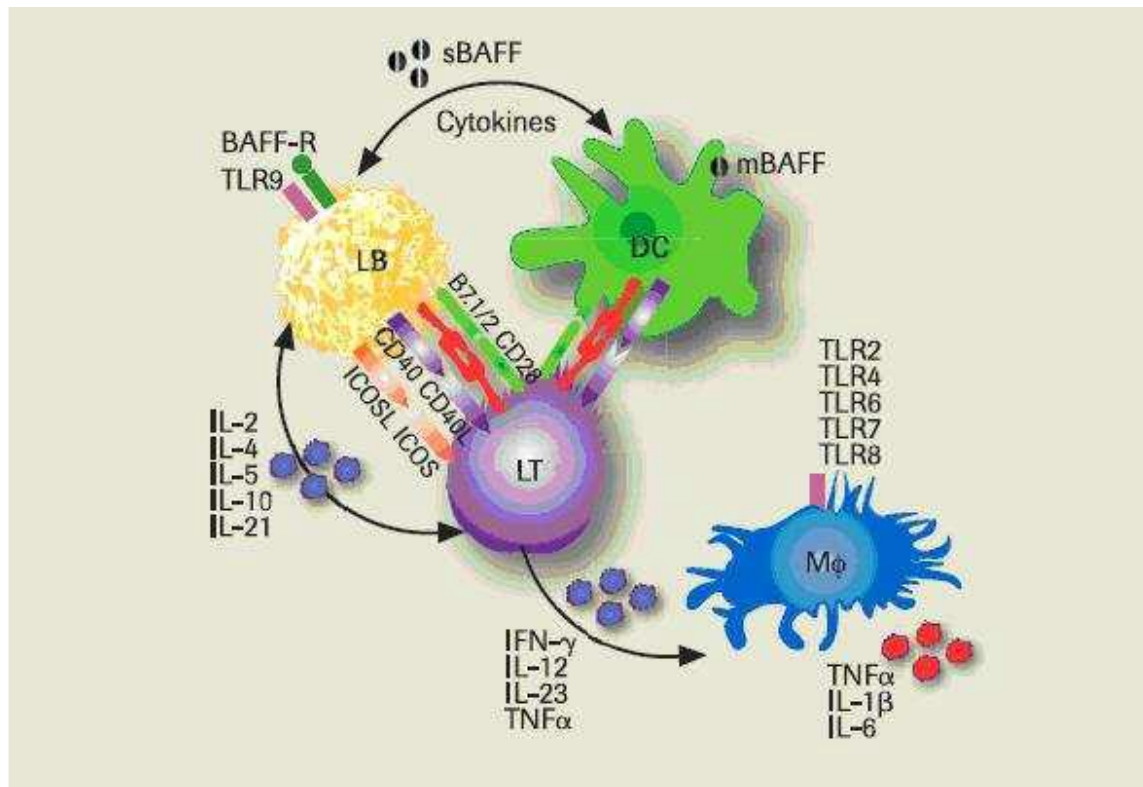


Figure 5 : Le lymphocyte B [42].

sBAFF : forme soluble de BAFF ; Mo: macrophage ; mBAFF : forme membranaire de BAFF ; DC : cellule dendritique

3.5 Rôle des polynucléaires neutrophiles :

Une dérégulation de la réponse immunitaire conduit au développement d'une synovite inflammatoire . Les neutrophiles ne sont pas des cellules résidentes normales de l'articulation. Un élément important de la pathogénie de la PR est l'afflux, dans le synovium, de neutrophiles aux capacités destructrices. Les neutrophiles infiltrent de façon massive le liquide synovial, s'accumulent à la jonction pannus/cartilage et contribuent à la destruction du cartilage, par l'action de leurs protéases et par la production de FRO (formes réactives de l'oxygène)[43].

Une cascade d'évènements induit la production de cytokines par le neutrophile lui-même et les cellules de l'articulation. Parmi celles-ci, différentes chimiokines dont l'IL-8 chez l'homme est à des

concentrations élevées dans l'articulation rhumatoïde. Ces chimiokines sont associées à des cytokines telles le TNF α qui induisent une hyperproduction de FRO (formes réactives de l'oxygène). en partie responsable des dommages articulaire [44].

Dans un environnement inflammatoire dérégulé, les neutrophiles sont de puissants effecteurs de lésions tissulaires, mais qu'ils sont également susceptibles de participer à la dérégulation des différents partenaires des réponses immunitaires entretenant les processus inflammatoires et auto-immuns [45].

Chapitre 04 : Traitements de la PR

La prise en charge thérapeutique de la PR s'est considérablement modifiée au cours de ces 15 dernières années en raison de traitements plus efficaces et de nouveaux concepts, ce qui a conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques et à des objectifs plus ambitieux. Sur le plan médicamenteux, il faut citer les traitements de fond comme le léflunomide et l'optimisation de l'utilisation du méthotrexate (MTX) mais surtout la mise à disposition de médicaments au premier rang desquels se situent les anti-TNF- α [46]. Les nouveaux concepts ont porté notamment sur la démonstration de la nécessité d'instaurer un traitement efficace le plus précocement possible et l'apport d'une surveillance étroite de l'activité de la maladie afin de réadapter régulièrement la stratégie thérapeutique (stratégie dite ciblée : Treat to Target) : c'est le Tight control des Anglo-Saxons [47, 48].

Les objectifs du traitement de la PR sont désormais :

- L'obtention de la rémission, voire d'un faible niveau d'activité de la maladie en contrôlant la douleur et l'inflammation articulaire, en prévenant ou en limitant les lésions structurales articulaires ;
- Le maintien de la qualité de vie, de la fonction et de l'insertion socioprofessionnelle.

Les moyens thérapeutiques sont diversifiés : traitements médicamenteux généraux et locaux, information et éducation du malade, réadaptation fonctionnelle et appareillages, approche médicopsychologique et chirurgie. La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et regroupe autour du rhumatologue, en fonction du patient, de son stade évolutif et de la sévérité de sa maladie, différents acteurs médicaux et paramédicaux : médecins généralistes, rééducateurs fonctionnels, chirurgiens orthopédistes, psychiatres, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, podologues, infirmières, psychologues et assistantes sociales [48].

5.1 Traitements médicamenteux

Ils comportent des traitements symptomatiques et des traitements dits de fond, susceptibles de freiner l'évolution de la maladie.[47]

5.1.1 Traitements symptomatiques

On citera :

- **Les antalgique :** Ils sont volontiers administrés dans le traitement de la PR. Les morphiniques sont exceptionnellement utilisés, sauf en cas de phénomènes aigus [49]

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Ils restent très utiles du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique. Il n'existe pas de hiérarchie entre les différents AINS. Leur toxicité est surtout digestive et leur iatrogénie (ainsi que celle des corticoïdes) intervient de manière non négligeable dans l'augmentation de la mortalité au cours de la PR.[49]
- **les glucocorticoïde** : La corticothérapie conserve un intérêt majeur au cours de la PR [49].Au stade initial, une corticothérapie à faible dose peut freiner la destruction ostéocartilagineuse [50].Elle repose sur les dérivés de la prednisone et de la prednisolone avec une posologie de 10 à 15 mg d'équivalent prednisone par jour, cette dose étant progressivement réduite jusqu'à obtention de la dose minimale efficace [51].L'utilisation à long terme des corticoïdes expose néanmoins à de nombreux effets indésirables potentiels, dont une augmentation significative des risques infectieux, voire des risques d'accidents thromboemboliques.

5.1.2 Traitements de fond classique ou de synthèse

On attribue le terme de traitement de fond à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. Les Anglo-Saxons utilisent le terme de DMARD pour Disease Modifying Anti Rheumatic Drug.

- **Le méthotrexate**. C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate-réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Il constitue actuellement le traitement de référence de la PR à l'échelon mondial [52,53]. (Figure 6) Il est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 10 mg (Novatrex, Méthotrexate ou Imeth).Il existe également une forme injectable intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate) et surtout sous-cutanée (Metoject).

Le taux de malades répondant au MTX varie entre 50 et 60 % mais la rémission n'est obtenue que dans 20 % des cas.

Le MTX est actuellement considéré comme le médicament d'ancrage lorsque l'on souhaite envisager des associations thérapeutiques, que ce soit avec un traitement de fond classique ou le plus souvent avec une biothérapie, dans l'optique d'une intensification thérapeutique visant l'obtention de la rémission.

La fréquence des effets indésirables liés au MTX est élevée (37,1 à 96 % des cas) [52].Ils sont le plus souvent bénins. Les seuls incidents potentiellement graves sont respiratoires (pneumopathie interstitielle hypoxémiante) ou hématologiques, plus rarement hépatiques. La

toxicité constitue habituellement la première cause d'arrêt du traitement (10 à 30 % des cas). Il est recommandé d'associer systématiquement de l'acide folique (Spéciafoldine 5 mg) au MTX pour lutter contre certains effets secondaires [52].



Figure 6 : Méthotrexate 2.5 mg [54].

- **Le léflunomide (Arava) :** Il s'agit d'un dérivé isoxazolique dont le mécanisme d'action principal est une inhibition compétitive de la dihydrorotate-déshydrogénase, enzyme clé de la voie de la synthèse *de novo* des bases pyrimidiques. Le léflunomide, à la dose quotidienne de 20 mg, a fait la preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparable à celles du. Ses effets indésirables sont essentiellement digestifs. Une hypertension artérielle a également été rapportée chez 10 % des patients. Comme pour le MTX, le léflunomide est tératogène (**figure 7**). [55,56]



Figure 7 : Arava 20 mg [57].

- **La sulfasalazine (Salazopyrine) :** Elle est constituée d'un salicylé (l'acide 5-aminosalicylique) et d'un sulfamide (la sulfapyridine), reliés entre eux par un pont azoïque. Si son efficacité a été bien démontrée, son mécanisme d'action reste mal connu. Ses effets secondaires sont fréquents (digestifs, cutanés) mais le plus souvent mineurs. La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé à 500 mg/jour pendant 1 semaine, 2 comprimés/jour la 2e semaine, 3 comprimés/jour la 3e semaine, 4 comprimés/jour ensuite. Il est possible d'augmenter la posologie jusqu'à 6 comprimés/jour (**figure 8**) [58].



Figure 8 : Sulfasalazine 500mg [59].

- **Les antipaludéens de synthèse :** Il s'agit du sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil comprimés à 200 mg). Leur mode d'action dans la PR reste méconnu. Ils ne sont plus recommandés comme traitement de fond car ils n'ont pas démontré leur efficacité sur la progression radiographique de la PR [60]. Ils sont réservés aux formes les plus bénignes de PR (non érosives). (**Figure 9**).



Figure 9 : plaquénil comprimés 200mg [61].

5.2 Traitements biologiques (biothérapies)

Ces médicaments, issus d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la PR sont des molécules synthétiques, dirigées contre une cible spécifique de la réponse immunitaire. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux, ou de protéines de fusion, capables de détruire, ou d'inactiver une cytokine, de neutraliser une cellule immunitaire, ou d'empêcher son activation.[62]

5.2.1 Les antagonistes du TNF α

Ce sont des cytokines à action pro-inflammatoire bloquée spécifiquement soit par des anticorps monoclonaux, soit par des récepteurs solubles.

On citera :

- l'infliximab (Remicade), anticorps chimérique anti-TNF- α . Il est administré en association au MTX par voie IV (perfusion de 3 mg/kg toutes les 8 semaines) ;(figure 10)
- l'adalimumab (Humira), anticorps totalement humanisé. Il est utilisé en injection sous-cutanée (40 mg toutes les 2 semaines) en association au MTX ou en monothérapie ;
- le certolizumab pegol (Cimzia), fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF- α . Le traitement d'entretien est d'une injection sous-cutanée de 200 mg toutes les 2 semaines ;
- le golimumab (Simponi), anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre le TNF- α . Il est administré en association au MTX à raison d'une injection sous-cutanée de 50 mg/mois ;
- l'étanercept (Enbrel), protéine de fusion comportant un fragment FC d'une IgG humaine et deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF- α . Il est utilisé en une injection sous-cutanée de 50 mg/semaine, en monothérapie ou en association au MTX [63, 64, 65].

MECANISME D'ACTION DE L'INFLIXIMAB

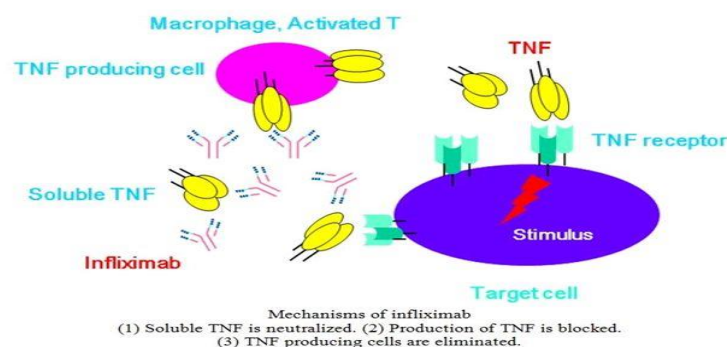


Figure 10 : mécanisme d'action de l'Infiximab [65].

5.2.2 Les agents anti-interleukine-1 (IL-1)

Seul l'anakinra (Kineret®) a l'AMM pour le traitement de la PR, à la posologie de 100 mg/j par voie sous-cutanée, en association avec le MTX. Les études ont permis d'observer une amélioration en 16 semaines des signes et symptômes de la PR et un ralentissement de la progression des lésions radiographiques [66]. Cependant, ce produit est estimé moins efficace que les anti-TNF et n'est pas recommandé en cas d'échec de ceux-ci [67]. Soixante-dix pour cent des patients ont une réaction cutanée érythémateuse au site d'injection. Il existe un risque accru d'infections bactériennes sévères, surtout lorsque l'anakinra est utilisé à forte dose (> 100 mg/j), mais il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de tuberculose, ni d'infections opportunistes. Son association à l'éta nercept est contre-indiquée. Enfin, on ne peut pas recommander d'utiliser ce médicament au cours des PR débutantes, en l'absence d'essais cliniques disponibles dans cette indication. Ce produit, dont la place reste mal définie dans la stratégie thérapeutique générale de la PR, est un recours possible en cas de contre-indication aux antiTNF [68]. (Figure 11)

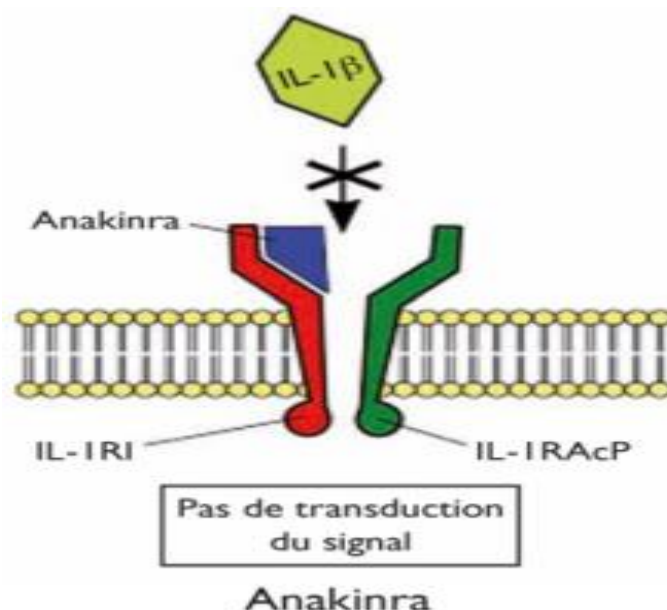


Figure 11 : mécanisme d'action d'Anakinara [69].

5.2.3-Le rituximab (RTX) (Mabthéra®)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD 20 des lymphocytes B, capable d'induire une cytopénie spécifique de cette lignée. L'étude REFLEX réalisée chez des patients atteints de PR ayant eu une réponse thérapeutique insuffisante à au moins un anti-TNF a permis de démontrer l'efficacité clinique et structurale du RTX, utilisé à la posologie de 1000 mg en perfusion intraveineuse à j1 et à j15, associé au MTX [70]. Cette efficacité est cependant retardée (deux à quatre mois) et

significativement meilleure dans les PR séropositives (avec facteur rhumatoïde et/ou anticorps anti-CCP) que dans les PR séronégatives. Un retraitement (deux nouvelles perfusions de 1000 mg à j1 et j15) est possible après quatre mois, mais sera le plus souvent réalisé entre six et 12 mois. L'efficacité structurale du RTX a été confirmée après un an d'utilisation, chez des patients ayant une réponse insuffisante après traitement anti-TNF. [71]. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque ou de cardiopathie ischémique sévère. Les effets indésirables du RTX sont les réactions à la perfusion (en grande partie atténuées par une prémédication par méthylprednisolone) et le risque infectieux. Le risque d'infection sévère n'apparaît pas significativement augmenté sous RTX et il n'a pas été décrit de tuberculoses ni d'infections opportunistes [68,72]. Cependant, la déplétion en lymphocytes B peut exposer à des infections bactériennes parfois sévères (principalement bronchopulmonaires), surtout chez les patients à risque (BPCO), et d'autant qu'il existe une diminution du taux sérique d'immunoglobulines IgG ou IgM. Ces données doivent donc conduire à la vigilance et il est recommandé de réaliser, avant tout traitement (et retraitement) par RTX un bilan préthérapeutique comportant un examen cardiovasculaire, une évaluation du risque infectieux pleuropulmonaire, un dosage des lymphocytes B (CD 19 et CD 20) et un dosage des immunoglobulines sériques.[73]

5.2.4-L'abatacept (Orencia®)

Il s'agit d'un modulateur soluble du signal de costimulation CD 80/CD 86 nécessaire à l'activation des lymphocytes T. L'étude pivot ATTAIN a permis de démontrer l'efficacité clinique de l'abatacept à la posologie de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse à j1, j15, j30, puis toutes les quatre semaines associé au MTX, chez des patients atteints de PR ayant une réponse insuffisante à un anti-TNF [74], et la réponse thérapeutique clinique se maintient à deux ans de traitement [75]. Une autre étude a prouvé que l'abatacept était capable de ralentir la détérioration structurale chez des patients ayant une réponse insuffisante au MTX, avec un maintien à trois ans de ce résultat [76,77]. La tolérance du traitement paraît remarquable, il n'a pas été observé au cours de ces essais thérapeutiques de tuberculose, ni d'infections opportunistes [78,79]. Les infections observées étaient principalement bronchopulmonaires, urinaires et cutanées, avec une incidence d'hospitalisations pour infections de 3,05 % Patients par année dans le groupe abatacept et 2,15 % Patients par année dans le groupe placebo, dans une étude portant sur plus de 10 000 P-A [80]. Ces données indiquent donc une faible augmentation du risque infectieux sous abatacept : cependant, le dépistage des sujets à risque infectieux (antécédents de tuberculose, infection chronique ou récidivante, diabète, BPCO, prothèses, etc.) et la gestion des vaccinations restent de rigueur dans le bilan préthérapeutique. L'incidence des cancers relevés dans cinq essais thérapeutiques (totalisant 4134 P-A) n'est pas supérieure à celle des cancers dans la population générale. À partir de ces données, il n'y a donc actuellement aucune majoration démontrée du risque de cancer sous abatacept [81]. (Figure 12)

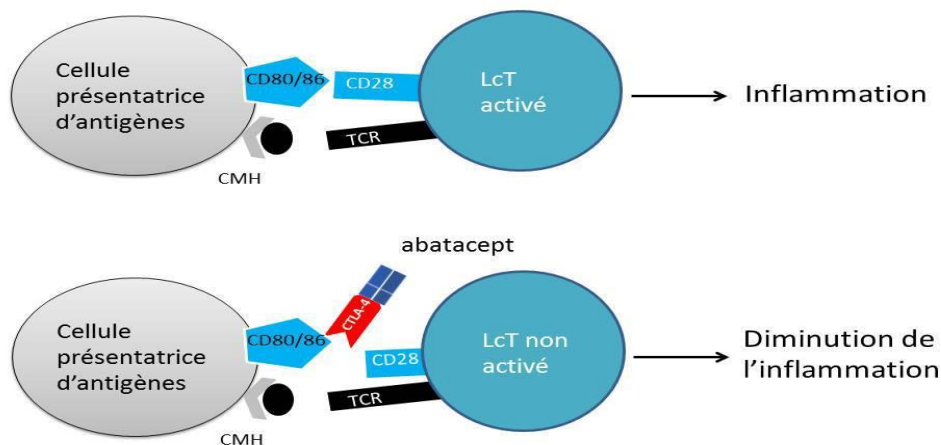


Figure 12 : mécanisme d'action de l'Abatacept [82].

5.3 Les traitements non médicamenteux

5.3.1 Les traitements locaux

Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes peuvent être justifiées à tous les stades de la maladie, devant la persistance d'une synovite d'une ou deux articulations, alors qu'un contrôle global de l'activité de la maladie a été obtenu par les traitements de fond. La chirurgie orthopédique peut être nécessaire dans deux circonstances : à un stade précoce, la réalisation d'une synovectomie sous arthroscopie peut permettre de guérir une synovite rebelle aux traitements généraux ou locaux. À un stade tardif, le chirurgien orthopédique peut être sollicité pour corriger des lésions tendineuses, des déformations des doigts ou des orteils ou réaliser un remplacement prothétique d'une articulation détruite.[83]

5.3.2 La réadaptation fonctionnelle

La rééducation doit être prescrite en dehors des poussées inflammatoires. Un autoprogramme de renforcement musculaire des membres, comportant des exercices de moyenne ou forte intensité, est capable de diminuer l'activité de la maladie et de prévenir le handicap fonctionnel [84,85]. Ces exercices physiques doivent être prescrits et surveillés par un spécialiste de médecine physique et réadaptation, qui coordonne les activités de rééducation incluant les interventions du kinésithérapeute, de l'ergothérapeute, du pédicure, du podologue et de l'orthoprothésiste.

5.3.3 L'éducation thérapeutique

Celle-ci comporte une information sur la nature de la maladie et son potentiel destructeur, le mécanisme d'action et les effets indésirables des médicaments, l'adaptation de la vie sociale et des loisirs, l'aménagement des conditions professionnelles en accord avec le médecin du travail (et éventuellement la reconnaissance du statut de travailleur handicapé), enfin l'information de l'existence d'associations de malades atteints de PR [86].

Partie II :Etude Expérimentale

Chapitre 01 : Matériels et méthodes

Matériel et méthodes

1.1 Objectifs

Cette étude a été menée afin de déterminer les facteurs influençant l'âge de début de la polyarthrite rhumatoïde (PR), notamment la présence des anticorps anti CCP.

1.2 Type d'étude:

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 166 patients ayant une PR et suivis au niveau du service de la Médecine Interne du centre hospitalier universitaire « *HASSANI AEK*- Sidi Bel Abbes», sur une période de 5 ans (2015-2020).

1.3 Critères d'inclusions:

Tous les patients atteints de PR et répondant aux critères de classification de l'American College of Rheumatology 1987.

1.4 Critères d'exclusions :

Tout dossier médical ne comportant pas les informations sur l'âge de début de la PR et sur le profil des Anti-CCP

1.5 Recueils de données:

L'étude des dossiers a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation incluant les données suivante :

- L'âge de début et le sexe
- Les antécédents médicaux
- Erosion osseuse
- Les bilans biologiques

1.1 Analyses statistiques:

Le logiciel SPSS et l'Excel ont été utilisés pour réaliser les différents tests statistiques présentés dans cette étude.

Chapitre 02 : Résultats

Entre 2015 et 2020, 166 cas ont été diagnostiqués avec une Polyarthrite Rhumatoïde au niveau du service de la médecine interne (CHU Hassani Abdelkader -SBA). Les extrêmes d'âge des patients étudiés variaient de 25 ans à 80 ans.

Dans notre série l'âge moyen des patients atteints de PR était de 55.25 ± 11.25 ans avec un âge médian de 56 ans.

2.1 Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques :

2.1.1 La répartition des cas selon l'âge :

Sur les 166 cas qui constituaient notre série, on a noté une fréquence plus élevée dans la tranche d'âge 58-68 ans (39.16%), suivie par la tranche d'âge 47-57 ans (27.71%). La plus faible fréquence était observée dans la tranche d'âge 25-35 ans soit à 4.81% (Figure 13).

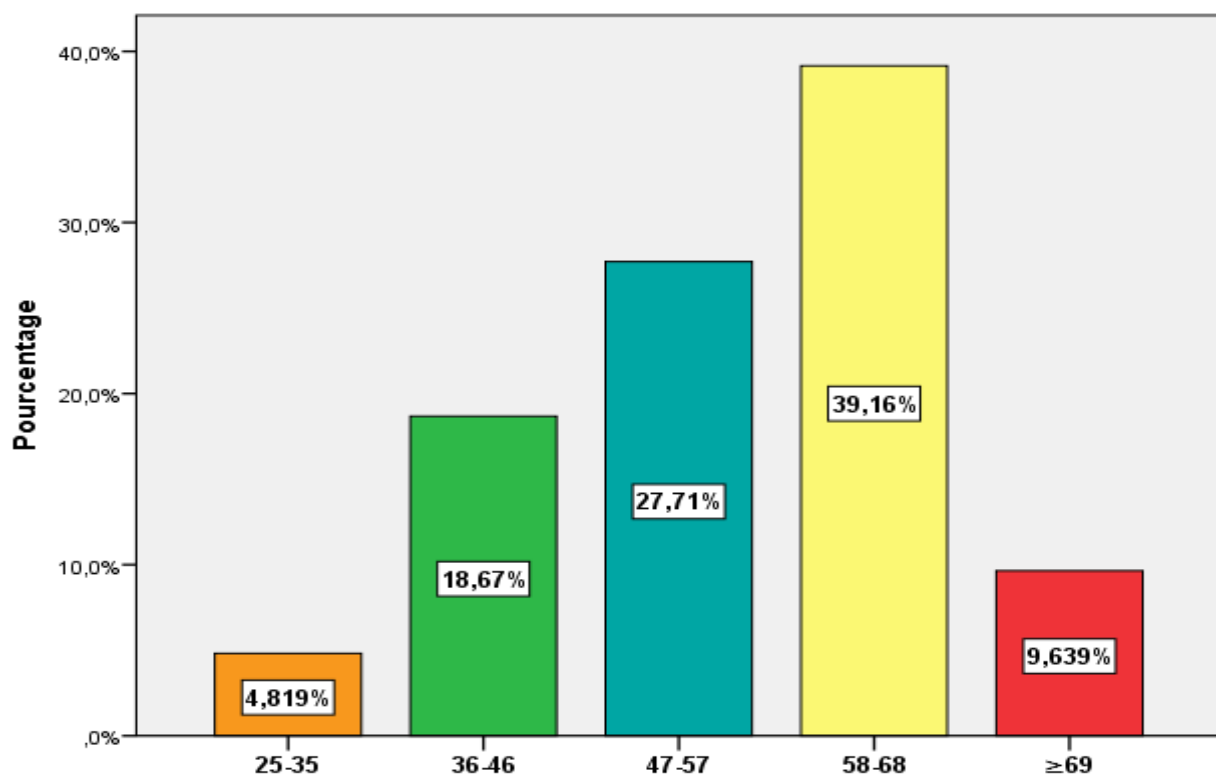


Figure 13 : La répartition des cas selon les tranches d'âge

2.1.2 La répartition des cas selon le sexe :

La polyarthrite rhumatoïde était caractérisée par une prédominance féminine soit à 85.54% (142 cas) alors que le sexe masculin représentait que 14.46% (24 cas). (Figure 14)

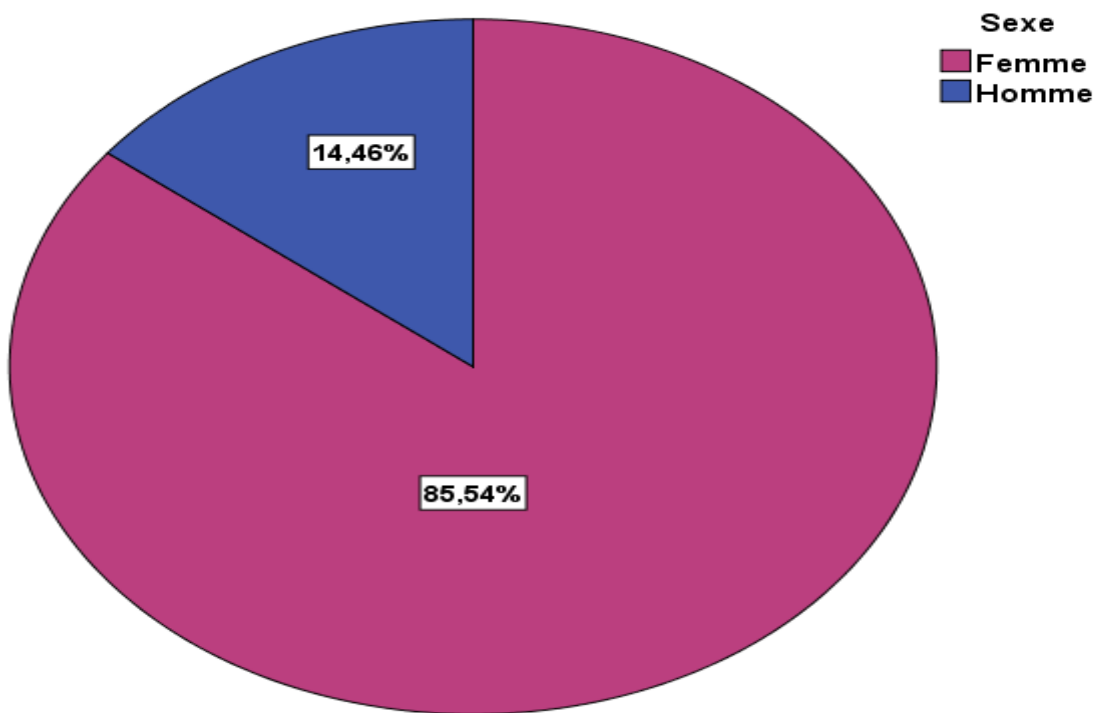


Figure14 : La répartition des cas selon le sexe

2.1.3 La répartition des cas selon les antécédents médicaux :

Dans notre série d'études (Tableau 5) ; 47% des cas étaient hypertendus contre 19.9% diabétiques

Tableau 5 : La répartition des patients selon les antécédents médicaux.

Les antécédents	Fréquence	Pourcentage
Hypertension artérielle	78	47%
Diabète de type 2	33	19.9%

2.1.4 La répartition des cas selon les érosions osseuses :

Dans notre série d'études, les érosions osseuses ont été retrouvées chez 19.88% des patients (Figure 15).

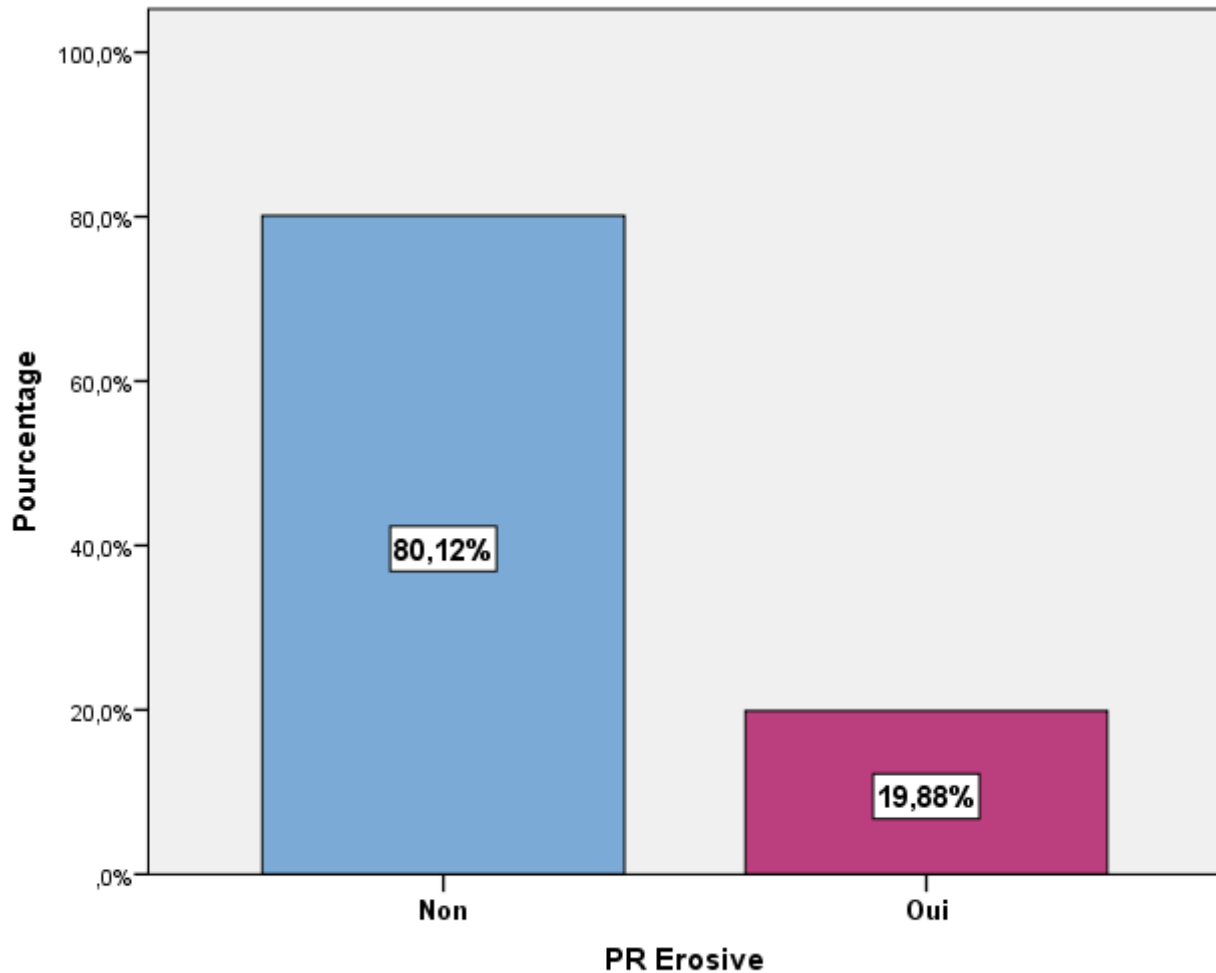


Figure 15 : La répartition des cas selon les érosions osseuses.

2.1 La répartition selon les bilans biologiques :

Dans le groupe entier, 86.1 % des cas ont exprimé une vitesse de sédimentation accélérée, les facteurs rhumatoïdes et l'anti-ccp étaient positifs respectivement dans 75.9% et 75.3 % des cas (Tableau 6).

Tableau 6 : La répartition des patients selon les bilans biologiques

Bilans biologiques	Fréquence	Pourcentage (%)
Vitesse de la sédimentation Accélérée	143	86.1%
Facteurs Rhumatoïdes Positifs	126	75.9%
Anti-CCP positif	125	75.3%

2.2 Caractéristiques cliniques et biologiques des patients selon le statut d'Anti-CCP:

Selon les résultats :

- L'âge de début de la PR chez le groupe possédant les anti-ccp était significativement plus bas que celui du groupe n'ayant pas les anti-ccp ($p=0.002$).
- Il n'existe aucune relation significative entre le sexe, l'HTA le diabète et la présence d'anti-CCP .
- La plus part des cas avec anti-ccp positive on eu une VS accéléré ($p=0.02$).
- La présence des facteurs rhumatoïdes est fortement corrélée avec le groupe positive ($p=0.0001$) (Tableau 7).

Tableau 7 : La répartition des caractéristiques de la PR selon le statut Anti-CCP.

	Anti-CCP positif (n=125 cas)	Anti-CCP négative (n=41cas)	Valeur P
Age (Moyenne ±Ecart type)	53.72±11.10	59.92±10.52	<u>0.002*</u>
Sexe féminine N(%)	107(75.4%)	35(24.6%)	0.97
Hypertension artérielle N (%)	60(76.9%)	18(23.1%)	0.64
Diabète de type 2 N(%)	22(66.7%)	11(33.3%)	0.19
Vitesse de la sédimentation Accélérée N(%)	112(78.3%)	31(21.7%)	<u>0.02*</u>
Facteurs Rhumatoïdes	125(99.2%)	1(0.8%)	<u>0.0001*</u>

2.3 Caractéristiques cliniques et biologiques des patients selon le statut d'Age de début :

Selon les résultats :

- Plus que la moitié des patients avec un âge de début tardive (≥ 50 ans) étaient hypertendus (P=0.014)
- Il n'existe aucune corrélation entre le sexe, la VS et l'âge de début
- Les anticorps anti-CCP et les facteurs rhumatoïdes étaient plus souvent positifs dans le groupe des PR à début précoce (≤ 50 ans) que dans celui des PR à début tardif (p= 0.005 ; p=0.001 respectivement) (Tableau 8)

Tableau 8 : La répartition des caractéristiques de la PR selon le l'âge de début

	≤50 ans (n=54 cas)	≥50 ans (n=112cas)	Valeur P
Sexe féminine N(%)	47(28.3%)	95(57.2%)	0.74
Hypertension artérielle N (%)	18(10.8%)	60(36.1%)	<u>0.014*</u>
Diabète de type 2 N(%)	10(6%)	23(13.9%)	0.76
Vitesse de la sédimentation Accélérée N(%)	46(27.7%)	97(58.4%)	0.80
Anti-CCP N(%)	48(28.9%)	77(46.4%)	<u>0.005*</u>
Facteurs Rhumatoïdes N(%)	49(29.5%)	77(46.4%)	<u>0.001*</u>

Chapitre 03 : Discussion

La présence d'anti-CCP est principalement associée à la perte osseuse, au handicap, à la durée et à l'activité de la maladie dans la PR [87]. Dans cette étude, nous avons exploré les effets des caractéristiques démographiques, cliniques et surtout immunologiques sur l'âge de survenue de la PR.

3.1.1 Epidémiologie :

3.1.1 L'Age :

La présente étude a démontré une fréquence croissante de la polyarthrite rhumatoïde avec un âge avancé. L'âge moyen était de 56 ans avec des extrêmes de 25-80 ans, cela était semblable aux résultats rapportés par **Janssens et al (2017)** [88] qui ont souligné une tranche d'âge de 47-72 ans. D'après la littérature, la PR débute principalement entre 35 et 55 ans (péri ménopausique)[89]. De même, l'étude de **Slimani et al (2014)** [90] a montré que la tranche d'âge la plus touchée était celle de 41-60 « 50.1 ± 14.5 ».

3.1.2 Le Sexe :

La série de **Ouédraogo et al (2011)** [91] a montré une prédominance féminine (5 femmes pour un homme). De même la série de **Janssens et al (2017)** [92] a souligné cette prédominance féminine (65.3% de femmes contre 34.7% d'homme). Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés dans notre série d'étude où nous avons constaté une prédominance féminine soit à 93.14%. Autres études de **Missounga et al (2017)** [93] assurent également la prédominance féminine avec 67% contre 33% pour le sexe masculin.

3.1.4 Les antécédents médicaux :

Selon la littérature, les patients atteints de la PR sont beaucoup plus susceptibles d'avoir des antécédents médicaux tout comme l'hypertension artérielle et le diabète de type 2[94]. Les résultats rapportés par **Slimani et al (2014)** [90], concordent avec ceux que nous avons enregistrés.

L'étude de **Brunier et al (2015)** et **Machado et al (2018)** [94, 95] ont souligné un taux respectivement de 39.6% et 32.1 des patients souffrant d'hypertension artérielle.

3.1.5 Les érosions

Selon notre étude 19.88% des patients présentaient des érosions radiologiques. Ces données sont comparables avec celles retrouvées respectivement dans les séries de **Fautrel et al (2005)** [96] et **Andia et al (2017)** [97].

3.1. Bilans biologiques et immunologiques :

La série de **Humphreys (2010)** [98] a souligné une VS positive chez 64% des patients PR, la série de **Zhao et al (2013)** [99] a montré une VS positive chez 39.4% des patients PR, et la série de **Dubost et al (2004)** [100] a montré une VS positive chez 76% patients PR. Dans **notre série** d'étude la VS positive a été marqué chez 86.1% des patients PR.

Les Anti-CCP et le facteurs rhumatoïde sont considérés comme marqueurs de l'activité de la maladie et de réponse aux traitements [101]. La série d'étude de **Zhao et al (2013)** [99] a noté une positivité de 78.3% (d'anti-ccp et FR), la série de **Brunier et al (2017)** [94] a marqué un taux de 65.9% et 70.4 respectivement. Dans **notre série** on a noté que 75.3% et 75.9% respectivement de positivité d'Anti CCP et FR.

3.2. Caractéristiques cliniques et biologiques selon le statut d'anti-ccp et l'âge de début :

Habituellement, les anti-CCP sont présents avant le début des symptômes de la PR suggérant ainsi une rupture précoce de la tolérance vis-à-vis des molécules citrullinées au cours de la PR [102]. Des études récentes suggèrent que les PR avec anti-CCP et les PR séronégatives pourraient avoir une physiopathologie différente [103].

En effet, dans notre étude l'âge de début de la PR chez le groupe possédant les anti-ccp était significativement plus bas que celui du groupe n'ayant pas les anti-ccp ($p=0.002$). Ces résultats sont en accordance avec ceux de **Münevver S et al (2008)** [104]. Cependant, autres études, ont noté que le risque de survenue d'une PR chez un patient porteur d'anticorps anti-CCP négatif était plus bas à celui de patients porteur d'anti-CCP positif [105, 106].

Habituellement, les anti-CCP sont présents chez la plupart des patients au sexe féminin. Ce qui coïncide avec les résultats de **Ouali et al (2020) et Rachid et al (2016)** [107, 108].

Il existe une forte corrélation entre la présence d'anti-ccp et le FR dans la PR [94,95,102], la série de **Hamad et al (2014)** [109] a souligné une forte association entre les anti-ccp et les facteurs rhumatoïdes. De même, **Churl H et al (2009)** [106] ont trouvé un seuil de $p=0.001$. Ces résultats sont comparables avec ceux note dans notre étude.

En revanche, nos résultats ont montré une relation significative entre hypertension artériel, et l'âge de début. Ces résultats sont comparables avec les études de **Ouali et al (2020) et Rachid et al (2016)** [107, 108].

Conclusion

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

Cette étude a fourni des données concernant la relation entre les paramètres cliniques et immunologiques et l'âge de début de la PR au niveau du CHU de Sidi Bel Abbas. Elle illustre l'association significative entre les anticorps anti-CCP positifs et l'âge de début précoce de la PR. Des études prospectives sont nécessaires pour analyser si cette observation peut être utile pour prédire la survenue précoce de la PR chez des patients génétiquement prédisposés, ainsi que pour concevoir des stratégies de prévention de l'apparition de la PR.

Références bibliographiques :

- [1] Pillion F, Micheles Y. Epidemiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, simplement formation Nem :531 :2013.
- [2] Famillemoreau.hopto.org/Weblrs3/RTF/2007 D2 IMAGERIE ACTUELLE.PDF
- [3]<https://books.google.dz/books?id=hRuQJiPj6XoC&pg=PA35&lpg=PA35&dq=Elle+d%C3%A9bute+le+plus+souvent+%C3%A0+la+main,+au+poignet>.
- [4] https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=polyarthrite_pm
- [5] Masson E. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (I) : Aspects cliniques [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/8244/polyarthrite-rhumatoide-de-l-adulte-i-aspects-clin>
- [6] Latraoui L.Khaled N.,2016.Revue bibliographique sur une maladie Auto-immune : L'Arthrite . Master, biologie moléculaire et cellulaire, Guelma.
- [7] Combe B , « polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic », 14-220-A-10
- [8] Ladjouz, « polyarthrite rhumatoïde,100000 cas recensés en algerie », Horizons-de .com
- [9] Slimani S, Kharfallah B, ladjouze-Rezig A. (2014) Prevalence of rheumatoid arthritis in Barika—algeria. *Rheumatology (Oxford)* 53(3):571–573. doi:10.1093/rheumatology/ket446
- [10] « La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte ». Menkès CJ, Allanore Y, Giraudet JS et al... Consulter prescrire. Masson, Paris, 2004.
- [11] « Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle ». Sany J. John Libbey Eurotext, Montrouge, Paris, 2003
- [12] 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 Supérieure Spécialisée en immunologie.
- [13] Alain Saraux et al,«<Les critères de classification et/ou de prédiction de la polyarthrite rhumatoïde>>,Revue du rhumatisme monographies 77 (2010) 12–16.
- [14] Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Ed John Libbey Eurotext, Paris, 1999 : 283 p.
- [15] Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, RantapääDahlqvist S. 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. *Scand J Rheumatol* 2010;39:454-60.

- [16] Charlotte Hua*, Bernard Combe, << Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde >>, Revue du rhumatisme monographies 84 (2017) 337–342.
- [17] https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite_rhumatoide.html#diagnostic
- [18] Chellat H .2013. le Rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. These de doctorat, faculté de médecine pharmacie ,fes, Maroc .
- [19] Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004.
- [20] Saber T, Veale DJ, Balogh E et al. Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2011;6:e23540.
- [21] Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004.
- [22] Buchs N, di Giovine FS, Silvestri T et al. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. *Genes Immun* 2001;2:222-8.
- [23] Baclé M. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine président. UF.R DE Médecine et de pharmacie de ROUEN 2012.
- [24] Harakat M.2014. Signification clinique des auto-anticorps au cours des polyarthrite rhumatoïde, thèse de doctorat, faculté de médecine et de pharmacie, Marrakech.
- [25] Morel L, Combe B. immunopathologie de la polyarthrite . Service d'immunorhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier et unité Inserm U454. *La Lettre du Rhumatologue* 2004 ; 306 : P19.
- [26] http://www.crinet.com/ckfinder/userfiles/fichespratiques/belumumab/F13_ASSOCIATIONS_MEDICAMENTEUSE_VDEF.pdf.
- [27] https://fr.wikipedia.org/wiki/Polyarthrite_rhumato%C3%AFde
- [28] Saraux A, Tobon G, Sandrine J J, Pensec DV. Service de rhumatologie, CHU de Cavale-Blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest cedex, France. *Revue de rhumatisme monographie* 2010 ; 77 : 12-16
- [29] Latraoui L, Khaled N., 2016. Revue bibliographique sur une maladie Auto-immune : L'Arthrite . Master, biologie moléculaire et cellulaire, Guelma.
- [30] Combe B , « polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic », 14-220-A-10
- [31] Polyarthrite rhumatoïde : Diagnostic et prise en charge initiale , septembre 2007

- [32] Jonsson IM, Verdrengh M, Brisslert M. Ethanol prevents development of destructive arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007.
- [33] Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2009;117:10659.
- [34] https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1428
- [35] Morel I, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la PR. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale* 2004 ; Appareil Locomoteur ; 14-220-A-15.
- [36] Dinarello CA. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:91-103.
- [37] Miossec P. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis if T cells contribute to inflammation and destruction through synergy. *Arthritis Rheum* 2003;48:594–601.
- [38] Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R, Alvaro-Garcia JM. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990;144:3347–3353.
- [39] Smeets TJ, Kraan MC, van Loon ME, Tak PP. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2003;48:2155–2162.
- [40] Miossec P. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis if T cells contribute to inflammation and destruction through synergy. *Arthritis Rheum* 2003;48:594–601.
- [41] G. J. Silverman et D. A. Carson, « Roles of B cells in rheumatoid arthritis », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 5, no Suppl 4, p. S1-S6, 2003.
- [42] Immunopathologie pour le praticien, Chapitre 3 – Le lymphocyte B : de la théorie à la pratique – Club Rhumatismes Inflammation (CRI).
- [43] Boissier MC. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis. *Joint Bone Spine* 2011;78:230–4.
- [44] Chou RC, Kim ND, Sadik CD, et al. Lipid-cytokine-chemokine cascade drives neutrophil recruitment in a murine model of inflammatory arthritis. *Immunity* 2010;33:266–78.
- [45] Husson, M.C., et al. « Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. » *Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament)*, Août-septembre 2003: XXIV, 5.
- [46] Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007 ; 370(9602) : 1861–74
- [47] Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study) : a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364(9430) : 263–9.

- [48] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 631–7.
- [49] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 964–75.
- [50] Saag KG, Criswell LA, Sems KM, et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1818–25.
- [51] van Everdingen AA, Siewertsz van Reesema DR, Jacobs JW, et al. The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies. *Arthritis Rheum* 2004 ; 51 : 233–8.
- [52] Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Rev Rhum* 2002 ; 69(Suppl.2) : 34–43.
- [53] O'Dell JR, Haire LE, Eriksson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1287–91.
- [54] <https://www.alamyimages.fr/photos-images/m%C3%A9thotrexate.html>
- [55] Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis : a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1182–90.
- [56] Smolen J. Practical management of rheumatoid arthritis patients treated with leflunomide. An international expert panel meeting. *J Rheumatol Suppl* 2004 ; 71 : 1–12.
- [57] <https://www.mims.com/thailand/drug/info/arava?type=full>
- [58] O'Dell JR, Haire LE, Eriksson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1287–91.
- [59] <https://creakyjoints.org/living-with-arthritis/treatment-and-care/sulfasalazine-shortage/>
- [60] O'Dell JR, Haire LE, Eriksson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1287–91.
- [61] <http://pharmaquick.net/produit/plaquenil-200-mg/>
- [62] <https://www.apotheekmeysen.be/fr/Product/151820/1000568/Substances%20actives/C/Ciclosporine/NEORAL-SANDIMMUN%20100MG/ML%2050%20ML%20SOL.aspx>
- [63] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63(Suppl.2) : ii2–ii12.

- [64] Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, A tumor necrosis factor α neutralizing agent. *N Engl J Med* 2000 ; 345 : 1098–104.
- [65] Sibilia J, Wachsman D. Tumor necrosis factor α : une cible thérapeutique. In : *Appareil locomoteur*. Paris : Encycl Med Chir, Elsevier SAS ; 2002 14-013-A-40, p.16.
- [66] Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHu11ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:927–34.
- [67] Schiff MH. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor alpha blockade: comment on the article by Buch et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:364–5.
- [68] Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trial. *Ann rheum Dis* 2009;68:25–32.
- [69] Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 β in auto-inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63:314-24. [nmbzRARf&ust=1560714846212535](#).
- [70] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis rheum* 2006;54:2793–806.
- [71] Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216–21.
- [72] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J med* 2004;350: 2572–81.
- [73] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793–880.
- [74] Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
- [75] Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to an anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547–54.

- [76] Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, AbudMendoza C, et al. Results of a two year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008;58:953–63.
- [77] Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: result from the long term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1084–9.
- [78] Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of phase IIB, double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263–71.
- [79] Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: an one year randomized, placebocontrolled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807–16.
- [80] Smitten A, Simon T, Qi K. Hospitalised infections in the abatacept RA epidemiological development program: an updated epidemiological assessment with > 10,000 persons/years of exposure. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl. 9):S 786–7.
- [81] Sara K et al, <<Outcomes of lupus and rheumatoid arthritis patients with primary dengue infection: A seven-year report from Brazil>>, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*] (2017).
- [82] http://moodle.univlille2.fr/pluginfile.php/286158/mod_resource/content/11/res/abatacept_MdA.jpg.
- [83] Gossec L, Pavy S, Pham T, Constantin A, Poiraudreau S, Combe B, et al. Les traitements non médicamenteux dans la prise en charge des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde récente : établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinion d'experts. *Rev Rhum* 2005;72:S47–54.
- [84] De Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Runday KH, Lems WF, et al. Long-term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1399–405.
- [85] Gaudin P, Leguen-Guegan S, Allenet B, Baillet A, Grange L, Juvin R. Is dynamic exercises beneficial in patients with rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008;75:11–7.
- [86] Fautrel B, Pham T, Combe B, Flipo RM, Goupille P, Le Loet X, et al. Place et forme de l'information et de l'éducation dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts. (rencontres d'experts en rhumatologie). *Rev Rhum* 2004;71:S146–55.

- [87] T.-T. Cheng *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 Res Ther*, vol. 20, n° 1, p. 16, déc. 2018, doi: 10.1186/s13075-018-1515-1.
- [88] H. J. E. M. Janssens, P. G. J. Arts, B. W. M. Schalk, et M. C. J. Biermans, « Goutte et polyarthrite rhumatoïde, deux affections dont il faut tenir compte dans la prise en charge du risque cardiovasculaire : étude de cohorte rétrospective en soins primaires », *Revue du Rhumatisme*, vol. 84, n° 6, p. 520-525, déc. 2017, doi: 10.1016/j.rhum.2017.05.014
- [89] J. Sibila. La polyarthrite rhumatoïde, faculté de Médecine, 2002.
- [90] S. Slimani *et al.*, « Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria: a multicenter study », *Rheumatol Int*, vol. 34, n° 9, p. 1235-1239, sept. 2014, doi: 10.1007/s00296-014-2981-7.
- [91] Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor. Results from a 24-weeks multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
- [92] Janssens et al. « Goutte et polyarthrite rhumatoïde, deux affections dont il faut tenir compte dans la prise en charge du risque cardiovasculaire : étude de cohorte rétrospective en soins primaires », *rhumatisme* vol 84 (2017), p520–525.
- [93] L. Missounga et al, Croyances et représentations des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de la goutte : le « fusil nocturne », *rhumatisme xxx* (2017).
- [94] L. Brunier *et al.*, « Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde aux Antilles françaises : résultats de l'étude EPPRA en Martinique », *Revue du Rhumatisme*, vol. 85, n° 4, p. 346-352, juin 2018, doi: 10.1016/j.rhum.2017.07.052.
- [95] 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.
- [96] Fautrel B et al. Influence des pratiques médicales sur les coûts de traitement de la Polyarthrite rhumatoïde par biothérapie anti – TNF a en France, *Rev* 2005 ;72:1306-1313.
- [97] Andia A et al . évaluation de l'activité biologique et de qualité de vie de la polyarthrite rhumatoïde, service médecine interne de hôpital national et service rhumatologie de Niamey , *RAFMI* 2017 ; 4(1-2) : 21-23 .

- [98] J. H. Humphreys, S. M. M. Verstappen, K. L. Hyrich, J. R. Chipping, T. Marshall, et D. P. M. Symmons, « The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria.
- [99] J. Zhao, G. Li, J. Xu, X. Zhang, et Z. Zhang, « 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*, vol. 80, n° 4, p. 378-383, juill. 2013, doi: 10.1016/j.rhum.2013.01.004.
- [100] J.-J. Dubost, B. Pereira, A. Tournadre, Z. Tatar, M. Couderc, et M. Soubrier, « Que deviennent les arthrites septiques de la polyarthrite rhumatoïde à l'ère des biothérapies. Étude rétrospective monocentrique sur 35 ans », *Revue du Rhumatisme*, vol. 85, n° 1, p. 45-48, janv. 2018, doi: 10.1016/j.rhum.2017.07.016.
- [101] Van venrooj, Hzes J M, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis *Neth J Medicine* 2002;60:383-8.] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-6.
- [102] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
- [103] Van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, et al. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide- negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:53-60.
- [104] M. Serdaroglu, H. Çakırbay, O. Değer, S. Cengiz, et S. Kul, « The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis », *Rheumatol Int*, vol. 28, n° 10, p. 965-970, août 2008, doi: 10.1007/s00296-008-0570-3.
- [105] M. B. Hamad *et al.*, « Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor in South Tunisian Patients With Rheumatoid Arthritis: Association With Disease Activity and Severity: Autoantibodies in Tunisian RA Patients and Severity », *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 28, n° 1, p. 21-26, janv. 2014, doi: 10.1002/jcla.21638.
- [106] C. H. Im *et al.*, « Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with radiographic erosion in rheumatoid arthritis independently of shared epitope status », *Rheumatol Int*, vol. 29, n° 3, p. 251-256, janv. 2009, doi: 10.1007/s00296-008-0690-9.

- [107] Siheme OUALI, Khalida ZEMRI, Khedoudja Kanoun ; Noria HARIR,Zahira BENAÏSSA, Sid Tadj HEBRI et al.Impact of Gender and Age at Onset on Clinical and Medical Features of Rheumatoid Arthritis in Western Algerian Population. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences.2021.
- [108] Rachid Farah, Abdelaziz Ajrinija, Yassine Lemrhari, Imane El Bouchti. Les anticorps anti CCP sont ils associés avec un âge de début précoce de la polyarthrite rhumatoïde ?. Journal de la société marocaine de rhymathologie.2016.
- [109] M. B. Hamad *et al.*, « Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor in South Tunisian Patients With Rheumatoid Arthritis: Association With Disease Activity and Severity: Autoantibodies in Tunisian RA Patients and Severity », *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 28, n° 1, p. 21-26, janv. 2014, doi: 10.1002/jcla.21638.