

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

Département de médecine

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :

*La prise en charge thérapeutique de la polyarthrite
rhumatoïde en MPR*

représenté par :

-M^{elle} ABID Zeyneb

-M^{elle} AMARA Khawla

-M^{elle} Drici Nawel

-M^{elle} Benchachou Rayhana

Encadreur :

Dr. BELKACEMI.R

Maître-assistante en Rhumatologie

ANNEE : 2018-2019

REMERCIEMENTS :

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

A notre encadreur, Dr.BELKACEMI.R

Vous nous avez fait le grand plaisir de diriger ce travail, on vous remercie pour votre précieuse aide et votre soutien lors la réalisation de ce travail ; pour votre accueil, votre disponibilité, vos conseils et pour le temps que vous nous avez consacré tout au long de ce travail.

On tient à remercier le médecin chef de service de médecine physique et réadaptation de Tlemcen : professeur BENMANSOUR, qui nous a autorisée à travailler au sein du service.

Nos vifs remerciements vont également à Dr.MANAA qui était toujours à notre disposition.

Merci à tous et à toutes.

DÉDICACES :

Je dédie cette thèse

A ma très chère mère : Zellat Fatîha, autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu m'as soutenu et encouragé durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce moment mémorable, pour moi ainsi pour toi, reçoit ce travail en signe de vive reconnaissance et mon profond estime. Puisse le tout puissant te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher père : Amara Ahmed, autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A la mémoire de mon frère Amara Mohamed Youcef qui a toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A mon cher petit frère Bilel pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, je te dédie ce travail. Que Dieu le tout puissant exhausser tous les vœux.

AMARA KHAWLA

Je dédie ce travail à :

Ma vie et mon bonheur ; ma maman

A l'homme de ma vie ; mon père

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner.

Je vous aime.

A mon frère Kamel, à ma sœur Zahra, mes neveux Ayoub et Rihab , à ma grand-mère Aïcha , vous êtes la lumière de ma vie.

A mes tantes Fatima et Djamila, mes oncles, mes cousines(adorable Chahinez , Rajaa.....), et toute la famille ABID.

A mes amis : Khawla, Rim Nour El Houda, Mohammed, Ilham

ABID Zeyneb

Sommaire

Liste des abréviations.....	1
Liste des figures.....	4
Liste des tableaux.....	6
Partie théorique	
I. Introduction.....	8
II. Epidémiologie.....	8
III. Définition.....	9
IV. Rappel anatomique et histologique.....	9
1. Anatomie.....	9
2. Histologie.....	10
2.1. Le cartilage.....	11
2.2. La membrane synoviale.....	11
2.3. Le liquide synovial.....	12
V. Physiopathologie.....	12
1. Phase d'initiation.....	13
2. Phase de recrutement cellulaire.....	15
3. Phase de prolifération synoviales et lésions ostéocartiagineuses.....	15
VI. Facteurs de risque.....	16
1. Facteurs endogènes.....	16
2. Facteurs exogènes.....	17
3. Facteurs immunologiques.....	18

VII. Démarche diagnostic.....	19
1. Polyarthrite rhumatoïde débutante.....	20
1.1. PR bilatérale, symétrique et nue.....	20
1.2. PR aiguë.....	21
1.3. Autres manifestations.....	21
2. Phase d'état : phase déformante.....	21
2.1. Clinique.....	21
2.1.1. Atteintes articulaires.....	21
2.1.2. Signes extra articulaires.....	23
2.2. Explorations.....	25
2.2.1. Explorations biologiques.....	25
2.2.2. Explorations radiologiques.....	28
3. Diagnostic positif.....	31
4. Diagnostic différentiel.....	33
4.1. Maladies infectieuses.....	34
4.2. Etiologie microcristalline.....	34
4.3. Rhumatismes paranéoplasiques.....	35
4.4. Autres rhumatismes.....	35
4.5. Connectivites.....	36
VIII. Evolution.....	37
1. Facteurs de mauvais pronostic.....	37
2. Séquelles.....	38
3. Dix points forts sur la rémission.....	38

IX. Prise en charge.....	39
1. Buts.....	39
2. Evaluation de la maladie.....	40
2.1. Evaluation de l'activité.....	40
2.2. Evaluation fonctionnelle.....	44
2.3. Evaluation radiologique.....	45
3. Moyens thérapeutiques.....	48
3.1. Traitements médicamenteux.....	48
3.1.1. Traitements par voie générale.....	48
3.1.1.1. Traitements symptomatiques.....	48
3.1.1.2. Traitements de fond.....	49
3.1.1.2.1. DMRAD.....	49
3.1.1.2.1. Biothérapies.....	54
3.1.2. Traitement local.....	61
3.2. Traitement physique, réadaptation et rééducation.....	61
3.3. Traitement chirurgical.....	64
3.4. Education thérapeutique du patient.....	64
3.5. Approche psychologique.....	64
4. Stratégie thérapeutique.....	64
5. Recommandation EULAR 2016.....	66
6. Surveillance du patient traité.....	67
Partie pratique	
I. Introduction.....	70

Objectif principal.....	70
Objectifs secondaires.....	70
II. Matériels et méthodes.....	70
1. Critères d'inclusion.....	71
2. Critères d'exclusion.....	71
3. Collecte des données.....	71
4. Définition des variables utilisés.....	71
5. Analyse des données.....	72
III. Résultats.....	73
1. Caractéristiques des malades.....	73
1.1. Age.....	73
1.2. Sexe.....	73
1.3. Etudes des comorbidités.....	74
1.4. Etude des ATCD familiaux.....	74
2. Caractéristiques de la PR.....	75
2.1. Ancienneté de la PR.....	75
2.2. Évaluation globale de la maladie avant le début de la biothérapie.....	75
3. Thérapeutiques instaurées avant la biothérapie.....	77
4. Indications de la biothérapie.....	78
5. Etude de l'efficacité de la biothérapie.....	78
IV. Discussion.....	82

Conclusion.....	86
Bibliographies.....	88
Annexes.....	94
Résumé	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAN: Anticorps Anti-Nucléaires

AC: Anticorps

AC anti CCP: Anticorps Anti Peptides Citrullinés

ACPA : Anti-cyclic Citrullinated Peptide

ACR: American College of Rheumatology

ADA : Adalimumab

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

Ag: Antigène

AINS: Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APS: Anti Paludéens de Synthèse

ARA : American Rheumatism Association

ARN: Acide Ribonucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BAFF : B-cell Activating Factor

BLyS : B Lymphocyte Stimulator

CD : Cellule Dendritique

CDAI : ClinicalDisease Activity Index

CDC: Cytotoxicité Dépendante du Complément

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRP : Protéine C réactive

DAS: Disease Activity Score

DMARD: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug

bDMARDs : biological DMARDs

csDMARDs : conventional synthetic DMARDs

tsDMARDs : targeted synthetic DMARDs

EBV: Epstein-Barr Virus

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

ET : Ecart Type

EULAR : Ligue Européenne contre le Rhumatisme

EVA : Echelles Analogiques Visuelles

FNS : Formule de Numérotation Sanguine

FR : Facteur Rhumatoïde

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HLA : Human Leukocyte Antigen

IDM : Infarctus Du Myocarde

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukines

IM : Intramusculaire

INF : Infixumab

IPD : Interphalangiennes distales

IPP : Interphalangiennes proximales

IRM : Imagerie radiomagnétique

IV : Intraveineuse

LB : Lymphocyte B

LDA : Low disease activity

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LT : Lymphocyte T

MCP : Métacarpophalangiennes

MTP : Métatarsophalangiennes

MTX : Méthotrexate

NK : Natural killer

OMERACT : Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial

PGE2 : Prostaglandine E2

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

Rank1 : Receptor Activator of Nfkb Ligand

RTX: Rituximab

SC : Sous-Cutanée

SDAI : Simple Disease Activity Index

SNC : Système Nerveux Central

TCZ : Tocilizimab

TNF : Tumor Necrosis Factor

VEFG : Vascular Endothelial Growth Factor

VS : Vitesse de Sédimentation

Liste des figures :

Figure N°1 : Articulation de type synoviale

Figure N°2 : Coupe histologique du cartilage hyalin

Figure N°3 : Coupe histologique d'une membrane synoviale

Figure N°4 : Activité du TNF& (Sanny 2003)

Figure N°5 : Conséquence de l'activité des cellules par TNF& (Menkes et Al 2006)

Figure N°6 : Rôle de l'IL1 dans les mécanismes physiopathologiques de la PR (Sanny 2003)

Figure N°7 : Différentes phases de la PR

Figure N°8 : Facteurs de risque de la PR

Figure N°9 : Synovite du carpe et des IPP

Figure N°10 : Déformation caractéristique au niveau de la main

Figure N°11 : Déformation type hallus valgus

Figure N°12 : Nodules rhumatoïdes

Figure N°13 : Lésions radiologiques au cours de la PR

Figure N°14 : IRM du poignet

Figure N°15 : IRM du poignet

Figure N°16 : Critères diagnostique de l'ACR et EULAR 2010

Figure N°17 : Activité de la maladie selon DAS28

Figure N°18 : Représentation schématique dans 28 articulations évaluées par DAS28

Figure N°19 : Score de Sharp modifié par VAN DER HEIJDE

Figure N°20 : Bilan préthérapeutique recommandé avant prescription des anti TNF&

Figure N°21 : Exemple d'exercice de correction du geste en ergothérapie

Figure N°22 : Différentes orthèses utilisées au cours de la PR

Figure N°23 : Stratégie thérapeutique

Figure N°24 : Répartition des patients selon le sexe

Figure N°25 : Répartition des maladies selon la présence de comorbidités

Figure N°26 : Répartition des patients selon l'ancienneté de la maladie

Figure N°27 : La perception de la douleur chez les patients par l'EVA

Figure N°28 : Répartition des patients selon l'activité de la PR évaluée par DAS28

Figure N°29 : Différentes molécules de biothérapie reçue

Figure N°30 : Cinétique d'évolution des paramètres clinique et biologique sous biothérapie

Figure N°31 : Cinétique d'évolution du DAS28 moyen sous biothérapie

Figure N°32 : Proportion des patients en rémission DAS28 et LDA sous biothérapie

Figure N°33 : Cinétique d'évolution de l'HAQ moyen sous biothérapie

Liste des tableaux

Tableau I : Principaux anticorps recherchés avec leurs spécificités et leurs sensibilités (Sany 2003)

Tableau II : Caractéristiques des principaux critères de réponse clinique

Tableau III : Posologie et modalité de prise de l'anti TNF alpha (CHEN et AL 2006)

Tableau IV : Principales situations de biothérapie indiquée dans la prise en charge thérapeutique de la PR (Contagrel 2012)

Tableau V : Comorbidités et ATCD des patients recrutés

Tableau VI : ATCD familiaux chez les patients recrutés

Tableau VII : Types de traitement de fond classique administré

Tableau VIII : Etude des indications de la biothérapie

Tableau IX : Evolution des paramètres cliniques et biologiques sous biothérapie

Tableau X : Age moyen selon les séries

Tableau XI : Recommandation EULAR 2016

PARTIE THEORIQUE

I. Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquemment rencontré. Elle fait partie des pathologies auto-immunes ainsi que des connectivites.

La PR est une maladie avec une hétérogénéité importante compliquant ainsi sa prise en charge thérapeutique. Il est possible de rencontrer des formes d'atteinte bénignes comme très agressives.

Elle est considérée comme un rhumatisme de la femme jeune. C'est un véritable problème de santé publique, il s'agit d'une pathologie émergente qui n'existait pas avant dans les pays européens et africains. C'est une maladie qui peut débuter à tout âge de la vie notamment chez les sujets jeunes. Elle pose un problème diagnostique à son début, un problème socio professionnel par les invalidités engendrées, un problème pronostic majoré par la survenue des complications (les atteintes cardiovasculaires, fibrose pulmonaire, syndrome sec syndrome de Raynaud...), et un problème de stratégie thérapeutique.

L'avènement de la biothérapie a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques notamment en cas d'échec aux traitements de fond conventionnels. Ceci a permis d'améliorer radicalement la qualité de vie, le pronostic à moyen et probablement à long terme.

Notre étude a pour objectif de décrire la pratique quotidienne des prescriptions des biothérapies, ainsi que de colliger les données d'efficacité de ces traitements dans une population des patients algériens atteints de la PR traités dans le centre hospitalo-universitaire de Tlemcen service de médecine physique et de réadaptation.

II. Épidémiologie :

Maladie connue depuis l'antiquité, touche tous les races et les ethnies avec des pourcentages variables selon les régions géographiques.

C'est la plus fréquente des maladies rhumatismales qui touche en particulier l'adulte avec pic de fréquence entre 35-50 ans mais qui peut être aussi diagnostiqué chez l'enfant et le sujet âgé, à prédominance nettement féminine (4 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme), cette différence de sexe- ratio s'atténue progressivement au delà de 70 ans.

En Europe La prévalence est estimée entre 0.5 et 1% de la population générale⁽²¹⁾, d'environ 0.7- 1%⁽⁷⁵⁾ en Algérie, cette fréquence est nettement plus importante dans les régions d'Afrique du Sud, où pour certaines ethnies africaines, celle-ci s'élève à 3.3%.

Il faut noter que la polyarthrite rhumatoïde est rare dans les milieux ruraux, avec un risque plus élevé chez les descendants d'un patient atteint de la maladie et chez les populations où le taux de consanguinité est augmenté^(21,22).

III. Définition :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune systémique inflammatoire chronique qui cause une destruction articulaire progressive. Elle fait partie de la famille des rhumatismes inflammatoires chroniques. La PR se caractérise par des synovites causant des douleurs et des gonflements articulaires et un épaissement synovial (le pannus) responsable des lésions ostéocartilagineuses et tendineuses de voisinage. Elle touche généralement les articulations des mains et les poignets.

Cette maladie, non seulement, se manifeste par des signes articulaires mais d'autres organes peuvent aussi être endommagés. Ces manifestations dites extra-articulaires peuvent notamment concerner le cœur, les vaisseaux, les poumons, les reins, les nerfs, les yeux ou la peau. Elle est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire.

La PR est maladie évolutive qui cause une invalidité importante associée à des déformations si elle n'est pas correctement prise en charge.

IV. Rappel anatomique et histologique:

1. Anatomie :

Une articulation est le moyen d'union entre deux ou plusieurs pièces du squelette, une entité fonctionnelle comportant trois composants essentiels : le cartilage, la synoviale et l'os sous chondral.

Le corps humain comporte 400 articulations. Le squelette est la charpente de notre anatomie, il se compose de 206 os dont la moitié se trouve dans les mains et les pieds. La plupart de ces os sont liés à d'autres os par des articulations flexibles, qui donnent à cette charpente un grand

degré de flexibilité. Toutes ces articulations nous permettent de nous mouvoir, de faire des mouvements complexes et multiples.

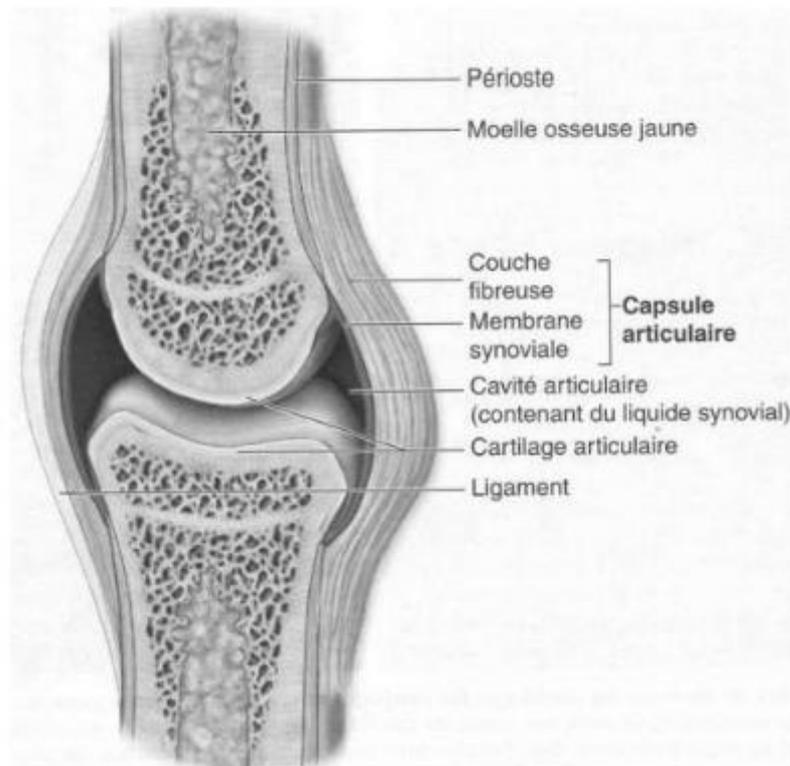


Figure n°01 : articulation de type synoviale

L'articulation synoviale est faite de deux pièces osseuse en regard, recouverte d'un cartilage hyalin, enchâssée dans un sac ou une capsule articulaire dont la face intra articulaire est tapissée par la membrane synoviale. Cette membrane produit un liquide lubrifiant appelé synovie qui facilite le glissement des surfaces articulaires. A l'extérieure de la capsule, s'insèrent des ligaments, des muscles et des tendons qui assurent le maintien actif de l'articulation, sa protection, sa mobilité et sa stabilité.

2. Histologie :

2.1. Le cartilage :

Le cartilage articulaire normal de l'adulte est de type hyalin qui est un tissu hautement spécialisé, il est composé d'un seul type de cellule, les chondrocytes qui représentent 10% du volume du cartilage et une matrice extra cellulaire. Il est peu abondant, sa prolifération est faible voire nulle ce qui pose des problèmes lors du phénomène d'usure car le cartilage ne pourra pas se régénérer (ex : arthrose) ⁽⁷¹⁾.

COUPE DE CARTILAGE HYALIN

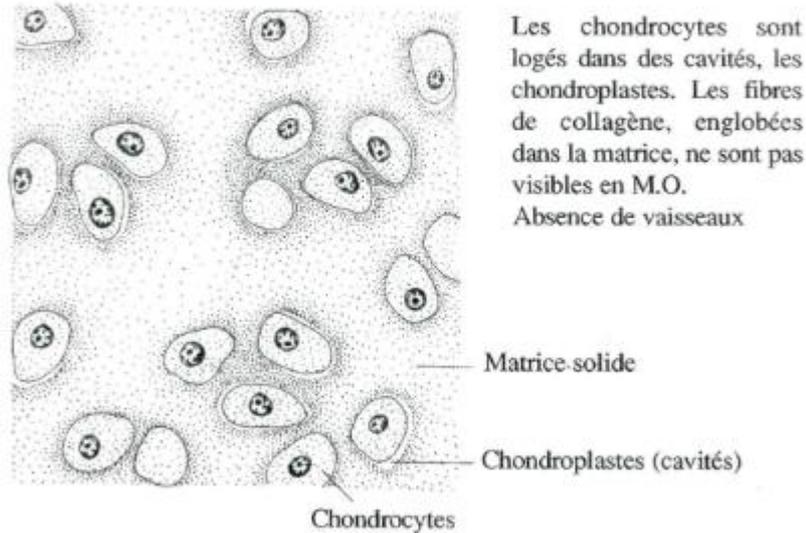


Figure n°02 : coupe histologique du cartilage hyalin.

2.2. La membrane synoviale :

Appelée aussi synoviale tapisse l'intérieure d'une articulation mobile, elle secrète le liquide synovial et elle est bordée à l'extérieur par la capsule articulaire et les formations ligamentaires. Le synovial est un tissu conjonctif lâche qui s'organise en deux couche :

- une couche bordante (intima) en contact avec la cavité articulaire dont l'épaisseur varie entre 20 et 40 μm . Elle est constituée de synoviocytes disposés en une à quatre couches cellulaires. On distingue les synoviocytes de type A ressemblant à des macrophages, jouant le rôle de phagocytose et les synoviocyte de type B ressemblant à des fibroblastes et synthétisant l'acide hyadronique et les déférentes protéines.

- une couche sous intima en contact avec la capsule articulaire, elle est riche en cellules et plus vascularisée, elle comprend des fibroblastes, des histiocytes, des mastocytes et des fibres collagènes⁽⁷⁴⁾.

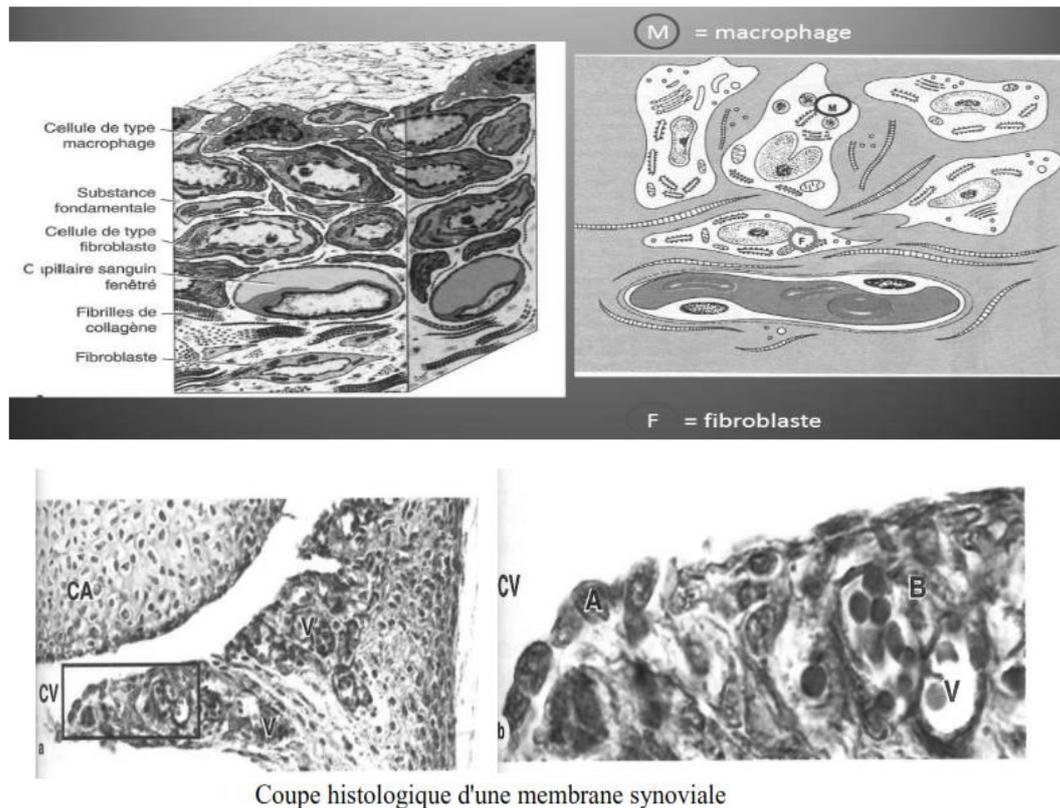


Figure n°03 : coupe histologique d'une membrane synoviale.

2.3. Le liquide synovial :

Il est produit par les cellules de type B de la membrane synoviale mais aussi par transsudation du plasma et vaisseaux de la membrane synoviale. Ce liquide est fluide, visqueux, géliniforme. On y trouve l'acide hyaluronique en très forte concentration, synthétisé par la membrane synoviale.

Les cellules synoviales et sanguines sont peu abondantes à l'état normal, sauf en cas d'inflammation où le nombre de cellules devient plus important.

La nutrition des cartilages articulaires se fait à partir du liquide synovial puisqu'il n'y a pas de périchondre donc pas de vaisseaux⁽⁷⁴⁾.

V. Physiopathologie :

Pour une meilleure prise en charge, il faut connaître les principaux mécanismes physiopathologiques qui sont encore mal connus jusqu'à aujourd'hui, divers études ont

discuté l'existence d'un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires, c'est le cible des nouvelles approches thérapeutiques.

La lésion élémentaire dans la PR est la synovite inflammatoire chronique auto-immune, cette dernière sera responsable de la formation du panus conséquence d'une prolifération cellulaire accrue⁽⁴⁴⁾.

1. Phase d'initiation :

C'est la phase de réponse inflammatoire non spécifique à un stimulus encore non identifié. Grâce au CPA un antigène va être présenté au LT4. Lorsque ce dernier est activé, il y aura lieu à une sécrétion accrue d'interféron qui va activer par la suite le LB et la sécrétion de cytokine en deuxième plan.

Une fois LT4 activé, va inciter d'autres réactions :

a- une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires principalement le TNF&, IL1 et IL6, jouant un rôle majeur dans la phase aigue de l'inflammation, la prolifération synoviale et la destruction osseuse.

Les cytokines favorisent ainsi l'angiogenèse notamment sous l'influence du VEGF, qui est indispensable au recrutement cellulaire.

On classe les cytokines en 3 catégories : pro-inflammatoires, anti-inflammatoires et régulatrices.

- cytokines pro-inflammatoires :

Chez un sujet atteint de PR, TNF& et IL-1 se trouve en quantité importante dans le liquide synovial. Les nouvelles stratégies thérapeutiques se basent sur TNF& notamment avec la création de la biothérapie.

Le TNF& est le premier messager libéré qui induit la régulation des autres cytokines⁽⁴⁾.

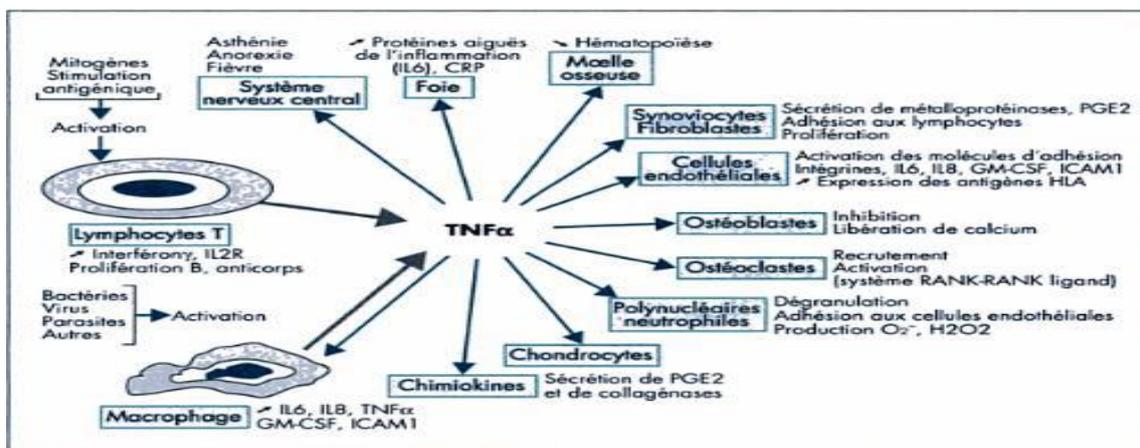


Figure n°04: Activités du TNFALPHA (SANY 2003)

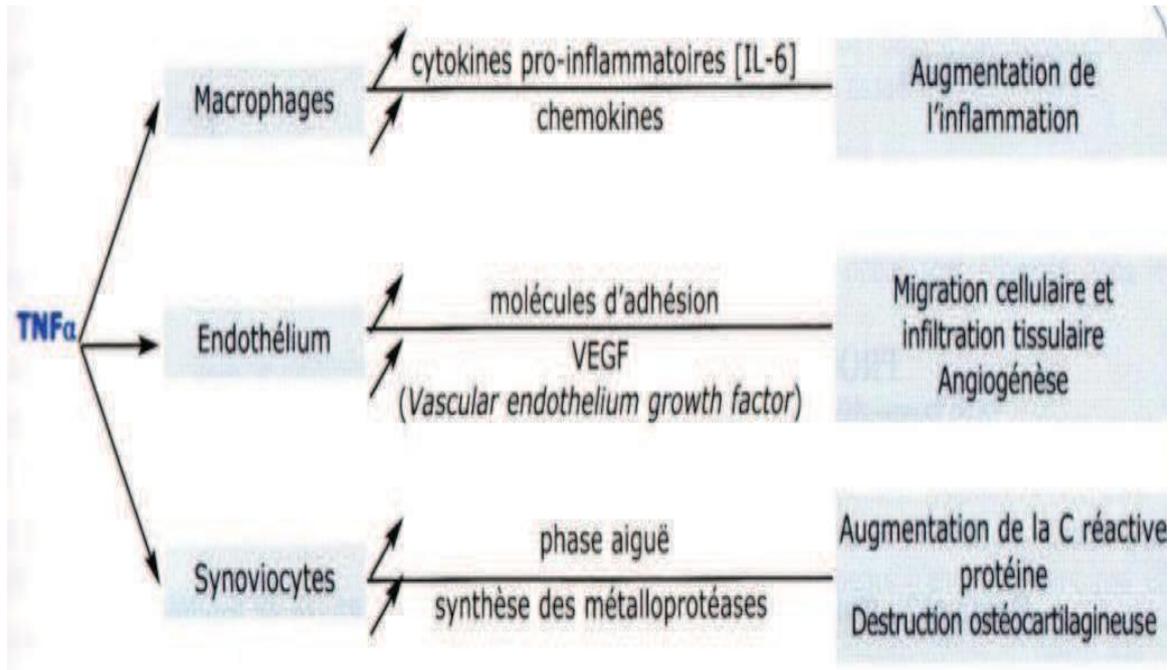


Figure n°05 : Conséquences de l'activation des cellules par le TNF ALPHA (MENKES, ET AL. 2004)

IL1 qui possède des actions similaires que celle du TNF, il est également responsable :

- De l'induction d'une production massive de PGE2 et de métalloprotéase,
- De l'inhibition de la synthèse du collagène et des protéoglycane en bloquant ainsi la réparation du cartilage.
- De la stimulation de l'activité des ostéoclastes⁽⁴⁸⁾.

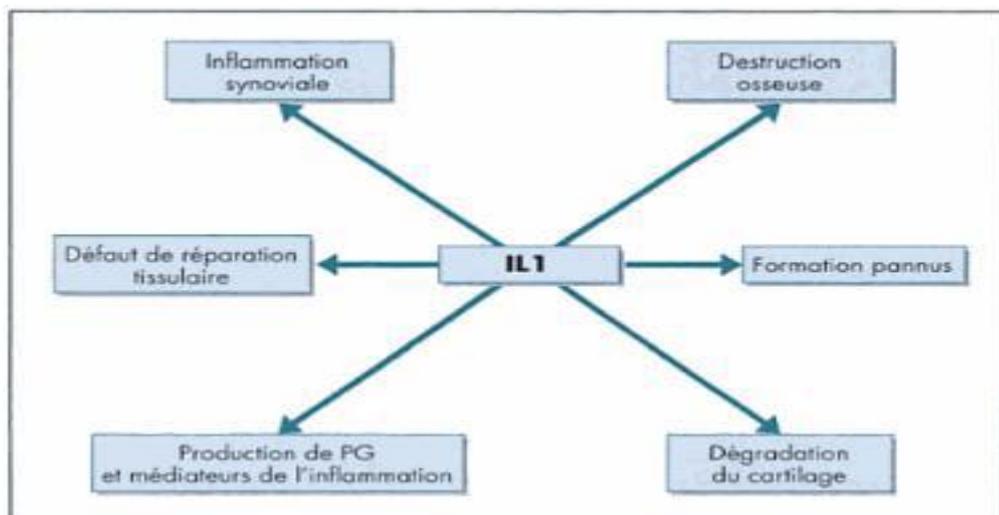


Figure n°06 : Rôles de l'IL1 dans les mécanismes pathologiques de la PR (SANY 2003)

b- Activation du LB : se fait par l'intermédiaire du système BLYS et BAFF

A leurs tourmes vont :

- majorer la sécrétion de cytokines.
- se différencier en plasmocytes avec production d'Ig : facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-CCP intervenant aussi dans les lésions de vascularites par l'intermédiaire de dépôts de complexes immuns FR-IgG.

Ainsi il joue le rôle d'une CPA toute en présentant des peptides anti géniques aux LT.

c -Activation des macrophages et fibroblastes : Servent à maintenir l'inflammation et assurent le recrutement cellulaire par chimiotactisme.

2. Phase de recrutement cellulaire :

Cette étape fait intervenir l'immunité acquise et se caractérise par 3 processus fondamentaux :

- La migration cellulaire du sang vers l'articulation.
- L'infiltrat des cellules de la synoviale.
- Le trouble de la régulation des cytokines.

La synoviale dans la PR se trouve inonder de cellules inflammatoires (LT, LB, monocytes, polynucléaires neutrophiles).

Ce recrutement est favorisé par l'angiogenèse grâce aux cellules d'adhésion et au facteur VEGF qui va faciliter la migration cellulaire⁽⁴⁵⁾.

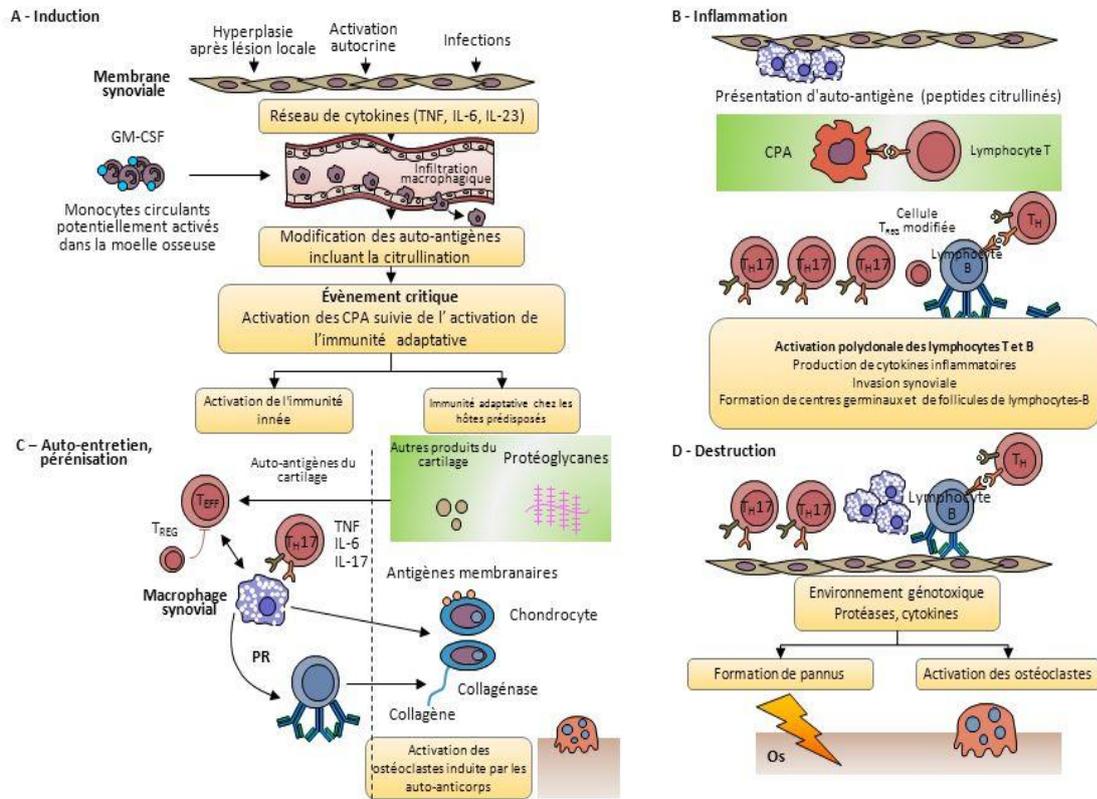
3. Phase de prolifération synoviale (pannus) et lésions ostéo-cartilagineuses :

L'adhésion des synoviocytes A (macrophage et cellules dendrétiques), B (fibroblastes) et des ostéoclastes sur le cartilage va former le pannus synovial qui sera responsable d'une prolifération importante par anomalie de l'apoptose. Ces cellules produisent des prostaglandines, des protéases et des cytokines pro-inflammatoires, celles-ci vont entraîner une destruction du cartilage avec une érosion de l'articulation.

Actuellement on discute l'implication du système RANK/RANK ligand dans la stimulation des ostéoclastes et qui explique mieux l'ostéolyse, la résorption osseuse et par la suite l'érosion osseuse.

Les chondrocytes constituent le cartilage et assurent son renouvellement. Sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires, le cartilage va être dégradé, responsable par la suite d'un pincement de l'interligne articulaire^(46,47).

Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde



5 **PaiRSpeCtives**

Burmester GR et al, *Nature Reviews Rheumatology* 10, 77-88 (2014) *Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis*

Figure n°7 : Différentes phases de la PR

VI. Facteurs de risque :

La PR est une maladie idiopathique dont la cause reste mal connue, mais les études parlent d'une association de plusieurs facteurs susceptibles d'engendrer un dérèglement dans le fonctionnement de système immunitaire : des facteurs hormonaux, environnementaux, psychologique, génétique, infectieux

1. Facteurs endogènes :

1.1. Facteur génétique :

Pour mieux comprendre le rôle des gènes dans la survenue de PR de nombreuses recherches ont été réalisés sur des jumeaux atteints ce qui a révélé des taux de concordance compris entre 15-30% chez les monozygotes contre 5% chez les dizygotes, ainsi le risque de développer la maladie est d'environ 2% pour le fils d'un patient atteint et 6% pour la fille.

Le marqueur génétique le plus incriminé pour le moment est Ag HLA DR1 et DR4 et plus particulièrement les sous-types alléliques de DR4 : DRB01 et 04 situé sur le chromosome 6

-20% des patients atteints possèdent deux allèles de susceptibilité

-60% ont un seul allèle de susceptibilité

- Et 20% ne possèdent aucun allèle de HLA-DR

Dorénavant plus de 30 facteurs sont mis en cause^(23,36).

1.2. Facteurs hormonaux :

Du fait de la rémission obtenue pendant le deuxième trimestre de la grossesse, la phase de poussée survenue après l'accouchement, pendant l'allaitement et au cours de la ménopause, ainsi l'effet de la pilule dans la baisse de la sévérité de la PR, le rôle des hormones semble très important dans le déclenchement de la maladie.

Il a été prouvé aussi que le stress favorise la progression de l'inflammation par le trouble engendré dans le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien notamment une diminution de taux de cortisol sécrété⁽⁴¹⁾.

2. Facteurs exogènes :

2.1. Facteur infectieux :

De nouveaux arguments de la biologie moléculaire incriminent plusieurs agents infectieux dans la survenue de la PR surtout ceux qui induisent la citrullination de protéines et par conséquence une augmentation du taux des anticorps anti protéines anticitrullinées.

On note une nette corrélation entre La présence d'ACPA et les parodontites :

-les parodontites sont 2 fois plus présentes dans les PR.

-la perte des dents sur parodontite a été associée avec un doublement du risque de PR à dix ans.

-la réponse aux antis TNF est plus meilleure chez les patients ayant une bonne hygiène bucco-dentaire.

Ceci peut être expliqué par la capacité de la bactérie *Porphyromonas gingivalis* à citrulliner les protéines du parodonte grâce à l'enzyme peptidyl arginine désaminase PAD.

En revanche les études sont peu concluantes pour le virus d'Epstein-Barr (EBV), ils ont mis en évidence l'augmentation des taux d'anticorps anti-EBV chez les personnes malades par rapport aux sujets sains. L'EBV est activateur poly-clonal des LB et partage également des

similitudes de structures entre sa glycoprotéine virale (GP110) et l'épitope des molécules HLADR4 qui peut induire des phénomènes immunologiques favorisant la survenue d'une PR^(40,37).

2.2. Le rôle du tabagisme :

La consommation de tabac augmente le risque de développer la maladie en particuliers chez les personnes génétiquement prédisposées, on estime qu'un cas de PR sur 6 pourrait être directement dû à la cigarette. Le mécanisme pathogénique se résume dans la citrullination des protéines pulmonaires.

Le tabagisme est le facteur le mieux étudié cependant d'autres polluants inhalés semblent également incriminés^(23, 38, 39,43).

2.3. Facteurs alimentaires:

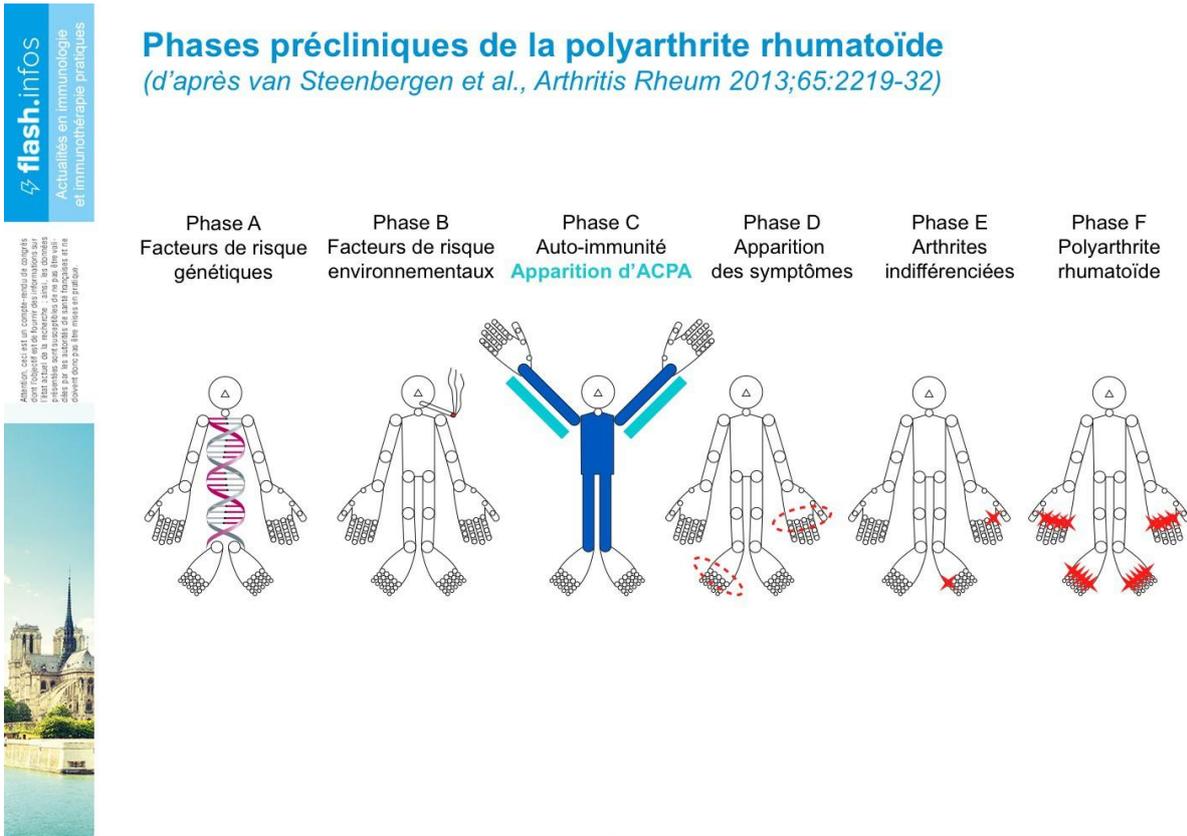
Un régime alimentaire riche en protéines peut être un facteur déclenchant selon des nouvelles recherches dont ils parlent de diminution de nombres des cas chez les personnes qui suivent un régime méditerranéen riche en légumes, fruits, et pauvres en viandes rouges, la restriction protéinique est recommandée chez les patients atteints dans un but de diminuer le nombre des poussées, leurs sévérité et ainsi les complications cardiovasculaires⁽²²⁾.

2.4. Facteurs psychologiques :

Basés sur la coïncidence entre l'apparition de la maladie et l'existence d'un choc psycho-affectif récent (dépression, deuil)⁽²¹⁾.

3. Facteurs immunologiques :

La PR est une maladie auto-immune qui se manifeste par un dérèglement du système immunitaire et l'apparition d'auto Ac plusieurs années avant les premiers signes cliniques. Ces auto Ac (anti-CCP) sont dirigés contre des anti-antigènes citrullinés. Ils sont un facteur essentiel de pathogénie de la maladie. Les LT régulateurs qui contrôlent habituellement la réponse immunitaire présentent une activité insuffisante et de nombreuses populations lymphocytaires se comportent de façon anormale.



La Lettre du Rhumatologue

RIIP 2018 - D'après Xavier Mariette, Comment je diagnostique ? Comment je traite en 2018 ?

Figure n°8 : Facteurs de risque de la PR

VII. Démarche diagnostic :

Le diagnostic de la PR doit être aussi précoce que possible car c'est au début de la maladie que les traitements sont efficaces ainsi qu'il n'existe pas de déformation ni de lésions radiologiques. A cette phase il faut savoir confirmer l'existence d'une synovite ou d'une arthrite.

A l'interrogatoire, il faut chercher des ATCD familiaux de PR ou de maladie auto-immune, un syndrome sec oculobuccal, un traumatisme psychoaffectif, une grossesse récente (début fréquent 3 mois après grossesse), Signe évocateur d'autres oligoarthrites subaiguës.

1. Polyarthrite rhumatoïde débutante :

1.1. PR bilatérale, symétrique et « nue » :

La polyarthrite rhumatoïde est une polyarthrite bilatérale, le plus souvent symétrique et « nue » (cela signifie qu'il n'existe aucun signe extra-articulaire ou axial associé) dans 70 % des cas. Elle touche les poignets et une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes (deuxième et troisième le plus souvent) ou interphalangiennes proximales. On note habituellement un respect des articulations interphalangiennes distales.

-Ces atteintes articulaires sont fixes et symétriques.

- Les douleurs sont de rythme inflammatoire : réveil nocturne et dérouillage matinal supérieur à 30 minutes.

- Le signe clinique à la palpation est la synovite : gonflement articulaire rénitent parfois tendu.

-Au doigt, on note un aspect caractéristique de « fuseau » ; au poignet une tuméfaction avec parfois, ce qui est évocateur, une ténosynovite cubitale. À la phase de début, on observe fréquemment des métatarsalgies bilatérales apparaissant dès le premier pas le matin.

L'examen clinique peut montrer une douleur à la compression latérale des métatarsophalangiennes ou des métacarpophalangiennes (squeeze test des Anglo-Saxons) qui est assez évocatrice du diagnostic de PR débutante.

Il est recommandé de confier le patient à un rhumatologue s'il y a présence d'au moins un des signes suivants : au moins trois articulations gonflées ; une douleur à la compression latérale des métatarsophalangiennes ou des métacarpophalangiennes ; une raideur matinale de plus de 30 minutes⁽⁷⁾.

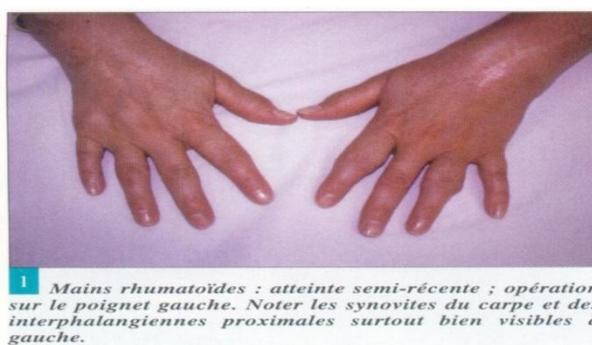


Figure n°9 : Synovite du carpe et des IPP surtout bien visible à gauche.

1.2. PR aigue fébrile :

Dans 10 à 15 % des cas, il s'agit d'une polyarthrite aiguë fébrile avec altération de l'état général et fièvre supérieure à 38,5 °C. Il faudra éliminer une polyarthrite infectieuse⁽⁷⁾.

1.3. Autres manifestations :

– Rarement (10 % des cas), d'autres manifestations peuvent être révélatrices :

- atteinte rhizomélisque (atteinte prédominante de la ceinture scapulaire et du bassin) : plus fréquente après 65 ans ; l'absence du facteur rhumatoïde est une tendance moins marquée à l'érosion et à la destruction articulaire. Son début est volontiers aigu et l'altération de l'état général y est très marquée. On observe parfois un amaigrissement important qui domine le tableau clinique. L'atteinte rhizomélisque pose un problème de diagnostic avec la pseudopolyarthrite rhizomélisque.

- monoarthrite du poignet ou du genou ou ténosynovite isolée ;
- rhumatisme intermittent avec poussée monoarticulaire, très inflammatoire, d'évolution spontanément régressive en 24 à 48 heures sans séquelle ;

– La polyarthrite rhumatoïde débutante s'associe à un syndrome inflammatoire dans 90 % des cas⁽⁷⁾.

2. Phase d'état : phase déformante :

2.1. Clinique :

2.1.1. Atteintes articulaires :

* Déformations caractéristiques mais inconstantes (70%)

*Polyarthrite inflammatoire permanente avec déformations secondaires aux destructions ligamentaires et cartilagineuses par le pannus synovial évoluant par poussée

*Articulations respectés par la PR :

IPD

Articulation sacroiliaque

Rachis dorsolombaire

*Localisations articulaires principales et déformations : bilatérales et symétriques

- **MAINS : 90 %**

-Déviation « en coup de vent cubital » des doigts : la déformation la plus typique

-Pouce en « Z » : Hyperextension de l'IP et flexion MCP

-Déformation au niveau des IPP

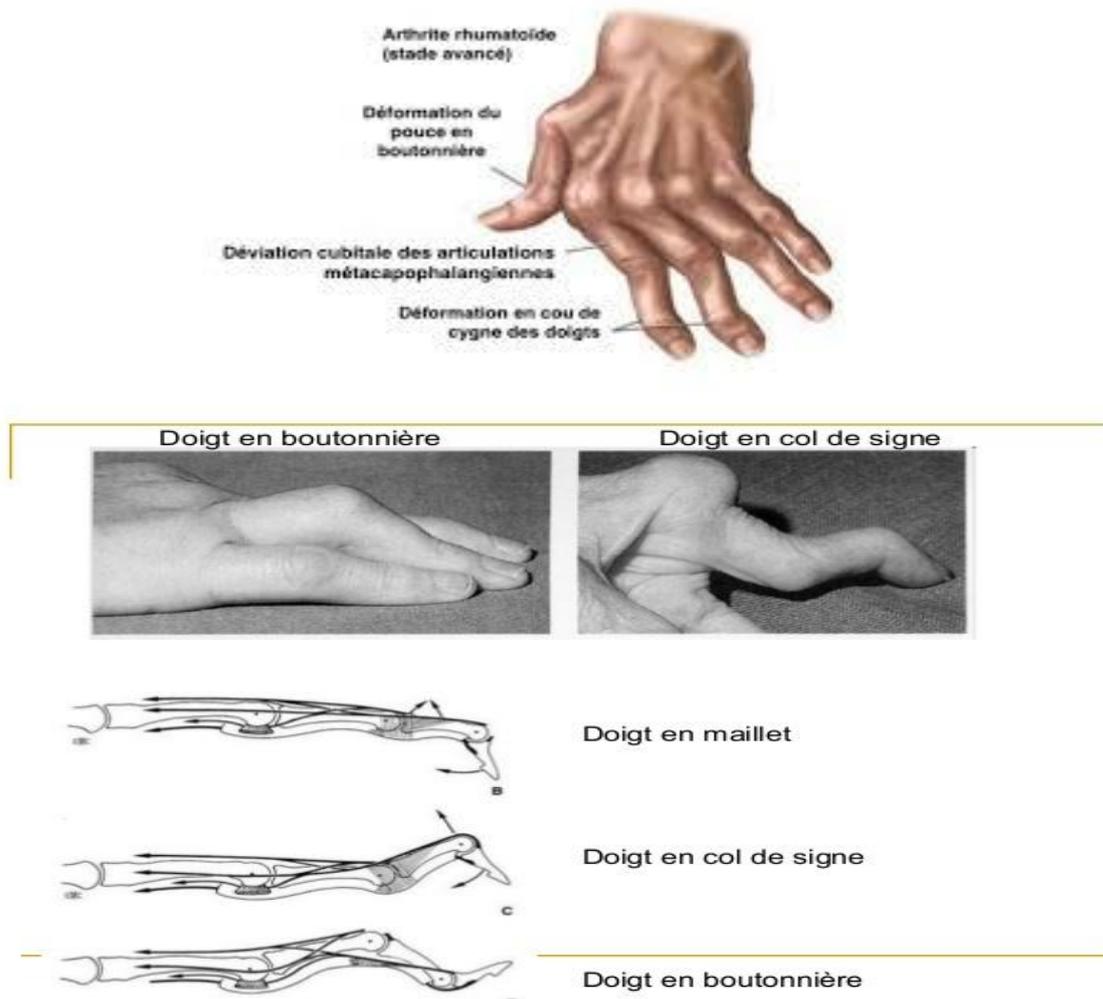


Figure n°10 : Déformation caractéristique au niveau de la main

▪ **POIGNETS : 90 %**

*Radiocubitale inférieure : luxation dorsale de la styloïde ulnaire en « touche de piano » : risque rupture tendons extenseurs

*Radiocarpienne : luxation palmaire du poignet ,aggravation du coup de vent.

*Poignet en « dos de chameau » : 1^{ère} tuméfaction (synovite poignet + ténosynovite des extenseurs), 2^{ème} tuméfaction (synovite des MCP), creux (amyotrophie des interosseux)^(61,62,63)

▪ **PIEDS : 90% très invalidante**

- Avant-pied plat triangulaire : rétraction des orteils en marteau par subluxation supérieure des MTP, hallux valgus et coup de vent péronier des orteils, affaissement de la voûte plantaire, modification des appuis : durillon d'appui très douloureux au niveau de la tête des 2^{ème} , 3^{ème} , 4^{ème} métatarses.



Figure n°11 : déformation type hallux valgus

- Douleur du médiopied : arthrite talonaviculaire, sous astragaliennne
- **GENOU : 60 %** : Synovite chronique avec arthrite prédominant en externe : risque de valgus et de flectum. Kyste synovial poplité de Baker pouvant s'étendre très à distance dans le mollet et qui peut se rompre : pseudophlébite.
- **EPAULE : 60 %** : Lésion cartilagineuse et de la coiffe des rotateurs, risque d'ankylose à prévenir
- **RACHIS CERVICAL : 60%** : caractérisée par une atteinte érosive de la charnière cervico-occipitale avec arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (diastasis C1 ,C2) avec risque de luxation atloïdo-axoïdienne par destruction du ligament transverse (lésion très instable) : Risque de tétraplégie par compression médullaire cervicale haute .

Toute manifestation douloureuse cervicale chez un patient souffrant de PR doit faire redouter cette atteinte et faire pratiquer une Rx du rachis cervical de face , bouche ouverte et de profil avec clichés dynamiques ou au mieux actuellement IRM pour rechercher une compression médullaire^(61,62) .

- **COUDE** (flectum, valgus),
- **HANCHE** (coxite rhumatoïde dans 15 % des cas d'évolution sournoise avec destruction de la tête fémorale et protrusion acétabulaire)...

2.1.2. Signes extra articulaires :

- Volontiers au cours de PR anciennes sévères très séropositives nodulaires
- Signes généraux** : fièvre 38-38°5, asthénie, amaigrissement et anorexie lors des poussées
- Nodules rhumatoïdes** :

- Sous cutanées : nodosités fermes et indolores siégeant principalement dans la région des crêtes cubitales ou sur la face dorsale des doigts, pied et tendons d'Achille



Figure n°12 : Nodules rhumatoïdes

- Viscéraux : Poumon, œil, valves cardiaques, cordes vocales

-Signes hématologiques :

- Anémie et thrombocytose inflammatoire
- Splénomégalie
- Syndrome de Felty : Leuconéutropénie+ adénosplénomégalie + PR

-Signes pleuropulmonaires :

- pleurésie bénigne, fibrose interstitielle diffuse (rare et grave), nodules rhumatoïdes pulmonaires rarement compressifs
- Syndrome de Caplan-Colinet : c'est l'association de la PR avec silicose

-Signes cardiaques : mauvais pronostic

- Péricardite aigue, « endocardites rhumatoïdes » sur nodules, Trouble conducteur sur nodules

-Signes neurologiques :

- Syndrome du canal carpien, compression médullaire cervicale haute

-Signes ophtalmologiques :

- Episclérite fréquente souvent bilatérale : Œil rouge douloureux avec acuité visuelle normale parfois sclérite associée .
- Syndrome de Goujerot-Sjögren secondaire (15%) : Souvent associé, Kératoconjonctivite sèche avec xerostomie, risque d'ulcère cornéen .

-Amylose secondaire type AA :

Atteinte rénale plus rare et tardive

-Vascularite rhumatoïde :

- Atteinte fréquente mais symptomatologique que dans 1 % des cas
- Lésion artériolaire et veineuse par dépôts de CIC avec très souvent cryoglobulinémie associés
- Vascularite cutanée : microinfarctus périunguéraux caractéristiques (aux doigts), Possibles ulcérations cutanées à l'emporte pièce très douloureuses au niveau malléoles externe
- Vascularite viscérales : IDM, colite ischémique, AVC...
- Pronostic grave, amélioré par ttt immunosupresseur ENDOXAN®

2.2. Explorations :

2.2.1. Explorations biologiques :

Parallèlement à un tableau clinique suggérant une PR, des examens biologiques sont systématiquement effectués. Les résultats obtenus pourront ainsi influencer la prise de décision sur le diagnostic. Les tests biologiques demandés sont un bilan sanguin, des analyses immunologiques ainsi qu'un examen du liquide synovial. Précisons cependant, que les modifications biologiques ne sont pas constantes, surtout au début de la maladie, et que certains malades peuvent présenter un bilan biologique tout à fait normal, tout au long de leur PR.

2.2.1.1 Bilan sanguin :

L'HAS recommande que le bilan sanguin comprenne (HAS 2007) :

- La recherche de la présence d'un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation (VS), ou le dosage de la protéine C réactive (CRP)),
- L'examen de la numération de la formule sanguine (NFS),
- La recherche d'une élévation des enzymes hépatiques.

Dans la majorité des cas, les résultats de ce bilan statueront sur la présence d'un syndrome inflammatoire : la VS sera augmentée et supérieure à 20mm à la 1ère heure, et la CRP dépassera les 10 mg/L. D'un point de vue NFS, le bilan peut révéler une thrombocytose inflammatoire, une leucocytose voire une leucogranulopénie. Précisons néanmoins que l'existence d'une inflammation ou bien de variations de la NFS ne sont pas spécifiques de la pathologie. Enfin, l'évaluation des transaminases hépatiques permettra d'éloigner tout risque d'atteinte hépatique.

D'autres examens (hémoculture, sérologie,..) pourront être demandés simultanément, afin d'écartier toute suspicion d'une autre pathologie.

2.2.1.2. Analyses immunologiques :

Dans la phase initiale de la PR, les auto-anticorps habituellement recherchés, ne sont détectables qu'à partir du sixième mois voire après un an d'évolution de la pathologie. Le diagnostic *via* un marqueur immunologique nécessite que ce dernier soit très spécifique et très sensible.

En ce qui concerne le diagnostic de la PR, les anticorps essentiellement recherchés sont listés ci-dessous et présentés avec leurs spécificités et sensibilités respectives (Tableau I) :

TABLEAU I: les principaux anticorps recherchés avec leur spécificité et leur sensibilité (sany 2003)

Anticorps	Fréquence dans la population générale	Sensibilité	Spécificité	Valeur pronostique	Valeur évolutive
FR IgM	5 à 10 %	70-85 %	65-85 %	Oui	Non
FR IgA	5 à 10 %	60-80 %	60-80 %	Oui	Non
Anticorps antifilagrine	1 %	36-55 %	90-99 %	Oui	Non
Antipérimucléaires	3 %	40-90 %	73-90 %	Oui	Non

Il est recommandé selon l'HAS, de rechercher les facteurs rhumatoïdes (FR), les anticorps antinucléaires et les anti-protéines citrullinées (anticorps antifilagrine).

2.2.1.2.1 Les facteurs rhumatoïdes (FR) :

Les facteurs rhumatoïdes, généralement des immunoglobulines M et A, se fixent aux immunoglobulines G.

Synthétisés au niveau de la synovie par les plasmocytes, ils sont impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire et l'élimination des complexes immuns. En ce qui concerne la PR, les FR jouent un rôle important dans la sécrétion des cytokines pro inflammatoires.

Ils sont également impliqués dans le développement de certaines atteintes extra articulaires et plus précisément dans les vascularites rhumatoïdes.

La recherche de ces facteurs est effectuée par technique d'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou néphélométrie laser. Ces facteurs sont retrouvés seulement dans 70 à 80 % des PR.

Les patients présentant des FR auront une polyarthrite rhumatoïde dite «séropositive», dans le cas contraire la PR est dite « séronégative ».

Précisons que la spécificité des facteurs rhumatoïdes n'est pas étroite, ils sont retrouvés dans de nombreuses autres maladies. Leur présence ne confirme pas forcément le diagnostic d'une PR, sachant qu'ils peuvent être retrouvés chez des patients sains. Leur taux varie peu durant le développement de la maladie.

Cependant, un taux élevé détecté au stade précoce de la maladie est de mauvais pronostic.

Dans la pratique, la recherche de ces facteurs se fait aussi bien sur leur forme immunoglobulines M que A. En effet, leur détection conjointe permettrait d'obtenir une valeur prédictive positive de 94 % contre 80 % si le test est réalisé séparément pour chacun des isotypes.

2.2.1.2.2 Les anticorps anti-peptide cyclique citrulline (anti-ccp) :

Les anticorps anti-peptide cyclique citrulliné appartiennent à la famille des anticorps antifilagrine. Il y a quelques années, des chercheurs ont mis en évidence que les résidus citrullinés ciblés par ces anticorps étaient issus de la fibrine. Ces anti-CCP s'attaqueraient donc à la fibrine présente au niveau de la synoviale rhumatoïde. Ils sont détectés par la technique ELISA.

En plus d'une importante spécificité (supérieure à 90 %), ils ont l'intérêt d'être souvent exprimés avant les facteurs rhumatoïdes et quelquefois avant les symptômes⁽⁵⁰⁾.

Leur faiblesse réside dans leur moindre sensibilité qui est inférieure à 55 %, se traduisant par le fait qu'un patient sur deux n'exprimera pas cet anticorps. Ces anticorps anti- CCP ont aussi un intérêt dans la prédiction de la progression radiographique de la maladie⁽⁴⁹⁾.

2.2.1.2.3 Les anticorps antinucléaires (ACAN) :

Ces anticorps sont recherchés systématiquement dans les polyarthrites débutantes.

Bien qu'étant présents en faible quantité, le test se révèle être positif dans 30 % des cas de PR. Les cas ciblés par ce test sont généralement des PR séropositives associées à des atteintes extra-articulaires.

Leur recherche a pour but d'effectuer un diagnostic différentiel destiné à éliminer les lupus, pathologies dans lesquelles on les retrouve en quantité nettement supérieure à celles des PR.

2.2.1.2.4 Les autres anticorps :

D'autres anticorps peuvent intervenir dans le diagnostic ou le pronostic de la PR, ils ne sont cependant pas recherchés systématiquement :

- Les anticorps anti-péri nucléaires semblables aux anti-CPP pour leur spécificité et sensibilité mais qui requièrent des techniques de recherche très complexes.
- Les anticorps anti-cytoplasme des granulocytes (ANCA) disposent d'une faible spécificité et sensibilité pour la PR, mais sont régulièrement associés à des atteintes extra-articulaires notamment les vascularites et les néphropathies.

2.2.1.3. Analyse du liquide synovial :

L'analyse du liquide synovial permet de donner du poids au diagnostic. Tout au long de la PR, la synovie est inflammatoire et présente des quantités importantes de polynucléaires neutrophiles. Dans les arthrites d'origine virale, le liquide sera plus riche en lymphocytes. Cet examen est réalisé dans les cas de monoarthrite, permettant de réaliser un diagnostic différentiel avec une plausible infection.

2.2.1.3.1. Typage génétique :

L'analyse génétique de la synovie vise à identifier les allèles de susceptibilité HLADRB1- 01 et HLA-DRB1-04. Cette recherche est très onéreuse et n'est utilisée que dans un intérêt de pronostic sachant que ces allèles sont associés aux formes les plus graves de PR. De plus, leur importance dans le diagnostic est très restreinte au regard de la fréquence de ces gènes dans la population générale.

2.2.2. Examens radiologiques :

Les signes caractéristiques de la PR apparaissent souvent après 6 mois à 1an d'évolution. La radiographie normale ne permet donc pas d'écarter le diagnostic, surtout au stade précoce. Il faut donc systématiquement et régulièrement pratiquer des radiographies des mains et poignets, des radiographies des pieds de face et trois quarts, complétées si nécessaire de la radiographie des articulations douloureuses.

Les signes élémentaires caractéristiques sont manifestées successivement par:

- Déminéralisation épiphysaire et articulaire avec épaissement des parties molles

- Pincement global de l'interligne articulaire
- Irrégularité des contours osseux (encoches, géodes, érosions)
- Disparition de l'interligne articulaire

Lésions osseuses radiologiques évocatrices du diagnostic :

- MAINS : érosion et géodes des MCP et IPP prédominant au niveau 2° et 3° rayon ; luxation MCP
- POIGNETS : Disjonction radiocubitale inf, luxation dorsale tête ulnaire, carpite fusionnante, disjonction scapho-lunaire caractéristique
- PIEDS : érosion de l'extrémité ant du V° métatarsien
- EPAULE : Erosion de la tête humerale au niveau du tubercula majeur avec ascension de celle-ci => Aspect en « clé anglaise »
- CERVICAL : subluxation C1-C2



Figure n°13 : Lésions radiologiques au cours de la PR

2.2.2.1. Échographie-Doppler articulaire :

L'échographie-Doppler articulaire est une méthode d'imagerie très intéressante en pratique quotidienne car elle permet :

- De détecter des lésions inflammatoires comme des épanchements intra-articulaires, des synovites, des ténosynovites, des bursites ;
- De détecter des lésions structurales (érosions) ;
- D'évaluer l'activité de la maladie.

La facilité d'accès de cet examen et son caractère non irradiant le rendent particulièrement intéressant et de plus en plus utilisé en rhumatologie dans trois situations :

- Pour confirmer la nature articulaire des douleurs d'un patient souffrant d'arthralgies/arthrites présumées ;
- Pour déterminer le caractère inflammatoire (DP positif) d'une atteinte articulaire ;
- Pour évaluer l'activité d'une atteinte articulaire d'une PR traitée afin de décider si le traitement doit être poursuivi ou non

2.2.2.2. IRM :

L'IRM permet de rechercher les mêmes lésions qu'à l'échographie en s'affranchissant du caractère opérateur-dépendant de l'échographie. L'IRM précoce pourrait avoir un intérêt pronostique car elle permet de visualiser un œdème osseux de la zone marginale.

Le protocole utilisé fait appel aux séquences pondérées T1 (pour détecter les érosions osseuses), STIR et T1 avec injection de gadolinium qui permet de détecter les synovites et les ténosynovites. Son coût et son accès limité en font un examen de troisième intention notamment en cas de suspicion de PR séronégative.

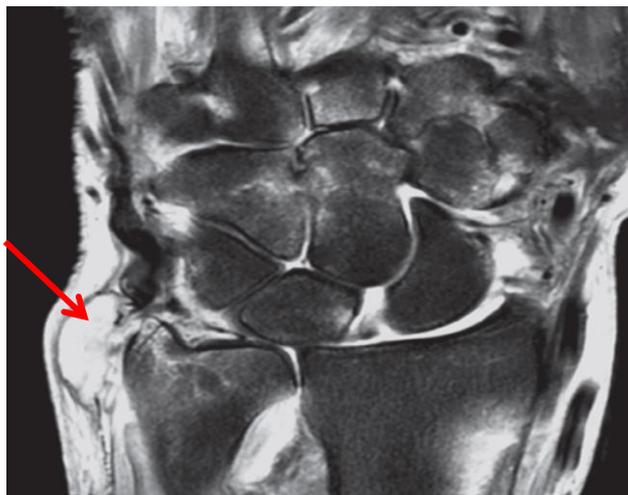


Figure n°14 : IRM du poignet. Coupe coronale en pondération T2 : bursite parastyloïdienne ulnaire

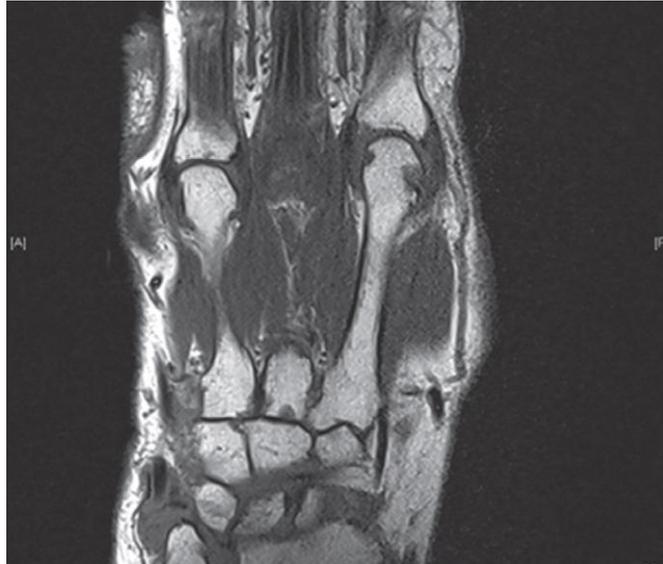


Figure n°15 : IRM du poignet.

Coupe coronale en pondération T1. Érosion des faces médiales et latérales de tête du deuxième métacarpien.

2.2.2.3. Scanner :

Le scanner est performant pour la détection des érosions osseuses mais ne doit pas être utilisé en routine car c'est un examen irradiant.

2.2.2.4. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse n'a pas d'intérêt dans la PR. Elle est réservée à des situations dans lesquelles on évoque une atteinte osseuse (fissure, tumeur) qui pourrait mimer une atteinte articulaire.

3. Diagnostic positif :

Il est souvent difficile de poser le diagnostic de la PR vue que les symptômes peuvent se manifester de façon progressive et graduelle et vue que les signes cliniques peuvent être autres que les signes articulaires. Par ailleurs, il n'existe pas de signe spécifique ou un examen unique qui permet de confirmer le diagnostic de la PR. En revanche, une combinaison de symptômes et de signes cliniques, ainsi que certains bilans biologiques et parfois des signes radiologiques, pourraient permettre d'établir un diagnostic^(7,16).

Pour cela des critères de classification standardisés au niveau international ont été élaborés pour établir un diagnostic et pour instaurer un traitement permettant de retarder ou d'éviter

des lésions à long terme. Ces critères de classification orientent fortement vers le diagnostic et incitent à débiter le traitement lorsqu'un certain nombre d'éléments sont réunis.

L'American college of rheumatology a proposé ces critères :

Critères de l'ACR (*American College of Rheumatology*) 1987

1. Raideur articulaire matinale
2. Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires
3. Arthrite des articulations des mains
4. Arthrite bilatérale et symétrique
5. Nodules rhumatoïdes
6. Sérologie rhumatoïde positive
7. Caractère érosif à la radiologie

Au moins 4 critères / 7

Les critères 1 à 4 présents depuis au moins 6 semaines⁽⁵⁾

Malheureusement, ces critères ne peuvent être considérés comme des critères de diagnostic en raison de leur manque de sensibilité dans la maladie débutante ce qui a diminué leur performance. Leur utilité réside dans la constitution de séries homogènes dans le cadre d'étude.

D'autres critères ont été élaborés en 2010 par un travail conjoint des chercheurs européens et américains : Critères diagnostic ACR-EULAR 2010.

Ces nouveaux critères de classification sont basés sur la confirmation de la présence de la synovite dans au moins 1 articulation, l'absence d'autres diagnostics qui explique mieux la synovite, et l'accomplissement d'un score égal ou supérieur de 6 (d'un total de 10). Le score implique 4 domaines : nombre et site d'articulations atteintes (scoré de 0-5), anomalies sérologiques (scoré de 0-3), réponse en phase aigüe élevée (scoré de 0-1) et la durée des symptômes (scoré de 0-1)⁽³⁾.

Devant une polyarthrite débutante avec des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie :

	Score
A. Atteinte articulaire (0-5)	
Une grosse articulation	0
De deux à dix grosses articulations	1
D'une à trois petites articulations (avec ou sans grosse articulation)	2
De quatre à dix petites articulations (avec ou sans grosse articulation)	3
Plus de dix articulations (au moins une petite articulation)	5
B. Sérologie (0-3)	
Absence de facteur rhumatoïde ET d'anticorps antiCCP	0
Facteur rhumatoïde + faible titre (1 – 3 × la normale) OU anticorps antiCCP + faible titre (1 – 3 × la normale)	2
Facteur rhumatoïde + haut titre (> 3 × normale) OU anticorps antiCCP + haut titre (> 3 × normale)	3
C. Durée des symptômes (0-1)	
Moins de six semaines	0
Six semaines et plus	1
D. Protéines de phase aiguë (0-1)	
Taux de protéine C réactive normal et vitesse de sédimentation normale	0
Taux de protéine C réactive anormal OU vitesse de sédimentation anormale	1
Score (A + B + C + D) [†]	
* Critères de l'American College of Rheumatology et de l'European League Against Rheumatism. † Un score de 6 et plus est nécessaire pour poser un diag- nostic de polyarthrite rhumatoïde.	

Figure °16 : Critères diagnostic de l'ACR et de l'EULAR 2010

Le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6 .

Cette nouvelle classification permet de redéfinir le model actuel de la polyarthrite rhumatoïde en se concentrant au mode de fonction de la phase de début de la maladie et/ou l'association et la persistance du caractère érosif. Cela sera mieux que des critères qui définissent un stade tardif de la maladie.

Critères diagnostic ACR-EULAR 2010 permettent de poser un diagnostic précoce et instaurer des thérapies efficaces pour éviter ou minimiser les séquelles et les invalidités de la polyarthrite rhumatoïde.

4. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel est une étape importante et se pose surtout au début de la maladie. Au stade avéré de l'affection, les signes radiologiques sont souvent évocateurs, en particulier par la présence d'érosions articulaire et par la topographie de l'atteinte. Par contre, aux stades

de début, que les manifestations soient monoarticulaires ou polyarticulaires, il est important (et parfois difficile) d'éliminer les autres rhumatismes inflammatoires.

Lorsque le diagnostic de polysynovite (gonflement articulaire) est certain, il faut alors savoir rechercher les signes des autres diagnostics potentiels (par l'interrogatoire et l'examen clinique essentiellement)⁽¹⁶⁾.

4.1. Maladies infectieuses :

– une étiologie bactérienne :

- endocardites : certaines endocardites sont associées à des signes articulaires et à la présence de facteur rhumatoïde.
- polyarthrite gonococcique : peut se discuter chez un sujet jeune devant une oligo-arthrite avec une ténosynovite ; une atteinte asymétrique, une fièvre élevée et des signes cutanés doivent faire rechercher le gonocoque.
- polyarthrite septique à pyogène (le plus souvent dans un contexte d'immunodépression) ; le diagnostic est souvent aisé devant une arthrite aiguë, chaude et rouge avec fièvre et frissons ; la ponction articulaire et les hémocultures isolent le germe. Le risque demeure de méconnaître un sepsis compliquant une PR préexistante.
- maladie de Lyme : due à une bactérie *Borrelia burgdorferi*, secondaire à une piqûre de tique, peut se révéler par des oligo-arthrites des grosses articulations avec des signes cutanés à type d'érythème chronique migrans.
- rhumatisme streptococcique ou post-streptococcique : responsable de rhumatisme articulaire aigu.

– une étiologie virale : parvovirus B19, rubéole, oreillons, rougeole, hépatite B ou C ou infection par Virus de Immunodéficience Humaine ;

– une étiologie parasitaire : rare^(69,70).

4.2 Étiologie microcristalline :

La goutte et surtout la chondrocalcinose (qui se caractérise par un liseré calcique sur les radiographies) peuvent se manifester par une polyarthrite fébrile. Elles se développent en particulier chez le sujet âgé et peuvent être associées à une réelle PR. Le diagnostic est

affirmé par la mise en évidence de la présence de microcristaux d'urate (goutte) ou de pyrophosphate (chondrocalcinose) dans une ponction de liquide synovial.

4.3. Rhumatismes paranéoplasiques :

souvent associée à un cancer du poumon, l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie est un rhumatisme inflammatoire touchant surtout les grosses articulations, associé à un hippocratisme digital et à une périostose radiologique, souvent associé à un cancer du poumon.

4.4. Autres rhumatismes :

4.4.1. Spondylarthrite ankylosante SPA :

Elle se manifeste par des lombalgies inflammatoires ou fessalgies. Elle est révélée par des arthrites réactionnelles, asymétriques avec une atteinte axiale et sacro-iliaque. Des talalgies sont souvent présentes. Sa prédominance est masculine. La majorité des patients sont porteurs de l'antigène HLA B27. Elle est associée à des manifestations extra-articulaires (urétrite, iritis, diarrhée, lésions muqueuses génitales ou buccales) réalisant une forme complète ou non de syndrome oculo-uréthro-synovial de Fiessinger-Leroy-Reiter. On retrouve fréquemment dans les antécédents du patient une infection à : Chlamydia, mycoplasme, Yersinia, Shigella, ou Salmonella.

4.4.2. Rhumatisme psoriasique :

Il fait partie des spondyloarthropathies. Le facteur rhumatoïde est négatif. Dans sa forme périphérique, il pose un problème difficile en absence de psoriasis cutané. L'atteinte asymétrique, l'atteinte des interphalangiennes distales et l'atteinte des trois articulations d'un même rayon (doigt ou orteil « en saucisse ») sont en faveur de ce diagnostic.

4.4.3. Maladies inflammatoires chroniques intestinales MICI :

Le rhumatisme de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique se manifeste par une oligo-arthrite subaiguë migratrice. Les signes digestifs précèdent généralement les signes articulaires et poussée articulaire s'accompagne le plus souvent la poussée digestive. Elles entrent dans le cadre de spondyloarthropathies séronégatives.

4.4.4. Pseudo polyarthrite rhizomélique :

La pseudo polyarthrite rhizomélique est souvent difficile à distinguer au début d'autant que l'on connaît des formes de début à expression rhizomélique de la PR chez les sujets âgés. Elle s'accompagne d'une importante altération de l'état général avec une fièvre, atteinte articulaire rhizomélique et myalgies invalidantes. Dans ce contexte, il faut rechercher les signes vasculaires associés à la maladie d'Horton. Seule l'évolution pourra trancher entre la PR et la pseudo polyarthrite rhizomélique.

4.5. Connectivites :

4.5.1. Lupus érythémateux :

Les manifestations articulaires se voient surtout dans le lupus érythémateux systémique LES. Les atteintes articulaires se révèlent parfois invalidantes. Elles peuvent prendre plusieurs formes : arthropathies non déformantes non érosives ou bien des arthropathies déformantes érosives. Il doit être évoqué devant une polyarthrite aiguë chez une femme jeune.

4.5.2. Syndrome de Sjögren primaire :

Le diagnostic est difficile car un syndrome de de Sjögren secondaire s'accompagne 30% des PR. L'atteinte articulaire constitue souvent le premier symptôme de syndrome de Sjögren. Il est associé à des manifestations systémiques parfois sévères, notamment neurologiques périphériques et centrales sans parler des conséquences souvent grave du syndrome sec.

4.5.3. Sclérodémie systémique :

Les atteintes articulaires sont extrêmement fréquentes aussi bien dans les formes limitées que diffuses. Elles peuvent prendre différentes formes dont la mise en évidence nécessite souvent des techniques d'imagerie sensibles comme l'échographie ou l'IRM. La sclérose cutanée, la dysphagie et les signes respiratoires orientent. Les AAN d'aspect nucléolaire, les anticorps anti-centromères et les anti-Sc170 permettent le diagnostic.

4.5.4. Myopathies inflammatoires idiopathiques MII :

Les MII constituent un groupe de pathologies caractérisées par une atteinte musculaire inflammatoire mais aussi par des manifestations systémiques, y compris articulaires, particulièrement fréquentes. Les atteintes articulaires précèdent d'ailleurs souvent les atteintes musculaires.

VIII. Evolution :

La polyarthrite est une maladie chronique qui évolue par poussées successives. A chaque poussée, et en absence d'un traitement efficace, les articulations sont enflammées et risquent de se détruire un peu plus.

On distingue trois types d'évolution naturelle de la maladie :

*vers la guérison (rarement).

*vers une stabilisation des lésions.

*vers une extension de l'atteinte articulaire avec apparition de lésion du cartilage, de l'os ou du tendon.

En règle générale, la maladie a tendance à s'aggraver et à toucher de plus en plus d'articulations. Certaines formes de polyarthrite sont très agressives (environ 20%) entraînent rapidement (en 2 ou 5 ans) des destructions articulaires responsables d'un handicap fonctionnel souvent majeur. C'est au cours de ses formes sévères que se développent souvent les manifestations extra-articulaire dont certaines ; comme la vascularite ou certaines localisations peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

A l'inverse, il existe des formes bénignes représentent 20 à 30% des cas. Elles ne retiennent pas pratiquement sur l'activité même au bout de plusieurs années. Elles peuvent s'étendre spontanément. C'est au cours de ces formes les radiographies peuvent rester normales ou montrer des lésions minimales même après plusieurs années.

Il existe aussi des formes intermédiaires qui sont les plus fréquentes 50 à 60% des cas. L'évolution se fait de façon progressive par poussées évolutives inflammatoires entrecoupées de rémission plus ou moins complète. Les poussées surviennent souvent à l'occasion d'un stress médical ou chirurgical. Les rémissions peuvent survenir spontanément (grossesse, ictère) ou sous traitement mais un risque de reprise évolutive est toujours possible. Chaque poussée est responsable d'une recrudescence des douleurs articulaires mais aussi des déformations avec installation lentement d'un handicap fonctionnel plus ou moins important ^(69, 72,73).

1. Facteurs de mauvais pronostic :

Certains facteurs sont de mauvais pronostic :

- nombre élevé d'arthrites (avec retentissement fonctionnel précoce) et de critères de l'ACR

- manifestations extra articulaires ; nodules rhumatoïdes, sclérite, signes de vascularite
- sexe masculin, sujet âgé (>60 ans) ou taré, statut socio-économique défavorisé
- syndrome inflammatoire biologique marqué d'emblé, VS accélérée, CRP élevée
- taux élevé de facteur rhumatoïde FR IgM et Ac anti CCP
- présence d'érosions précoces sur les radiographies
- présence d'allèle HLA-DRB1
- mauvaise réponse au traitement de fond

2. Séquelles :

Généralement, la PR finit par s'éteindre après 10 à 20 ans d'évolution.

- elle peut laisser des séquelles limitées conduisant à un retentissement fonctionnel modéré.
- elle peut dans la moitié des cas, être responsable d'une impotence fonctionnelle sévère, conséquence de la détérioration articulaire conduisant à l'invalidité et à la grabatisation.
- une amylose secondaire de type AA peut survenir après plusieurs années d'évolution.

3. Dix Points forts sur la rémission dans la PR :

- 1 - Une rémission est d'autant plus souvent observée que la PR est récente.
- 2 - Dans la PR débutante, une intervention thérapeutique précoce est susceptible de conduire à une réduction de la limitation fonctionnelle à long terme, mais aussi à une augmentation de la probabilité d'obtenir et de maintenir un état de rémission.
- 3 - Dans la PR débutante, une adaptation thérapeutique pour diminuer l'activité inflammatoire en utilisant les outils d'évaluation validés comme le DAS28, à l'occasion de visites régulières et rapprochées, augmente considérablement la chance de connaître une rémission et diminue les lésions structurales.
- 4 - Il est logique de ne parler de rémission qu'en l'absence de synovite clinique.
- 5 - Il est logique de s'assurer de l'absence de progression des lésions structurales, même en cas de rémission.
- 6 - Une rémission est rarement observée avec les traitements de fond classiques utilisés en monothérapie (7 à 25 %).

7 - Une rémission survient chez 10 à 65 % des patients sous association de traitements de fond classiques, d'autant plus souvent qu'un suivi rapproché est réalisé régulièrement pour adapter le traitement afin d'atteindre un bas niveau d'activité.

8 - Une rémission est obtenue dans 21 à 49 % des cas avec l'association du MTX et d'un anti-TNF.

9 - L'objectif thérapeutique est donc idéalement l'obtention d'une rémission et même d'une rémission prolongée. Plus souvent, il consiste en l'obtention d'un faible niveau d'activité inflammatoire proche de la rémission et d'un blocage des lésions structurales.

10 - Il est possible qu'un traitement intensif débuté au début de la PR puisse conduire à un taux de rémission élevé et parfois persistant malgré l'arrêt du traitement. Les avantages et les inconvénients de ce type de stratégie thérapeutique avec des anti-TNF continuent à être évalués dans plusieurs études en cours. Il faudra aussi mieux cibler quel patient atteint de PR débutante peut retirer un éventuel bénéfice de ce type de traitement intensif et transitoire, car c'est toujours le rapport entre les bénéfices à attendre et le risque des médicaments qui doit être discuté au cas par cas avec le patient ⁽¹⁸⁾.

IX. Prise en charge :

La polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge par une équipe multidisciplinaire qui peut faire intervenir, outre le médecin généraliste et le rhumatologue, le chirurgien orthopédiste, le psychologue, l'assistante sociale, l'ergothérapeute, le kinésithérapeute, le médecin de rééducation fonctionnelle. Cette prise en charge doit être précoce afin d'éviter les conséquences de la PR.

1. Buts :

Le traitement a pour buts :

- Contrôler l'activité de la maladie.
- Obtenir une rémission.
- prévenir la destruction articulaire.
- Restaurer la fonction articulaire.
- Offrir aux patients une meilleure qualité de vie privée, sociale et professionnelle.

2. Evaluation de la maladie :

Après la confirmation du diagnostic de la PR, et avant l'instauration de traitement, on doit poser deux questions importantes « comment vais-je juger de l'évolution de cette maladie et de l'efficacité de traitement ? » « Sur quels critères vais-je décider que le traitement doit être maintenu arrêté intensifié ou modifié ? ». Pour cela, des critères sont mesurés à chaque consultation permettant l'adaptation de la prise en charge thérapeutique.

2.1. Évaluation de l'activité :

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire. L'évaluation de l'activité de la maladie chez un patient atteint de la PR est particulièrement importante parce qu'elle nous renseigne sur les risques évolutifs à moyen et long termes et en particulier sur les risques de dégradation ostéocartilagineuse et d'handicap fonctionnel ultérieur. Cette évaluation est aussi un critère fondamental pour juger de l'efficacité de nouveaux traitements dans les études cliniques.

Plusieurs scores existent pour évaluer l'activité de la PR comme DAS28, CDAI, SDAI, CASI et les critères ACR. Le DAS28 est actuellement le plus souvent utilisé en pratique^(8,9,10,11).

2.1.1. DAS :

Le DAS est un indice composite développé par l'EULAR à partir du suivi prospectif durant 3 ans de 113 patients ayant une PR récente non encore traitée. Le DAS tel qu'il a été proposé est une équation complexe qui nécessite l'évaluation de la douleur sur 53 sites articulaires avec cotation de la douleur en 4 classes (indice de Ritchie) et la recherche des synovites sur 44 sites articulaires.

La formule du DAS a été ensuite simplifiée par le groupe Hollandais en utilisant un indice articulaire et un indice de synovite sur 28 sur 28 sites articulaires (DAS28).

Traditionnellement, il faut quantifier l'intensité de la douleur par 0 : pas de douleur, 1 : douleur à la pression ..., mais en pratique on se contente à répondre de façon binaire : douleur ou pas de douleur.

La quantification de nombre de synovites est binaire (présence ou absence de synovites). C'est relativement plus facile sauf au niveau des avants pieds ce qui a poussé le groupe Hollandais à restreindre d'ailleurs le compte aux 28 sites articulaires.

Il compte quatre variables :

Le nombre d'articulations douloureuses sur 28

Le nombre d'articulations tuméfiées sur 28

La vitesse de sédimentation (ou la CRP)

L'évaluation de l'état de santé général par le patient à l'aide d'une échelle visuelle de 100 mm

Le niveau de l'activité de la PR est ainsi défini comme :

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

PR active : $DAS\ 28 > 3,2$

PR modérément active : $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$

PR très active $> 5,1$

Ce scoring servira également à évaluer la réponse aux différents traitements. On estime la PR en rémission si le $DAS\ 28 \leq 2,6$. Donc, on peut baisser les posologies des traitements symptomatiques tout en gardant le traitement de fond.

L'une des limites de l'utilisation du DAS est la non prise en compte des articulations des chevilles et des avant pieds. L'autre écueil est que le DAS utilise la VS comme marqueur de l'inflammation. La VS peut être accélérée en dehors des poussées de la PR notamment dans les gammopathies ou dans le Sjögren souvent associés. D'où l'utilisation de plus en plus fréquente du DAS CRP.



Figure n°17 : Activité de la maladie selon le DAS 28

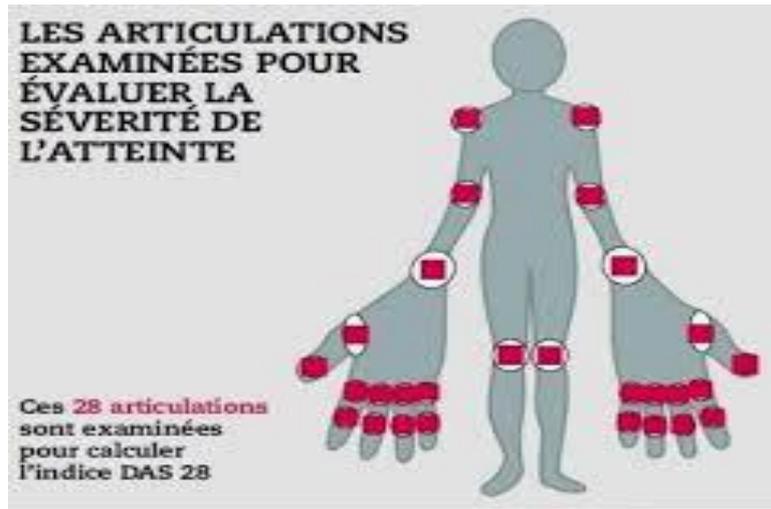


Figure n°18 : représentation schématique des 28 articulations évaluées par le DAS 28

2.1.2. Critères ACR :

Les critères ACR ont été proposés en 1993 par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales l'OMERACT (Outcome Measure in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial) pour évaluer la réponse thérapeutique et indirectement l'activité de la PR.

Pour les critères 20 on doit avoir :

- ≥ 20 % d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses et
- ≥ 20 % d'amélioration du nombre de synovites
- ≥ 20 % d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :
 - évaluation de la douleur par le patient (EVA).
 - appréciation globale par le patient (EVA).
 - appréciation globale par le praticien (EVA).
 - auto questionnaire évaluant le handicap fonctionnel.
 - marqueur biologique de l'inflammation.

Pour les critères ACR 50 et 70, il faut avoir respectivement 50% et 70% d'amélioration dans les différents items.

Ces critères ont été développés dans les essais cliniques pour comparer deux groupes de patients. Ils permettent une présentation graphique simple des résultats statistiques.

2.1.3. SDAI :

Le SDAI (Simple Disease Activity Index) a été récemment développé. C'est la somme algébrique de 5 paramètres : le nombre d'articulations douloureuses et de synovites (28 articulations sont testées), l'évaluation globale du patient et du thérapeute sur une échelle visuelle analogique et le dosage du CRP. Une PR est:

- très active lorsque le SDAI est > 40
- modérément active lorsque le SDAI est ≥ 20 et < 40
- peu active lorsque le SDAI est < 20
- en rémission lorsque le SDAI < 5 .

Le SDAI est corrélé au DAS 28 et peut être utilisé dans la pratique. L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait par l'amplitude de variation de SDAI. Lorsqu'il y a une diminution de 22 points, on considère la réponse est bonne. La réponse est modérée s'il y a une diminution comprise entre 10 et 22 et absente si la diminution est inférieure à 10 points.

Une autre version de SDAI a été proposée. C'est un outil entièrement clinique CDAI (Clinical Disease Activity Index) (sans les valeurs de la VS ou de la CRP). Il se calcule facilement sans machine. Il corrélait fortement avec le DAS 28, le HAQ et le score de progression radiologique.

2.1.4. RADAI :

Il existe une autre manière d'évaluer l'activité de la maladie, c'est l'utilisation d'un questionnaire d'auto-évaluation rempli par le patient : RADAI. C'est un test simple facile à appliquer, dont le calcul ne demande que quelques secondes. Il permet d'évaluer de façon standardisée l'atteinte articulaire, la douleur et la raideur matinale. Comme il est de caractère subjectif, les praticiens ont une certaine réticence à l'utiliser.

2.1.5. Caractéristiques des principaux critères de réponse clinique : (Tableau II)

Tableau II : Caractéristiques des principaux critères de réponse clinique

Qualités	ACR	DAS 28	SDAI	CDAI
validité	+	+	+	+
Application assais clinique	+	+	?	?
Application pratique	-	+	+	+
Mesure amélioration	+	+	+	+
Mesure niveau d'activité	-	+	+	+
Facilité calcul	-	+	+	+
Facilité interprétation	-	+	+	+

2.2. Évaluation fonctionnelle :

2.2.1. indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire) : annexe

La mesure de l'impotence fonctionnelle est fréquemment calculée par le HAQ. Il est rempli par le patient, il explore 8 items. Le score obtenu est compris entre 0 et 3.

Le HAQ est lent à réaliser, il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patients dans les essais cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier)⁽¹³⁾.

2.2.2.Échelle de mesure de l'impact de la PR : indice EMIR : Annexe 3

L'indice EMIR est une version adaptée et traduite de l'indice AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale). Il mesure l'activité physique, la dextérité, l'aspect social, la mobilité, les gestes de la vie courante, la douleur, l'anxiété et la dépression. Il comprend 72 questions pour évaluer la qualité de vie des quatre dernières semaines. Vue la complexité et la longueur du questionnaire (25 minutes), il a été réduit en 26 questions ce qui a permis à cet EMIR court d'être intégré dans la pratique courante.

2.3. Évaluation radiologique :

Dans la PR, les radiographies standards permettent d'apprécier de façon objective les dégâts structuraux. Leur répétition permet d'évaluer la progression de la maladie et d'apprécier l'effet des traitements de fond.

2.3.1. Score de Larsen :

Dans le score de Larsen, les érosions et le pincement articulaire sont confondus au sein d'une seule échelle de cotation de 0 à 5.

Aux mains, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales sont cotées ainsi que le poignet considéré comme une seule articulation (0-25).

Aux pieds, les articulations étudiées sont les quatre dernières métatarsophalangiennes et l'interphalangiennes proximale du gros orteil.

Grade 0 : Pas de lésions osseuses ou articulaires.

Grade 1 : Une ou plusieurs des lésions suivantes sont présentes : gonflement des tissus mous péri-articulaires, ostéopénie et discret pincement articulaire, les lésions sont discrètes.

Grade 2 : Présence de lésions certaines, érosion et pincement articulaire. Les érosions sont obligatoires sauf dans les articulations portantes.

Grade 3 : Destruction articulaire moyenne. Les érosions sont obligatoirement présentes pour pouvoir coter une articulation à 3.

Grade 4 : Destruction articulaire sévère. Des déformations osseuses sont présentes dans les articulations portantes.

Grade 5 : Destruction articulaire très sévère. Les surfaces articulaires ont disparu. D'importantes déformations osseuses peuvent être présentes dans les articulations portantes⁽¹⁾.

2.3.2. Score de Sharp :

Le score de Sharp évalue la présence d'érosions sur 17 sites articulaires et du pincement sur 18 sites aux mains.

Une note de 0 à 5 est donnée pour chacune des articulations en fonction de l'importance des érosions (score total d'érosion : 0–170). Une note de 0 à 4 est donnée pour le pincement articulaire (score total de pincement 0–144). Le score total est de 448.

Notez bien que les luxations et subluxations ne sont pas cotées et qui très importantes dans l'évaluation de la PR. La lecture des clichés qui doit être réalisée dans des conditions standardisées et parfaitement reproductibles demande environ 25 minutes pour un évaluateur rapide ce qui rend impossible utilisation du Sharp en pratique courante.

2.3.3. Score de Sharp modifié par Van Der Heijde :

Dans le score de Sharp modifié par Van Der Heijde la présence d'érosion est recherchée dans 16 sites articulaires aux mains et dans six sites articulaires aux pieds.

Un score d'érosion de 0 à 5 est donné aux mains de 0 à 10 aux pieds (score total d'érosion aux mains : 0–160 ; aux pieds 0–120).

Un pincement articulaire est recherché sur 15 sites aux mains six sites aux pieds avec une note de 0 à 4 en fonction du stade de pincement (score total de pincement aux mains 0–120 aux pieds 0–48).

À l'échelon individuel ce score permet d'apprécier les modifications radiographiques mais on lui reproche les mêmes limites que le score de Sharp.

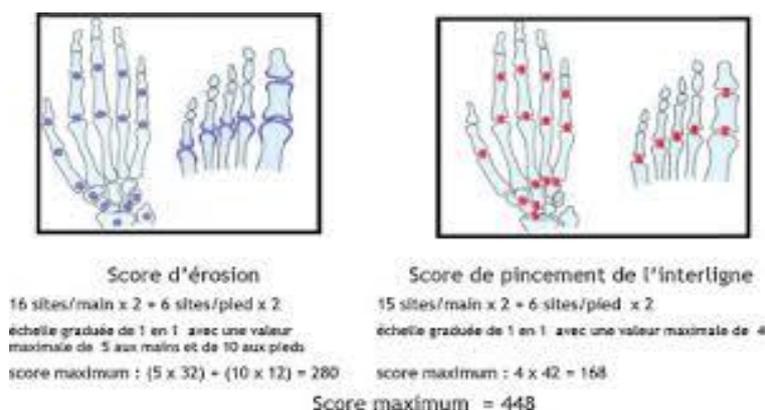


Figure n°19 : Score de Sharp modifié par Van Der Heijde

2.3.4. SENS (Simple Erosion Narrowing Score) :

Dans ce score on compte de manière binaire la présence du pincement ou d'une érosion. Il est plus simple rapide et reproductible que le Sharp. Ce score peut donner une idée sur une situation mais il n'est pas fait pour analyser une variation chez le même malade.

2.3.5. Appréciation globale :

Le meilleur des scores est l'appréciation globale de la progression des dégâts structuraux par une simple lecture comparative des clichés radiologiques sans avoir besoin à la quantifier.

2.3.6. IRM et échographie :

L'IRM peut permettre d'évaluer les lésions structurales mais elle est difficilement utilisable en pratique clinique courante compte tenu de son coût et de sa faible disponibilité.

L'écho-doppler ostéo-articulaire est actuellement en plein essor. Des études récentes montrent son intérêt pour détecter précocement les synovites et les érosions. Sa place dans l'évaluation de l'activité et la sévérité structurale reste à définir.

3. Moyens thérapeutique :

3.1. Traitements médicamenteux:

3.1.1. Traitement par voie générale :

3.1.1.1. Traitements symptomatiques :

3.1.1.1.1. Antalgiques :

Ils ont une place importante dans le traitement de la PR. L'antalgique le plus utilisé est le paracétamol à une dose de 3 à 4g par jour selon l'intensité de la douleur. Si l'intensité de la douleur est plus marquée on pourra recourir aux antalgiques du palier 2 comme le tramadol ou l'association de paracétamol à la codéine. Le recours aux antalgiques morphiniques est exceptionnel au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

3.1.1.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS :

Ils sont utilisés pour traiter la douleur articulaire et la raideur matinale. Ils sont généralement administrés par voie orale à une dose minimale efficace en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment digestifs (ulcère, perforation, hémorragie) et rénaux. Il est nécessaire de prescrire ces médicaments pendant une durée la plus brève possible tout en évaluant le rapport bénéfice/risque pour chaque patient, particulièrement chez le sujet âgé ayant des comorbidités.

3.1.1.1.3. Corticoïdes :

Les corticoïdes ont une action rapide et très efficace sur le processus inflammatoire. Ils sont indiqués lorsque les AINS sont insuffisants ou en cas de contre-indication digestive. On recourt habituellement à une dose initiale inférieure à 10mg par jour d'équivalent prédnisone en mono prise matinale, de l'ordre de 5 à 7mg. De fortes doses de cortisone, dénommées

bolus cortisoniques (variant de 500mg à 1g de méthylprédnisolone par jour, un à trois jours de suite), peuvent être utilisées en cas de poussées sévères, de façon symptomatique et transitoire (pour casser une poussée évolutive). Le traitement par les corticoïdes ne doit pas dépasser une durée de 6 mois^(14,17).

3.1.1.2 Traitements de fond :

3.1.1.2.1. Traitements de fond classiques DMARD (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) :

Ils constituent le pivot du traitement de toute PR. Ils ont, à des degrés divers, la capacité de freiner, voire stopper la progression de celle-ci, y compris la destruction ostéo-articulaire. Leur but essentiel est de réduire la fréquence, la durée, l'intensité des poussées et de réduire globalement l'activité du rhumatisme au mieux jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique. Dans la PR débutante, on sait désormais que le traitement de fond est plus efficace qu'il est instauré précocement, à savoir les trois premiers mois.

3.1.1.2.1.1. Méthotrèxate :

Il constitue le traitement de référence « Gold Standard » de la PR. C'est un analogue de l'acide folique.

3.1.1.2.1.1.1. Son mécanisme d'action :

Il agit par interruption d'adénosine et de voies inflammatoires de la cellule. Il inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Les mécanismes d'action sont multiples, le MTX diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des LT.

3.1.1.2.1.1.2. Sa pharmacocinétique :

Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7 OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales). Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. La

posologie recommandée est de 0,3mg/kg/semaine (Novatrex comprimé de 2,5mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate). L'action de méthotrexate prend habituellement 4 à 6 semaines à se manifester. Pour cela, on donne les corticoïdes jusqu'à ce que l'action de MTX commence (en plus de leur action anti-inflammatoire).

50 à 60% des patients répondent au MTX. L'arrêt de méthotrexate s'accompagne d'un rebond précoce 4 semaines plus tard.

3.1.1.2.1.1.3. Ses effets secondaires :

Les effets indésirables surviennent le plus souvent lors de la première année, et sont le plus souvent bénins :

- Effets digestifs : à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales. Ces effets peuvent être soulagés par l'adjonction d'acide folique à faible dose, (Speciafoldine® 5 mg) en évitant le jour de la prise.
- Effets hépatiques: leur incidence est faible. L'hépatite chronique ou la fibrose hépatique évoluant vers la cirrhose reste rare.
- Effets hématologiques (3 à 5 %) : à type de leucopénie ou thrombopénie modérée ou anémie macrocytaire rare. Devant ces manifestations, il faut diminuer les doses et/ou associer la spéciafoldine avec surveillance rapprochée. L'arrêt du traitement s'imposera si les troubles persistent.
- Effets respiratoires : ils constituent l'effet secondaire le plus sérieux du MTX. La pneumopathie interstitielle hypoxémiante grave et mortelle est observée dans 2,2 à 7,7 % des cas. Elle est imprévisible, indépendante de la dose, de la voie d'administration ou de la durée du traitement. Le tableau est fait de toux sèche, dyspnée et une fièvre d'apparition rapide. On note une élévation de la VS, une éosinophilie modérée et une désaturation sanguine. La radiographie thoracique objective un syndrome interstitiel bilatéral prédominant aux bases. Cette pneumopathie impose l'arrêt définitif du MTX, une corticothérapie massive sous forme de bolus IV et l'information du malade par le médecin car un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique rapide sont nécessaires.

Le MTX expose aux infections notamment virales à type de zona, ou à germes banales, germes spécifiques (tuberculose) et germes opportunistes (*pneumocystiscarinii*, *aspergillus*, *cryptococcus* ou *nocardia*, CMV)^(65,66,67).

- D'autres effets secondaires sont également observés lors du traitement par MTX à savoir une nodulose rhumatoïde, une alopécie, un rash cutané, une stomatite, des céphalées, des vertiges et un effet tératogène...

3.1.1.2.1.1.4. Bilan pré thérapeutique :

Le bilan nécessaire avant de démarrer le traitement par MTX comprend le dosage des transaminases, les sérologies des hépatites virales B, C et A, une numération et formule sanguine avec le taux des plaquettes, l'albuminémie et la créatinémie. Une radiographie pulmonaire est nécessaire. L'EFR et la mesure DLCO sont utiles comme élément de référence chez les sujets ayant des antécédents ou des symptômes respiratoires. Un taux de Béta-HCG est à demander chez la femme en âge de procréer. Un bilan biologique sera réalisé tous les mois au cours des trois premiers mois, puis toutes les 4 à 12 semaines. Il comprend une NFS avec le taux des plaquettes, les transaminases et la créatinémie.

3.1.1.2.1.1.5. Contre indications⁽⁶⁹⁾ :

- Grossesse, allaitement
- Insuffisance hépatocellulaire, cirrhose ou alcoolisme chronique
- Insuffisance rénale sévère
- Anémie, leucopénie, thrombopénie, pancytopenie sévère
- Ulcère gastroduodéal ou infection en évolution

3.1.1.2.1.2. Sulfasalazine :

3.1.1.2.1.2.1. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action est mal connu. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif par diminution des IgA sécrétoires. In vitro, elle inhibe l'activité Natural killer et pourrait avoir une action probable sur la synthèse des Ig et des radicaux libres, ainsi qu'une diminution de chimiotactisme des polynucléaires.

L'effet de la sulfasalazine apparaît à partir du 3^{ème} et 4^{ème} mois, mais l'effet clinique à 1 an paraît comparable à celui du MTX et le léflunomide, il y a fréquemment un échappement thérapeutique expliquant le taux de maintien thérapeutique faible < à 20 % à 5 ans.

3.1.1.2.1.2.2. Effets secondaires :

Les effets secondaires sont mineurs et réversibles à l'arrêt de traitement. Ils apparaissent le plus souvent pendant la première année et sont à l'origine de l'arrêt de traitement.

- Les effets digestifs observés sont de type de nausée, vomissement et de douleurs abdominales. Une cytolysé ou une cholestase modérée sont habituelles.
- Une intolérance cutanée peut être observée dans 5% des cas à type de prurit, éruption cutanée, ulcères buccaux et exceptionnellement le syndrome de Lyell.
- Les effets hématologiques observés sont : leucopénie dans 5%, agranulocytose dans 0,4% des cas, thrombocytopénie et hémolyse.
- Une pneumopathie grave à éosinophile ou d'une alvéolite fibrosante.
- Un lupus peut être induit au cours du traitement.
- Une oligospermie est fréquente (70% des cas) et régresse à l'arrêt de traitement^(66,67).

3.1.1.2.1.2.3. Posologie et surveillance :

La posologie recommandée est progressive : 1 comprimé de 500 mg par jour pendant la première semaine, 2 comprimés par jour la deuxième semaine, 3 comprimés par jour la troisième semaine et 4 comprimés par jour (2 g) la quatrième semaine. On peut atteindre jusqu'à 6 comprimés par jour. La posologie doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

La sulfasalazine peut potentialiser l'action des anticoagulants et les sulfamides hypoglycémisants.

La surveillance est clinique et biologique (NFS et plaquettes) tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'au 6^{ème} mois puis de manière espacée par la suite.

Un maintien pendant la grossesse est possible s'elle est utile.

3.1.1.2.1.2.4. Contre indications⁽⁶⁹⁾ :

- Allergies aux sulfamides ou salicylés, déficit en G6PD

3.1.1.2.1.3. Antipaludéens de synthèse (APS) :

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

- Le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg): La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg /kg/ j soit 2 comprimés (400 mg j/).

•Le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut également être proposé. La posologie est de 4 mg/kg/ j soit 2 à 3 comprimés^(67,68).

3.1.1.2.1.3.1. Effets secondaires⁽⁶⁹⁾ :

- Rétinopathie, irréversible ; dépôts cornéens, réversibles
- Eruption cutanée, troubles de la pigmentation, neuromyopathies, troubles digestifs, neutropénie

3.1.1.2.1.3.2. Contre indications :

- Allergies aux dérivés de chloroquine
- Rétinopathie

3.1.1.2.1.3.3. Surveillance :

Examen ophtalmologique annuel : acuité visuelle, vision des couleurs, électrooculogramme et électrorétinogramme.

3.1.1.2.1.3.4. Délai d'action :

Il est très long (3 à 4 mois) avec un effet plateau à 6 mois.

3.1.1.2.1.4. Léflunomide :

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques de la PR. Son efficacité et sa tolérance sont comparables à celles du méthotrexate. C'est une molécule immunomodulatrice originale.

3.1.1.2.1.4.1. Mécanisme d'action :

Cet agent agit en empêchant la biosynthèse de novo de pyrimidine par l'inhibition de la déshydrogénase de dihydroorotate d'enzymes. Le léflunomide ralentit la prolifération des LT activés, mais les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxicité et l'immunodépression induite par la molécule^(64,65).

3.1.1.2.1.4.2. Effets secondaires⁽⁶⁹⁾ :

- Hypertension artérielle
- Troubles digestifs, hépatotoxicité

- Troubles neurosensoriels
- Eczéma et sécheresse cutanée, chute des cheveux, allergie
- Cytopénie dose dépendante
- Risque d'infection, réactivation d'une tuberculose

3.1.1.2.1.4.3. Bilan pré thérapeutique :

- Contrôle de la pression artérielle
- Béta-HCG chez la femme en âge de procréer
- Hémogramme, bilan hépatique

3.1.1.2.1.4.4. Contre indications⁽⁶⁹⁾ :

- Immunodéficiences graves, allergies
- Anémie sévère, leucopénie, thrombopénie, pancytopénie
- Insuffisance rénale modérée à sévère ; insuffisance hépatique, hypoprotidémie, grossesse

3.1.1.2.1.4.5. Surveillance :

Il impose la surveillance de l'hémogramme, des transaminases et de l'albuminémie tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois.

3.1.1.2.1.5. Autres médicaments :

Les sels d'or et la ciclosporine ne sont plus utilisés, sauf cas particulier du fait de leur toxicité. La D-pénicillamine et l'azathioprine sont abandonnées du fait de l'absence d'activité démontrée sur le plan structural et de leur toxicité.

3.1.1.3. Biothérapies :

Les avancées dans le domaine de la physiopathologie essentiellement dans la connaissance de mécanismes immunologiques responsables de la pathologie ont permis de déterminer des nouvelles cibles thérapeutiques appelées la biothérapie.

Les biothérapies sont des traitements issus de la biotechnologie. Elles recouvrent les thérapies géniques, les thérapies cellulaires et l'immunothérapie.

Le ciblage de ces thérapies est dirigé vers les cytokines d'une part, et d'autre part vers les cellules responsables de l'inflammation. Ils sont capables de détruire ou d'inactiver les cytokines, de neutraliser une cellule immunitaire ou d'empêcher son action⁽⁴⁸⁾.

On peut les classer selon leurs cibles :

- Le TNF& : infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab et etanercept,
- L'IL-1 : anakinra,
- L'IL-6 : tocilizumab,
- La costimulation LT-LB : abatacept,
- Les LB : rituximab.

3.1.1.3.1. Anti IL6 (Tocilizumab ou Actemra) :

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre les récepteurs de l'IL-6. Il est indiqué dans les PR actives modérées à sévères, en cas d'échec ou intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD).

La posologie recommandée est de 8mg/kg toutes les 4 semaines par voie intraveineuse. En cas d'anomalie de l'hémogramme, cette posologie peut être diminuée à 4 mg/kg.

3.1.1.3.2. Anti-TNF& :

Réservé au PR active et érosive, les anti-TNF& diminuent l'infiltration cellulaire inflammatoire dans l'articulation, ils permettent ainsi une diminution de taux sérique de L'IL-6 et de protéine C réactive. Ils sont administrés par voie générale et leurs efficacités dépendent de leur capacité de neutraliser le TNF&.

3.1.1.3.2.1. Infliximab :

L'infliximab (INF) est un anticorps chimérique anti-TNF&, IgG 1 qui a une forte affinité pour le TNF, c'est la première biothérapie à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1999. Son efficacité et sa sécurité ont été démontrées seulement en association avec MTX. Elle a une demi-vie de 8 à 9.5 jours, administrée à la dose de 3 mg/kg à S0, S2, S4 puis toutes les 8 semaines. Elle est disponible aussi sous forme injectable de 100mg.

3.1.1.3.2.2. Adalimumab ou humira :

L'adalimumab ou Ac monoclonal totalement humanisé, commercialisé sous le nom de HUMIRA, présenté sous forme de seringues ou stylo injecteurs pré-remplis à raison de 40mg pour 0,8ml et destinés à l'injection sous cutanée.

Elle inhibe de façon spécifique le TNF en bloquant l'interaction entre TNF et ses récepteurs. Elle a une demi-vie de 14 jours, utilisée en injection sous cutanée (40mg toutes les 2 semaines) en association au MTX ou en monothérapie.

C'est le traitement de la PR modérément à sévèrement active lorsque la réponse au traitement de fond y compris MTX est inadéquate, et l'administration initiale sera obligatoirement faite en milieu hospitalier.

3.1.1.3.2.3. Certolizumab :

Certolizumab –pegol (CP) est une conjugaison entre un fragment d'immunoglobuline humanisé recombinant ciblant le TNF& et une molécule de polyéthylène glycol (PEG).

Il est prescrit en association avec MTX dans les cas de PR active ou en monothérapie chez les patients intolérants au MTX.

Sa posologie débute par une dose initiale à 400mg soit 2 injections le même jour. Ces injections seront répétées à la semaine 2 et à la semaine 4. Les doses d'entretien de 200mg se feront tous les 15 jours soit l'équivalent de la demi-vie du produit. Il doit être débuté au milieu hospitalier.

3.1.1.3.2.4. Etanercept :

Les deux récepteurs solubles de TNF&, p55 et p75 ont été utilisés en thérapie. L'etanercept (Enbrel) est une protéine de fusion entre un récepteur soluble à TNF& et un fragment court d'immunoglobuline G, sa demi-vie est de 70 heures, il est utilisé en injection sous cutanée à 25mg deux fois par semaine, en monothérapie ou en association avec MTX⁽²⁷⁾.

Tableau III : Posologie et modalité de prise de l'anti TNF& (CHEN, et AL.2006)

Biothérapie	Posologie	Voie	Modalités
Infliximab (Rémicade)	3 mg/Kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines	IV	Perf en milieu hospitalier
Etanercept (Enbrel)	25 mg x2/Semaine	SC	52 inj/an
Adalimumab (Humira)	40 mg/15jours	SC	26 inj/an
Golimumab (Simponi)	50 mg/mois	SC	12 inj/an
Certolizumab (Cimzia)	400 mg à S0, S2, S4 puis toutes les 4 semaines	SC	14 inj/an

3.1.1.3.2.5. Mécanisme d'action :

Les anti-TNF& agissent différemment selon leur nature. Le mécanisme d'action des anticorps anti TNF& se base sur le blocage de la cytokine libre mais également par fixation à ses molécule transmembranaire, tandis que le récepteur soluble, son action cible uniquement les cytokines TNF& circulant.

3.1.1.3.2.6. Effets indésirables :

Avant d'initier un traitement anti TNF& il faut informer le patient sur les contraintes liées au traitement ainsi sur les effets indésirables, de réaliser un examen clinique, biologique et radiologique.

- Les différentes réactions au site d'injection : hématome, prurit, douleur , sont généralement bénignes et passagères
- Infection :

Les complications infectieuses représentent une préoccupation légitime au cours du traitement de la PR par traitement anti TNF&. En effet, le TNF& est un acteur majeur dans la défense de l'organisme contre les infections.

Il peut s'agir d'infections bactériennes (principalement broncho-pulmonaire mais aussi cutanée, urogénital, articulaire...), virales, mycosiques sévère ou encore infections opportunistes.

Le traitement anti TNF& est capable d'entraîner une réactivation de tuberculose notamment avec les anticorps monoclonaux.

- Risque d'induction de pathologies malignes n'est pas clairement mis en évidence mais il faut surveiller l'apparition de ces affections comme les lymphomes malins non hodgkiniens
- Aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante
- L'apparition d'auto-anticorps (auto-immunisation)
- Les troubles sanguins (anémie, thrombopénie..)
- Céphalée, fièvre, vertige, vascularites cutanées...
- Des poussées d'entéro-colopathies inflammatoires ont été rapportées

3.1.1.3.2.7. Contre-indications : A savoir :

- L'hypersensibilité à l'un de ses composants,
- Les infections évolutives
- L'insuffisance cardiaque congestive,
- Grossesse et allaitement,
- Maladies démyélinisantes , névrite optique ,
- Hémopathie, et les maladies néoplasiques

3.1.1.3.2.8. Bilan préthérapeutique :

Bilan préthérapeutique recommandé avant la prescription d'un agent anti-TNF α .

Interrogatoire

Antécédents infectieux
Antécédents néoplasiques
Infection chronique (VHB, VHC...) ou récidivante (herpès)
Risque infectieux (BPCO, prothèse articulaire, prothèse valvulaire, diabète, splénectomie...)

Examen clinique

Recherche de foyer infectieux latent, adénopathies, tumeur
Signes d'insuffisance cardiaque

Examens complémentaires

Systématiques
Anticorps antinucléaires
Sérologies VHB, VHC, VIH
IDR tuberculine (Tubertest 5 unités)
Radiographie pulmonaire

Éventuels

Test QuantiFERON-TB
Radiographie ou scanner des sinus
Scanner thoracique
ECBU

Vaccins vivants (s'ils sont nécessaires : à réaliser avant de débuter le traitement)

Figure n°20 : Bilan préthérapeutique recommandé avant prescription des anti TNF alpha

3.1.1.3.2.8. Suivi et surveillance du traitement :

Une fois le traitement instauré, la surveillance de l'efficacité de ce dernier s'impose, elle doit comprendre :

- Un examen clinique : calcul du DAS-28 et surveiller l'apparition des effets indésirables liées au traitement
- Un examen biologique : VS, CRP, hémogramme, bilan hépatique
- Un bilan radiographique des mains, des pieds, des poignets et notamment des articulations symptomatiques

Cette surveillance clinique et biologique se fera après un mois de traitement puis au 3^{ème} mois. La surveillance radiographique sera annuelle.

3.1.1.3.3. Anti IL1 (Anakinra, kineret) :

L'anakinra est une protéine analogue à l'antagoniste physiologique de l'interleukine 1. Il s'emploie sous forme d'injection sous cutanée à la posologie de 100mg par jour.

Son indication dans la PR est réservée aux patients non ou peu répondeurs en monothérapie par MTX. Une amélioration en 16 semaines des symptômes et des signes de la PR a été obtenue par l'association anakinra-MTX.

Il est contre indiqué chez les patients souffrants d'insuffisance rénale sévère ou d'hypersensibilité à l'un de ses constituant, ainsi chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Son association à d'autre anti TNF& sera contre indiquée du fait de risque de potentialisation des effets indésirables. Il peut exister des réactions allergiques transitoires au site d'injection avec risque d'infections bactériennes sévères⁽³³⁾.

3.1.1.3.4. Anti LB (rituximab ou Mabthera) :

Le RTX est un Ac monoclonal chimérique ciblant le CD20 des lymphocytes B capable d'induire une cytopénie spécifique de cette ligne, il comporte des régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine.

Elle est destinée à la perfusion intraveineuse en raison de 100mg/10ml, soit 500mg/50ml.

Le RTX en association avec MTX est indiqué en cas de PR grave en cas de réponse insuffisante au traitement de fond ou en cas de contre indications aux TNF&, l'apparition de réponse thérapeutique survient habituellement dans les 5 premiers mois de traitement.

Ce médicament est contre indiqué en cas d'insuffisance cardiaque, d'infections sévères, de grossesse et de l'allaitement^(28,29).

Pour les effets indésirables on peut noter :

- Les réactions associées au mode d'administration
- Infection respiratoire
- Céphalée, fatigue
- Les douleurs abdominales
- Les troubles cardiaques....

Il est recommandé de réaliser un bilan pré thérapeutique avant d'initier un traitement par RTX^(30, 31,32).

3.1.1.3.5. Anti LT (Abatacept) :

L'abatacept ou orenzia est un inhibiteur des voies de costimulation CD80/CD86 entre CPA et LT, ce médicament a montré une efficacité clinique et radiographique très importante et proche de celle des anti TNF avec tolérance remarquable, il est disponible en flacon de poudre dosé à 250mg permettant la préparation de la solution injectable.

L'orencia est contre indiqué en cas d'infections sévères ou maladie néoplasique dans les 5 dernières années, également chez la femme enceinte ou qui allaite.

L'abatacept ne devra pas être associé à une autre biothérapie. De plus, sa co-prescription à un autre médicament immunomodélateur ou immunosuppresseur devra faire l'objet d'une surveillance étroite⁽³⁴⁾.

Tableau IV : Principales situations de biothérapies indiquées dans la prise en charge thérapeutique de la PR (CONTAGREL 2012)

Principales situations décrites dans l'AMM des agents biologiques autorisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en France				
DCI (nom commercial)	En association au méthotrexate			En monothérapie
	PR active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate	PR active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate	PR active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF	
Infliximab (Remicade)	X	X		
Étanercept (Enbrel)	X	X		X
Adalimumab (Humira)	X	X		X
Certolizumab (Cimzia)	X	X		X
Golimumab (Simponi)	X	X		
Abatacept (Orencia)		X	X	
Rituximab (Mabthera)			X	
Tocilizumab (RoActemra)		X	X	X

3.1.2. Traitement local :

Parmi ces traitements locaux, on trouve :

*Ponctions évacuatrices : permet de diminuer l'épanchement de liquide synovial

*Infiltration de corticoïdes : dont le but est de réduire l'inflammation, calmer la douleur, le gonflement et la gêne fonctionnelle. Ces infiltrations devront être espacées d'au moins de 3 mois, on se méfiera du risque de rupture tendineuse, elles peuvent être indiquées aussi dans les atteintes non articulaires comme le cas de ténosynovites. Si la même articulation nécessite plusieurs infiltrations on passe à la synoviorthèse

*Synoviorthèse : c'est l'injection intra-articulaire d'un produit chimique ou radioactif permettent de détruire ou d'abraser les cellules présentes dans la synovie et par conséquence lutter contre le pannus synovial, suivies d'une injection de corticoïde.

*Synovioectomie : c'est l'ablation partielle ou totale de la membrane synoviale de l'articulation atteinte.

*Lavage articulaire : cet assainissement diminue le taux de cytokines pro-inflammatoire en intra-articulaire⁽²⁵⁾.

3.2. Traitement physique, réadaptation et rééducation :

Elle est indiquée dès le début de l'affection et occupe une place importante dans la prise en charge pluridisciplinaire de la PR.

Dont le but consiste à :

- Prévenir et limiter les déformations
- Lutter contre la douleur
- Préserver la performance musculaire
- L'adaptation à l'évolution du handicap

En faisant appel à différentes techniques d'ergothérapie, kinésithérapie et d'appareillage, le recours à la rééducation fonctionnelle doit s'effectuer tout le long du traitement, débiter le plus précocement possible , envisager en fonction du stade évolutif, de l'évolutivité, de l'état général du patient et du niveau de son handicap et qui doit être intégré dans une stratégie thérapeutique globale .

Il est évident que le résultat dépend de la coopération du malade.

3.2.1. Ergothérapie :

La plupart des activités de préhension ont tendance à aggraver les déformations au niveau des mains en particulier la déviation ulnaire des doigts et la déformation du pouce en Z. Il faut apprendre au patient précocement à modifier ses prise afin de protéger ses articulations, prévenir et retarder les déformations. Elle se base pas sur la réduction des activités mais de les faire différemment c'est l'éducation gestuelle par exemple porter un plat avec 2 mains et non pas une seule, porter des assiettes en les reposant sur les avant bras

Ces techniques devront être entreprises le plus tôt possible et considérées comme une composante importante du traitement de la maladie.

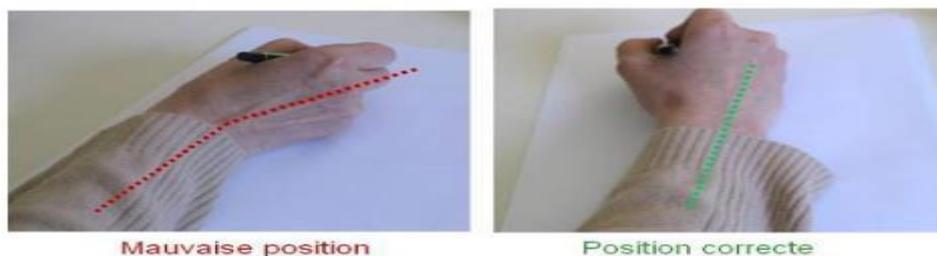


Figure n°21 : Exemple d'exercice de correction du geste en ergothérapie

3.2.2. Kinésithérapie et massage :

Les massages ont un effet sédatif, décontracturant. Elle doit être douce indolore cherchant à obtenir des amplitudes fonctionnelles. Il faut travailler autant que possible dans les limites de l'état général et sans risquer de déclencher une poussée congestive des articulations voisines ou de favoriser des ruptures tendineuses au niveau des doigts . Ils sont contre indiqués dans les poussées inflammatoires sévères.

3.2.3. Orthèses :

Appareillage orthopédique rigide destiné à protéger à immobiliser ou soutenir un membre. Elles permettent une réduction de l'inflammation, la prévention ou la correction d'une déformation ou permettent d'accompagner le patient dans ses mouvements.

Parmi les principales orthèses on peut différencier 3 types :

- Orthèses de repos : portées la nuit, réduisent les douleurs et le gonflement articulaire en période de poussée.
- Orthèses de fonction : portée durant une activité, visent à faciliter les mouvements en stabilisant l'articulation lors des efforts intenses.
- Orthèses plantaires : elles améliorent le confort durant la marche, les conseils de chaussage doivent être systématiques^(26,35).



Figure n°22 : différentes orthèses utilisées au cours de la PR

3.3. Traitement chirurgical :

La chirurgie sera essentiellement recommandée dans le cas de troubles articulaires persistants, c'est une décision pluridisciplinaire regroupe : patient - rhumatologue – chirurgien – rééducateur fonctionnel.

A pour intérêt d'améliorer le fonctionnement de l'articulation, limiter l'incapacité fonctionnelle, réduire la douleur et prévenir les déformations. La chirurgie est à la fois réparatrice (sutures tendineuses, réalignement articulaire..), prophylactique (synovectomie qui consiste en l'ablation partielle ou totale de la membrane synoviale,.....) et palliative (arthroplastie se définit par la mise en place des prothèses)⁽²⁶⁾.

3.4. Education thérapeutique du patient :

Dans le cadre de la PR, l'éducation thérapeutique est complémentaire de la PEC médicale. Elle contribue au développement de compétences qui permettent au patient de :

- connaître et comprendre la maladie et ses traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.
- connaître les règles de protection articulaire.
- mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (équilibre diététique, programme d'activité physique, etc.).
- apprendre à mieux gérer sa maladie et à faire face aux problèmes intercurrents.
- impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

3.5. Approche psychologique :

Elle présente un volet important dans la prise en charge de la PR. Une information bien conduite doit dédramatiser la PR, permettant au patient et à son entourage de gérer la situation. Une prise en charge médico-psychologique et des entretiens permet de mieux appréhender le vécu de la maladie.

4. Stratégie thérapeutique :

Une fois le diagnostic de la PR est élaboré, une prise en charge pluridisciplinaire doit être envisagé le plus précocement possible; le logigramme suivant reprend l'ensemble de la prise

en charge médicamenteuse de la PR selon les recommandations 2014 de la société française de rhumatologie⁽¹⁹⁾.

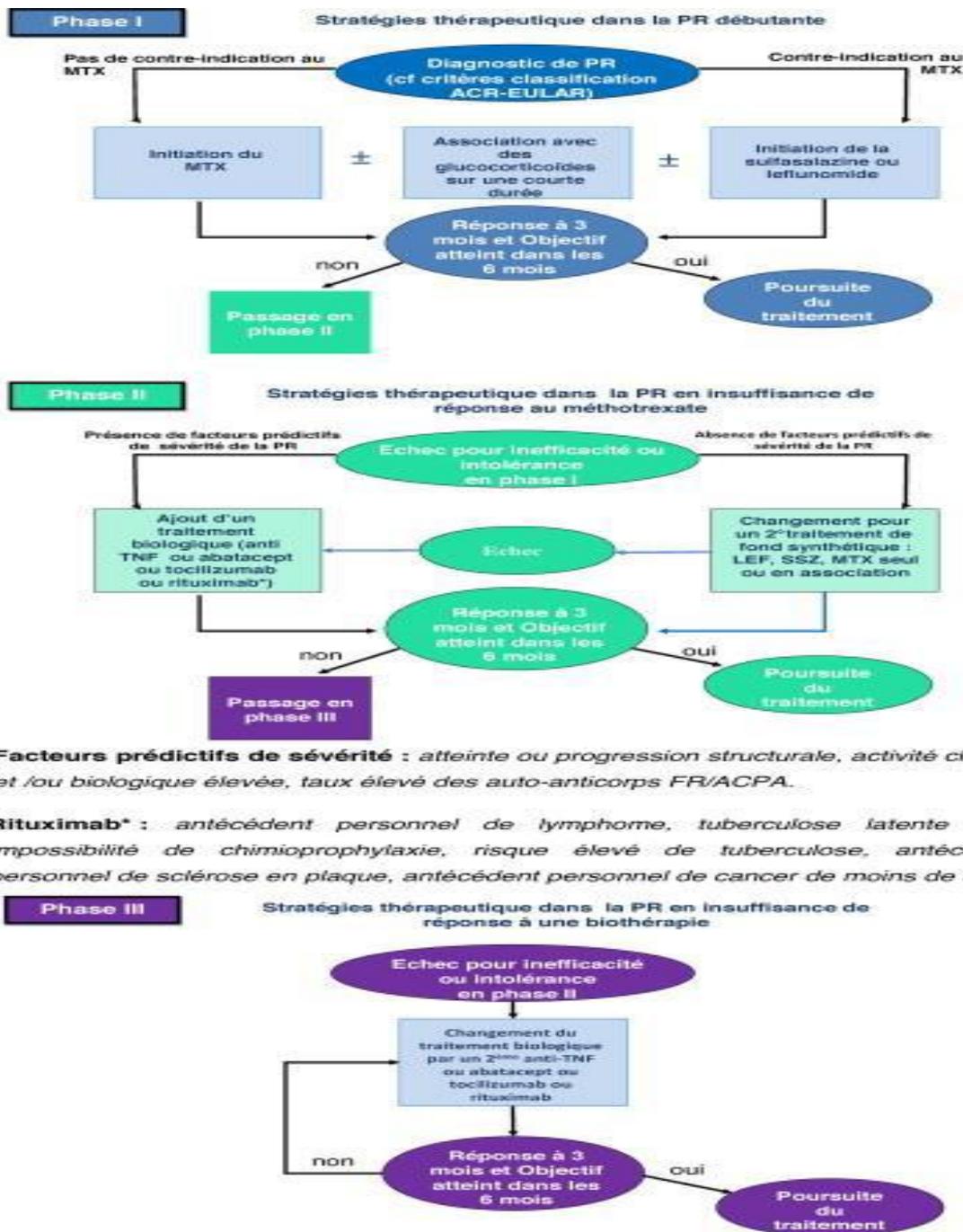


Figure n°23 : stratégie thérapeutique

Le choix de la stratégie doit être individualisé prenant en compte l'activité de la maladie, état général du patient, comorbidités et l'évaluation pré thérapeutique.

5. Recommandation EULAR 2016⁽⁶⁰⁾ :(Annexe 4)

a. Les principaux généraux :

- Le traitement des patients atteints de PR doit viser les meilleurs soins et doit être basé sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue.
- Les décisions de traitement sont basées sur l'activité de la maladie et d'autres facteurs liés au patient, tels que la progression des dommages structuraux, les comorbidités et la sécurité.
- Les rhumatologues sont les spécialistes qui devraient principalement prendre soin des patients atteints de la PR.
- La PR engendre des coûts individuels, médicaux et sociétaux élevés, qui devraient tous être considérés dans sa gestion par le rhumatologue traitant.

b. Les recommandations :

- Le traitement par DMARD doit être commencé dès que le diagnostic de la PR est confirmé.
- Le traitement devrait viser à atteindre une cible de rémission soutenue ou une faible activité de la maladie chez tous les patients.
- La surveillance devrait être fréquente dans les maladies actives (tous les 1 à 3 mois); s'il n'y a pas d'amélioration d'au plus 3 mois après le début du traitement ou la cible n'a pas été atteinte avant 6 mois, la thérapie doit être ajustée.
- MTX doit faire partie de la première ligne de la stratégie de traitement.
- Chez les patients présentant une contre-indication au MTX (ou intolérance précoce), le léflunomide ou la sulfasalazine doivent être considérés comme faisant partie de la (première) stratégie de traitement.
- Les glucocorticoïdes à court terme doivent être pris en compte lors de l'initiation ou de la modification csDMARD, dans les différents schémas posologiques et les différentes voies d'administration, mais ils devraient être réduits aussi rapidement que possible.
- En absence de facteurs de mauvais pronostics, d'autres DMARDs devraient être pris en considération.

- Si la cible de traitement n'est pas atteinte avec la première stratégie DMARDs, et en présence de facteurs de mauvais pronostics, l'ajout d'un DMARDb ou d'une thérapie ciblée devrait être considéré; la pratique actuelle serait de commencer une DMARDb.
- Les DMARDb et la thérapie ciblée doivent être combinés avec un DMARDs; et chez les patients qui ne peuvent pas prendre ces derniers comme comédication, les inhibiteurs de la voie de l'IL-6 et la thérapie ciblée peuvent avoir quelques avantages par rapport à d'autres DMARDb.
- Si un DMARDb ou une thérapie ciblée a échoué, un traitement avec un autre DMARDb ou une autre thérapie ciblée devrait être rajoutée; et si l'anti-TNF a échoué, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un agent d'une mode d'action différente.
- Si un patient est en rémission persistante après avoir réduit la dose des glucocorticoïdes, on peut envisager de réduire aussi la posologie des DMARDb, surtout si ce traitement est combiné avec un DMARDs.
- Si un patient est en rémission persistante, la réduction de la posologie de DMARDs pourrait être prise en considération.

6. Surveillance du patient traité :

Le suivi du patient nécessitera une évaluation mensuelle. Par la suite, les visites deviendront trimestrielles. Chacune de ces consultations comprendra :

- L'indice du DAS-28, pour évaluer l'activité de la maladie et des paramètres cliniques et biologiques,
- L'évaluation de la réponse au traitement,
- Le suivi de la tolérance générale du traitement (effets indésirables, interactions médicamenteuses)

L'évaluation des progressions radiologiques devra être réalisée deux fois par an pendant les premières années de la maladie puis tous les ans pendant trois à cinq ans.

Il faut aussi dépister les manifestations extra-articulaires, dont le risque infectieux a été bien établi pour la corticothérapie ou les anti-TNF. Le MTX peut être à l'origine de pneumopathies aiguës ou subaiguës dont la nature infectieuse ou immuno-allergique peut être difficile à prouver.

Il est donc recommandé de proposer une vaccination pour les vaccins vivants (varicelle, fièvre jaune si nécessaire, rougeole, oreillons, rubéole).le vaccin antigrippal est à proposer annuellement. Le vaccin antipneumococcique est actuellement recommandé chez tous les patients sous corticoïde, MTX, LEF et toute biothérapie. Même pour le risque d'ostéoporose qui est doublé chez les patients atteints de la PR et qui aggrave les destructions articulaires.

Il faut instaurer un traitement d'ostéoporose à base de calcium (1g/jr), de vitamine D et la prescription de bisphosphonate hebdomadaire (résidronate, alendronate) mensuel (ibandronate), voir annuel (zolédrionate), ce traitement doit être associé à une activité physique régulière.

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique qui altère la qualité de vie par l'ensemble des déformations et des destructions articulaires qu'elle engendre.

La meilleure compréhension de mécanismes physiopathologique a ouvert des nouvelles perspectives thérapeutique dont le chef de fils est la biothérapie par l'ensemble de molécules ciblant certains médiateurs de l'immunité.

En Algérie, cinq molécules sont disponibles, il s'agit des inhibiteurs des TNF & (Adalimumab humira, Infliximab « Rémicade » et Etanercept « Enbrel »), les anticorps monoclonal anti CD 20 (Rituximab « Mabthéra ») et les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (Tocilizumab « Actemra »).

Ceci a permis d'avoir une meilleure efficacité symptomatique et structurale notamment dans les situations d'échappements aux traitements de fond conventionnels.

A la lumière de ces données, nous nous proposons, à travers cette étude rétrospective axée sur trois molécules (actemra, humira et mabthera), faite sur une population de patients algériens atteints de PR et traités dans le centre hospitalier universitaire de Tlemcen service rééducation et de réadaptation physique d'évaluer l'efficacité de ces molécules.

Objectif principal :

- Décrire la stratégie de la prise en charge des malades atteints de la PR par la biothérapie au niveau service de rééducation et de réadaptation physique CHU Tlemcen.

Objectifs secondaires :

- Décrire le profil épidémiologique de la population atteinte de la PR.
- Evaluer l'efficacité de ces traitements.

II. Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 44 dossiers de patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde au service de rééducation et réadaptation physique chu Tlemcen.

Ce travail couvre une période d'une année.

1. Critères d'inclusion:

Nous avons incluse dans cette étude tous les patients atteints de PR et répondant aux critères ACR 1987/ EULAR 2010 et traités par biothérapie.

2. Critères d'exclusion :

Certains patients ont été exclus de l'ensemble de l'analyse pour :

- données insuffisantes.
- patients perdus de vue, ont été écarté de l'analyse d'efficacité.

3. Collecte des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux archivés à l'hôpital au niveau du service de médecine physique et de réadaptation.

4. Définition des variables utilisées :

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comporte six rubriques

4.1. Les données cliniques et démographiques des patients.

4.2. Evaluation de la maladie avant le début de la biothérapie par:

- L'évaluation de l'activité initiale de la maladie par le score DAS 28.
- Le syndrome inflammatoire biologique, représenté par la VS ou la CRP.
- L'atteinte structurale reflétée par le score de Sharp modifié de Van der Heijde
- Le degré d'handicap socioprofessionnel et la qualité de vie traduits par l'indice fonctionnel HAQ.

4.3. Analyse des traitements reçus avant toute biothérapie:

- Analyse du traitement symptomatique.
- Analyse du traitement de fond classique (molécules prescrites).

4.4. Étude de l'efficacité:

Une efficacité optimale de l'agent biologique est soumise aux exigences suivantes :

- Un faible niveau d'activité (DAS 28 \leq 3,2) ou au mieux une rémission (DAS 28 \leq 2,6) durable. La rémission prolongée étant définie par un DAS 28 $<$ 2,6 pendant 1 année.
- Une stabilisation de la progression structurale : Indice de Sharp.
- Une amélioration de la qualité de vie : HAQ.

Vue la nature rétrospective du travail, l'évolution sous traitement de l'indice de Sharp et de l'indice fonctionnel HAQ n'a été relevée que chez un nombre restreint de malades. Nous nous sommes donc focalisés sur l'analyse de l'efficacité symptomatique par le recueil chaque trois mois, des paramètres cliniques et para-cliniques d'activité de la PR et du score DAS 28.

5. analyse des données :

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS version 21 en deux étapes:

- Une première étape a consisté à une description globale des variables. Les variables continues ont été décrites en termes de :
 - moyennes \pm écart-type lorsque la distribution suivait une loi normale.
 - médianes pour les variables de distribution asymétrique.

Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de pourcentages.

- Une seconde étape, analytique, visant à déterminer si les variations du DAS 28 étaient significatives à 3, 6 et 12^{ème} mois après biothérapie. Un $p < 0,001$ a été considéré comme significatif.

Les données manquantes:

Étant donné le caractère rétrospectif de l'étude, nous nous sommes retrouvés limités par les données manquantes que nous avons traitées comme suit :

- Lorsque le DAS 28 initial manquait:
 - Si l'un des composants du DAS 28 manquait, le dossier était exclu. Ce fut le cas dans une seule situation.

□ Lorsque le DAS 28 du suivi manquait:

• si le dossier spécifie l'activité (« rémission », « activité faible », « activité modérée », « poussée ») de la maladie, nous avons retenu les chiffres suivants:

- 2.6 pour « rémission »
- 3.1 pour « activité faible »
- 4.1 pour « activité modérée »
- 5.1 pour « poussée ou activité forte »

□ Lorsque l'HAQinitial manquait:

• Si l'HAQ initial manquait, le dossier était exclu. Ce fut le cas dans 11 situations.

III. Résultats :

1. Caractéristiques des malades :

2. 1.1. Age :

L'âge moyen des patients était de 55,64 +/- 9,843 ans avec des extrêmes allant de 27 ans à 71 ans.

1.2. Sexe :

La population étudiée était à prédominance féminine, au nombre de 33 patients soit 75% des malades, et le sexe ratio était de 3.

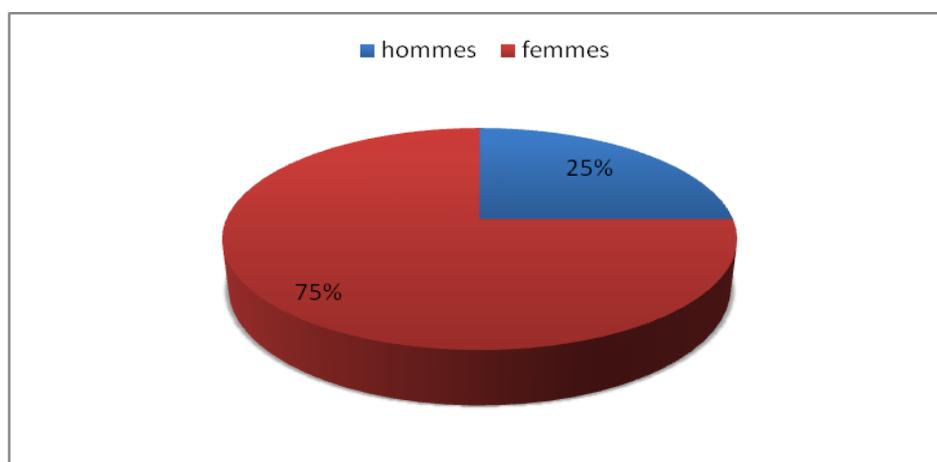


Figure n °24 : Répartition des patients selon le sexe

1.3. Étude des comorbidités :

Nous avons relevé la présence de pathologies associées chez 26 patients, soit 59,09% des malades.

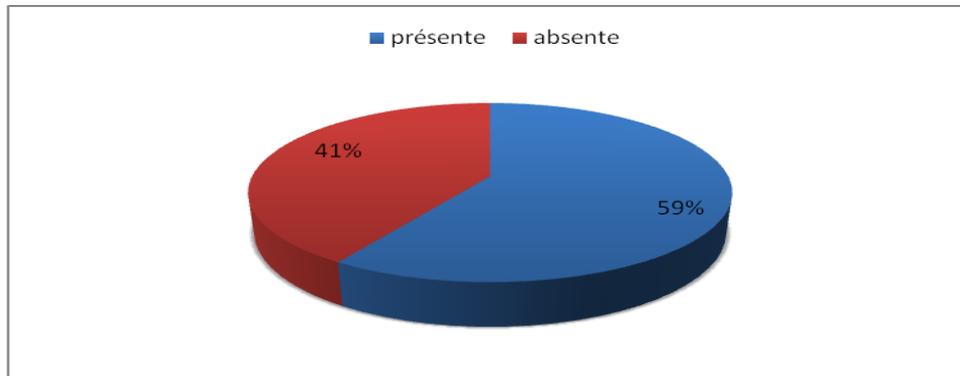


Figure n°25 : Répartition des malades selon la présence des comorbidités

L'étude détaillée des comorbidités de ces malades a mis en évidence les résultats suivants (tableau V).

Tableau V : Comorbidités et antécédents des patients recrutés

Comorbidités (n=26%)	Nombre de patients	% de patients
HTA	9	20,45%
Diabète	6	13,63%
Hypothyroïdie	5	11,63%
Dyslipidémie	1	2,27%
Bronchite chronique	1	2,27%
ATCD chirurgicaux	8	18,18%

1.4. Étude des ATCD familiaux :

Il a été noté que 12 patients soit 27,27% ont des ATCD familiaux dont 6 malades soit 13,63% ont des ATCD de la PR dans leurs familles (Tableau VI).

Tableau VI : Antécédents familiaux chez les patients recrutés

ATCD chirurgicaux (n=12)	Nombre de patients	% de patients
HTA	4	9,09%
Diabète	5	11,36%
PR	6	13,63%
Asthme	1	2,27%
Arthrose	1	2,27%

2. caractéristiques de la PR :

2.1. Ancienneté de la PR :

La majorité des patients 68,18% avaient une PR ancienne de plus de 10 ans.

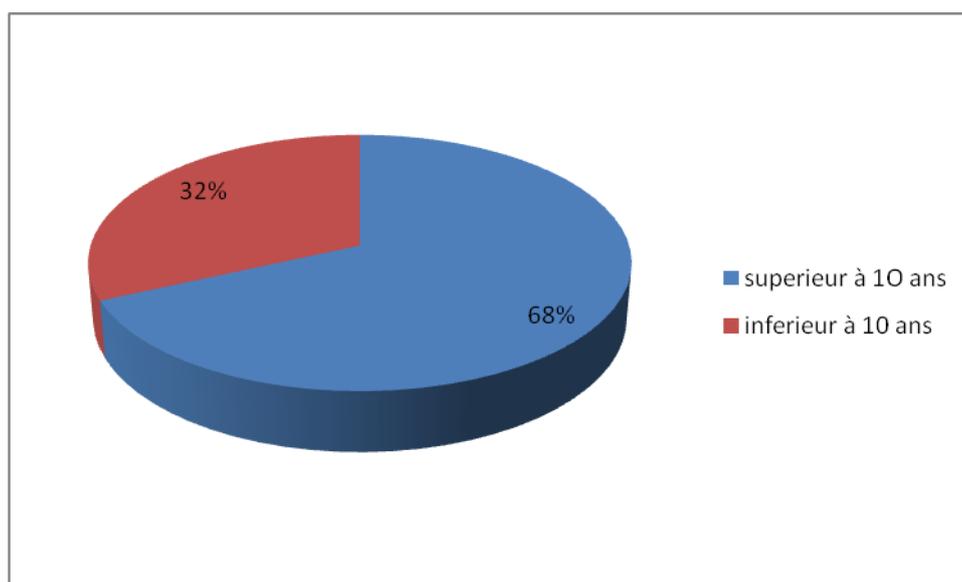


Figure n°26 : Répartition des patients selon l'ancienneté de la maladie

2.2. Évaluation globale de la maladie avant le début de la biothérapie :

a. évaluation des paramètres cliniques d'activité de la PR :

a.1. Etude de l'EVA douleur :

La moyenne de l'EVA douleur était de 58,50 +/- 19,813 avec des extrêmes allant de 10 à 90. 36,36% des patients quantifient leur douleur comme intense (figure 4).

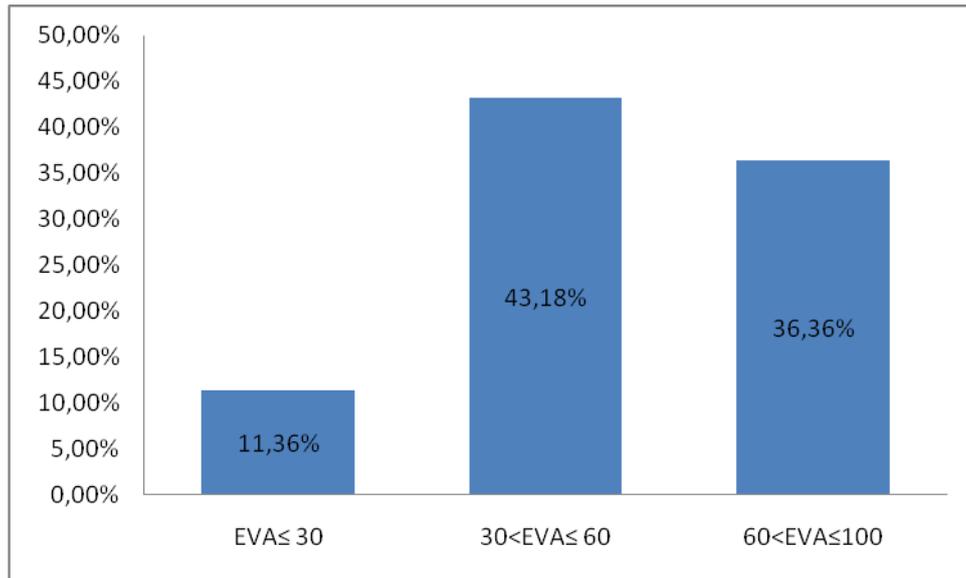


Figure n°27 : La perception de la douleur chez les patients par l'EVA (n=40)

a.2. Score DAS 28 :

Le DAS 28 moyen avant l'instauration de la biothérapie était de 5,64 +/- 1,40 allant de 1,12 à 7,84. Cela traduisait le haut niveau d'activité de la maladie chez la majorité de nos patients.

En effet, 31 patients (70,45%) avaient un score DAS 28 > 5,1 alors que 9 malades (20,45%) avaient une PR modérément active (3,2 < DAS 28 ≤ 5,1) et seulement 3 patients (6,81%) avait une PR de faible niveau d'activité (DAS 28 ≤ 3,2).

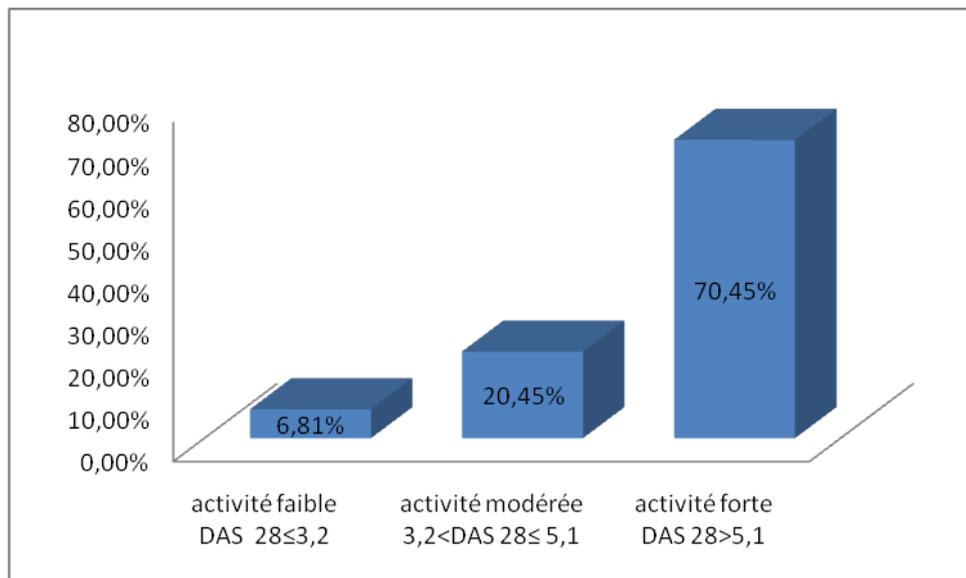


Figure n°28 : Répartition des patients selon l'activité de la PR évaluée par le DAS 28 (n=43).

b. Evaluation des paramètres biologiques d'activité de la PR :

Syndrome inflammatoire biologique :

40 patients (90,9%) sur un total de 41 avaient un syndrome inflammatoire biologique défini par l'élévation de la VS.

c. Evaluation de l'atteinte structurale :

Vu que notre étude a un spectre rétrospectif, l'évaluation de l'atteinte structurale n'a pas été réalisée par manque de données radiologique.

d. Evaluation de retentissement fonctionnel par l'indice HAQ :

Vue la nature rétrospective de l'étude, nous disposions des données de seulement 33 patients chez qui l'indice HAQ a été calculé. Il était supérieur à 0,5 chez 32 patients (96,96%).

La valeur moyenne de l'HAQ était de 1,98 +/- 0,66 allant de 0,25 à 3.

3. Les thérapeutiques instaurées avant la biothérapie :

3.1. Corticothérapie et AINS :

27 patients (79,41%) étaient sous corticothérapie alors que 12 malades (35,29%) avaient reçu un traitement à base des AINS.

3.2. Traitement de fond classique :

La majorité des patients ont déjà reçu le méthotrexate soit en monothérapie (61,36%) soit en association à d'autres traitements de fond classique (34,09%). Ils s'agissaient principalement d'anti paludéen de synthèse dans 18,18% des cas, de la salazopurine dans 13,63% des cas et du leflunomide dans 13,63% (Tableau VII).

Tableau VII : Types de traitement de fond classique administré

Type de traitement de fond administré (n=44)	Nombre des patients	% des patients
Méthotrexate	42	95,45
Salazopurine	6	13,63
Anti paludéen de synthèse	8	18,18
Leflunomide	6	13,63
Azathioprine	0	0
Sels d'or	0	0

4. Indications de la biothérapie :

Les indications majeures de la biothérapie dans notre série étaient :

- L'échec de traitement de fond classique chez tous les patients.
- L'activité sévère de la maladie chez 31 patients soit (70,45%).

Tableau VIII : Etude des indications de la biothérapie

Indication	Nombre de patients	% de patients
Echec de traitement de fond classique	44	100
Activité sévère	31	70,45

5. Etude de l'efficacité de la biothérapie :

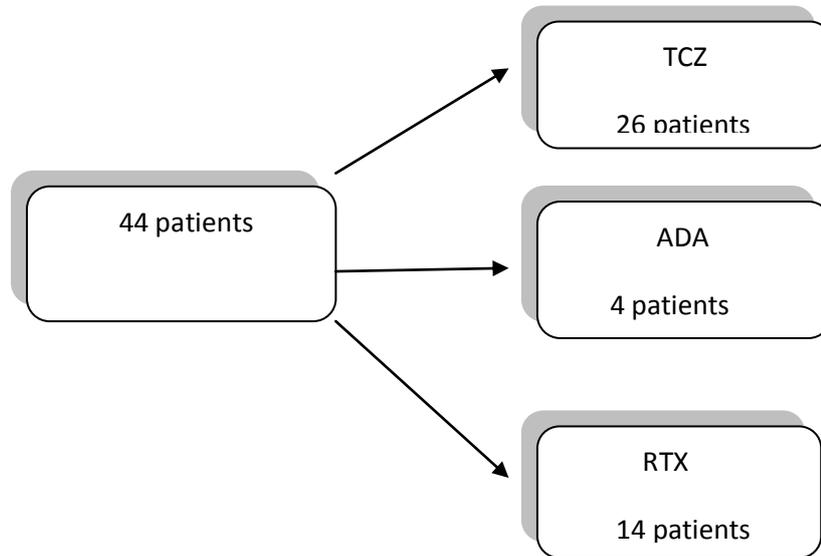


Figure n°29 : Différentes molécules de la biothérapie reçue

5.1. Evaluation des paramètres d'efficacité de la biothérapie à 3, 6 et à 12 mois après perfusion des molécules de la biothérapie (Tableau IX) :

Tableau IX : Evolution des paramètres cliniques et biologiques sous biothérapie

	Avant biothérapie Moyenne +/-ET	A 3 mois Moyenne +/- ET	A 6 mois Moyenne +/- ET	A 12 mois Moyenne +/-ET
EVA	58,50 +/- 19,81 (n=40)	40,61 +/- 21,35 (n=33)	42,86 +/- 18,82 (n=28)	43,75 +/- 26,01 (n=24)
VS (mm/ 1 ère heure)	47,54 +/- 27,93 (n=41)	13,60 +/- 10,65 (n=35)	17,19 +/- 23,90 (n=31)	16,92 +/- 22,84 (n=25)
DAS 28	5,64 +/- 1,41 (n=43)	3,37 +/- 1,24 (n=36)	3,39 +/- 1,49 (n=31)	3,36 +/- 1,68 (n=28)

a- Cinétique d'évolution des paramètres cliniques et biologiques sous biothérapie :

On note une diminution de l'EVA douleur dès le 3^{ème} mois dont la médiane est passée respectivement de 60 à 40. Une légère augmentation de ce paramètre était constatée entre 6^{ème} et 12^{ème} mois (50).

Une nette diminution du syndrome inflammatoire biologique a été notée dès le 3^{ème} mois. La médiane est passée respectivement de 45 à 10 mm pour la VS. Cette amélioration avait persisté jusqu'au 12^{ème} mois après perfusion des molécules de la biothérapie (Figure 7).

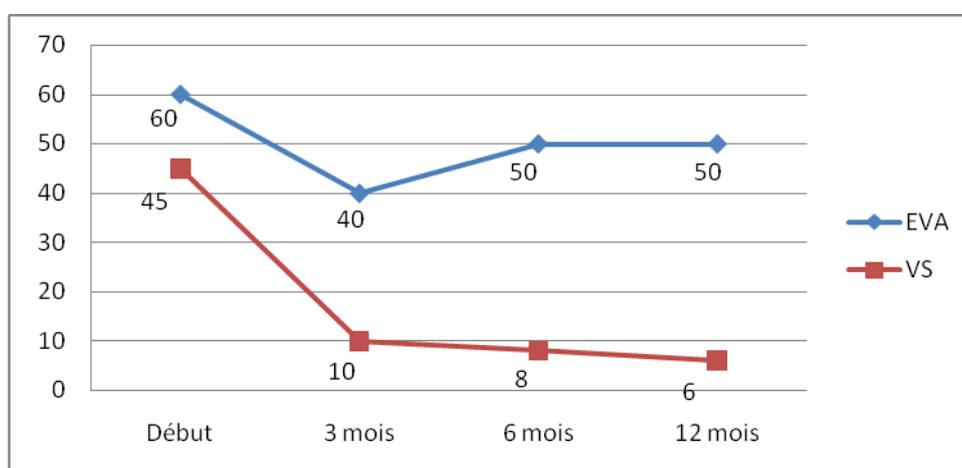


Figure n°30 : Cinétique d'évolution des paramètres cliniques et biologiques sous biothérapie (médiane)

b- Cinétique d'évolution de DAS 28 :

L'activité de la maladie suivait la même cinétique que les paramètres cliniques et biologiques, c'est-à-dire une amélioration du DAS 28 constatée à 3 mois (de 5,64 +/- 1,41 à 3,37 +/- 1,24), maintenue jusqu'à 12^{ème} mois (Figure 8).

De ce fait, la proportion de patients en rémission DAS (DAS 28 < 2,6) était constante à 18,18%, 11,36% et 22,73% aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois respectivement. Quant à la proportion de patients en LDA (2,6 < DAS 28 ≤ 3,2), elle était de l'ordre de 13,64%, 22,73%, 9,09% aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois (Figure 9).

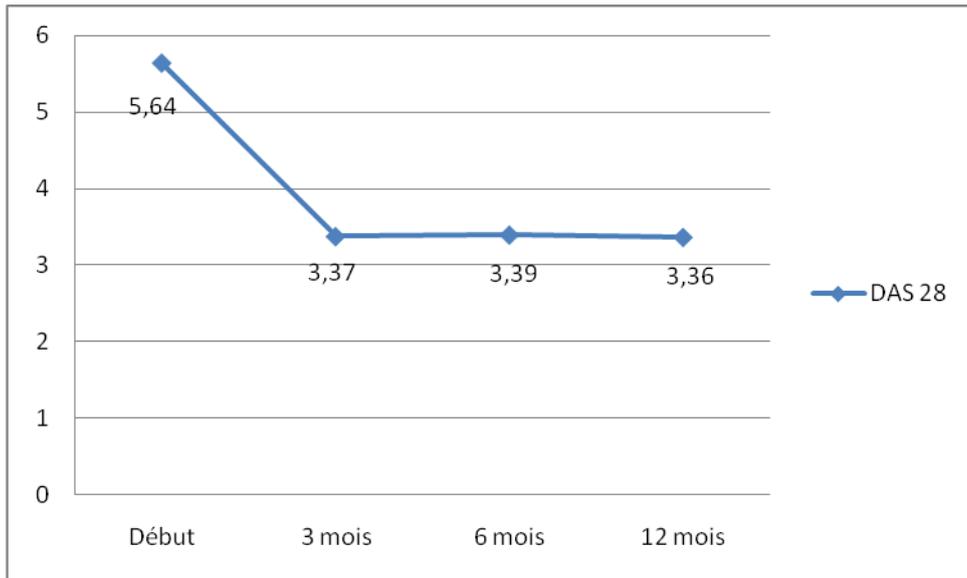


Figure n°31 : Cinétique d'évolution du DAS 28 moyen sous biothérapie

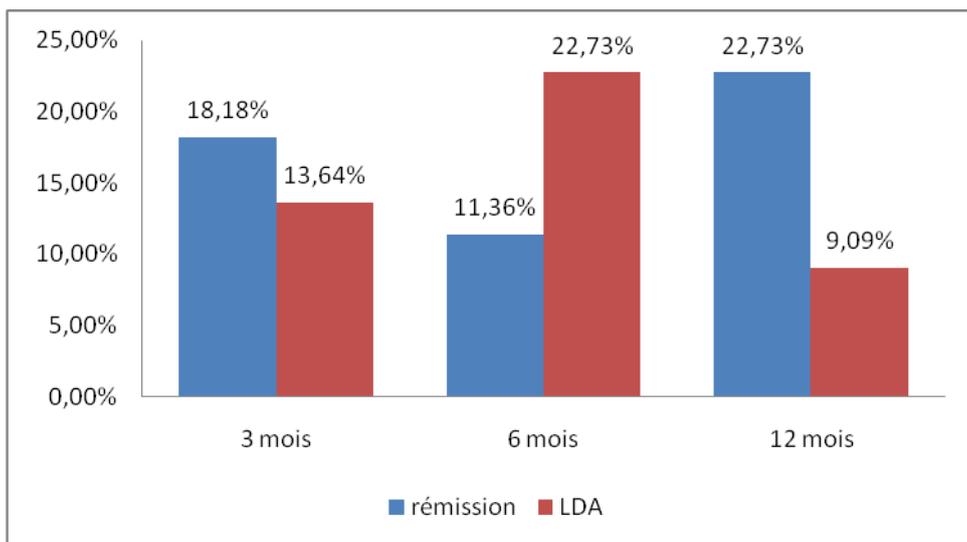


Figure n°32 : Proportion des patients en rémission DAS 28 et en LDA sous biothérapie

c- Cinétique dévolution du paramètre fonctionnel sous biothérapie :

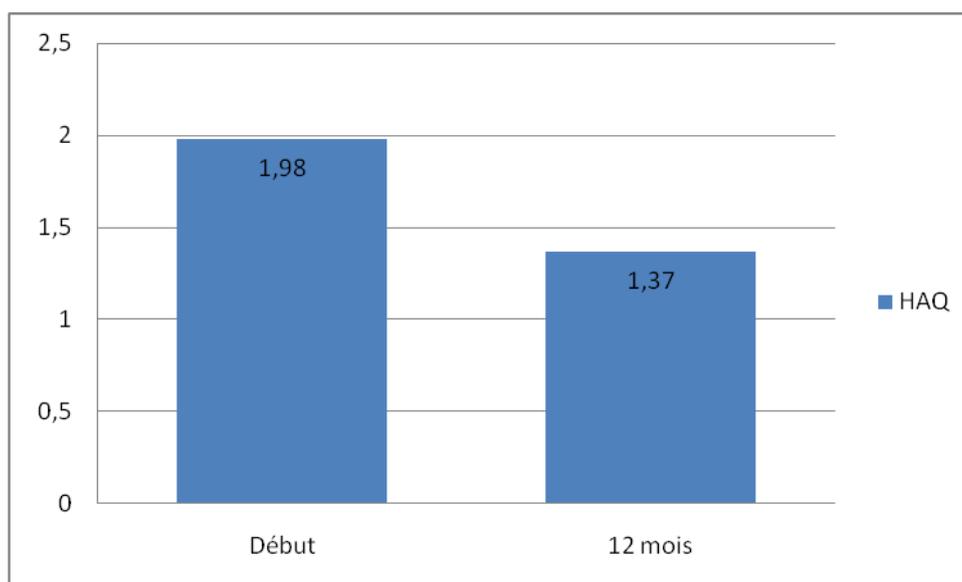


Figure n° 33 : Cinétique d'évolution de l'HAQ moyen sous biothérapie

IV. Discussion :

1. Répartition des cas de PR selon les caractéristiques sociodémographiques de la population :

1.1. Répartition selon le sexe :

Les caractéristiques démographiques de nos patients rejoignent celle retrouvée dans la littérature. La nette prédominance féminine (75% des cas) avec un sexe ratio 3 femmes pour un homme. Ils concordent avec les résultats retrouvés au service de rhumatologie de l'hôpital de Charl Nickol en Tunisie ; qui rapporte une étude regroupant 60 patients⁽⁵⁶⁾. Ils sont ainsi identiques à ceux de CHU Ibn Sina à Rabat au Maroc qui regroupe un échantillon de 49 patients⁽⁵⁷⁾ avec une importante prédominance féminine et sexe ratio de 0,25.

Cette forte prévalence chez les femmes est expliquée par des variations hormonales ; en effet, la rémission fréquente constatée durant la grossesse appuie l'hypothèse d'une relation entre le système immunitaire et le système neuroendocrinien.

La mise en évidence des effets hormonaux sur l'incidence et la physiopathologie mène à s'interroger sur la mise en place d'une hormonothérapie comme traitement adjuvant de la polyarthrite⁽⁵⁸⁾.

1.2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients atteints de la PR était de 55,64 ans avec des extrêmes allant de 27 ans à 71 ans. Ce qui proche aux résultats retrouvés en Tunisie avec un âge moyen de 50,7 ans⁽⁵⁶⁾. Par contre, nos chiffres sont différents à ceux de l'hôpital d'Ain Shams au Caire avec un âge moyen de 41,9 ans⁽⁵⁹⁾.

Tableau X : Age moyen selon les séries

Série	Age moyen (ans)
Egypt	41,9
Tunisie	50,7
Congo	43,5
Maroc	45
Notre série	55,6

1.3. Répartition selon les ATCD :

On retrouve des antécédents de polyarthrite rhumatoïde familiale chez 13,63% de ces patients.

59,09% des patients ont des antécédents notés dans leurs dossiers dont la plus fréquente est l'hypertension artérielle avec pourcentage de 20,45%.

L'ensemble de désordres métaboliques HTA, diabète, dyslipidémie, obésité ce qu'on appelle le syndrome métabolique, chez les patients atteints de la PR va majorer le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire qui augmente la comorbidité et la mortalité de la PR en diminuant la durée de vie de 10 ans en moyenne. Il existe un enjeu vital à traiter les patients.

2. Caractéristiques de la PR :

2.1. Répartition selon l'ancienneté de la maladie :

En ce qui concerne l'ancienneté de la maladie, la pathologie 68,18% des patients évolue de plus de 10 ans.

2.2. Thérapeutiques instaurées avant la biothérapie :

En analysant les traitements de fond antérieurs, 61,36% des patients ont reçus le méthotrèxate en monothérapie. Il constitue un traitement de référence « Gold standard » le plus couramment utilisé. Plus l'instauration de ce traitement est précoce plus l'efficacité sera notable.

Dans 34,09% des cas, le méthotrèxate a été associé à d'autres traitements de fond classique. Ils s'agissaient principalement d'anti paludéen de synthèse dans 18,18% des cas, de la salazopurine dans 13,63% des cas et du leflunomide dans 13,63%.

Les sels d'or ne sont plus utilisés du fait de leur toxicité. L'azathioprine est abandonnée du fait de l'absence d'activité démontrée sur le plan structural et de leur toxicité.

Les AINS utilisés pour traiter la douleur articulaire et la raideur matinale sont prescrit chez 35,29% des patients soit seuls soit associés aux corticoïdes. Ils sont utilisés au cours des poussées douloureuses et pendant une durée brève.

79,41% des patients étaient sous corticothérapie du fait de leur efficacité sur le processus inflammatoire.

3. biothérapie :

En ce qui concerne la biothérapie, elle n'est pratiquement jamais prescrite en première intention, mais elle est instaurée en seconde intention en cas d'échec du traitement de fond usuel ce qui est totalement en accord avec celui recommandé par l'HAS.

Dans notre étude, 26 patients étaient mis sous TCZ, 14 patients sous RTX et 4 patients sous ADA.

L'indication des biothérapies était réservée aux PR sévères et aux échecs des DMARDS. Le seuil d'activité initiale à partir duquel l'indication de la biothérapie a été posée (DAS 28 à 5,64), était comparable au celui constaté dans d'autres pays (4,4 dans le registre suisse, 5,6 dans le registre français, 5,7 dans le cohorte allemande GERINIS)^(51, 52, 53).

Quant aux données d'efficacité, notre série a montré une efficacité symptomatique de la biothérapie, qui s'est traduite dès le troisième mois par une diminution des paramètres cliniques, biologiques (VS, CRP), et une baisse significative du DAS 28.

Quant à la rémission DAS 28 à 6 mois, elle variait de 51%, 54,7% à 77% dans les études respectives de Bezza et al., de Tahiri et al. et de Ladjouze-Rezig et al. ^(54,55). Et finalement l'amélioration du DAS 28 de notre étude n'était pas identique à celle constatée par d'autres études. (DAS 28 à 11%).

Après 12 mois d'évolution, on a constaté une amélioration significative :

- Symptomatique
- Biologique : une diminution de la VS de 45 mm avant l'instauration de biothérapie à 6 mm après 12 mois de traitement.
- Fonctionnelle : l'HAQ a passé de 1,98 à 1,37 durant une période de 1 an.
- Clinique : le DAS 28 était 3,36 après un an d'évolution.

CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde reste la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques avec un impact social et économique important.

La compréhension de sa physiopathologie, bien que très complexe, est en constante évolution et tend en parallèle vers une meilleure prise en charge de la pathologie.

Le but du traitement de la PR est d'obtenir la plus faible activité de la maladie voire la rémission clinique, de prévenir les dégâts structuraux et d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients.

L'avènement de la biothérapie a modifié radicalement la qualité de vie et le pronostic de moyen et probablement de long terme des patients atteint de la PR, elle représente la pierre angulaire de la prise en charge de cette pathologie rhumatismale et qui a désormais changé le visage de la rhumatologie.

Les résultats de notre étude encouragent l'utilisation des molécules de la biothérapie vue l'efficacité, la rémission obtenue dès le 3^{ème} mois de l'instauration de traitement avec une bonne tolérance.

Cette étude nous a permis de mieux connaître cette pathologie handicapante et grave. Cela nous a permis aussi de savoir décrire les stratégies de prise en charge thérapeutique de la PR suivie au niveau de service de médecine physique et de réadaptation CHU Tlemcen.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zomalhèto, Z., Biauou, O., Yèkpè-Ahouansou, P., Gounongbé, M., & Avimadjè, M. (2015). Aspects radiologiques de la polyarthrite rhumatoïde au Bénin. *Journal Africain d'Imagerie Médicale*, 7(1).
2. Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges Jr, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., ... & Curtis, J. R. (2016). 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*, 68(1), 1-26.
3. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham III, C. O., ... & Combe, B. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), 2569-2581.
4. Yeo L, Toellner KM, Salmon M et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2022-8.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. Mars 1988 ; 31 (3) : 315-324.
7. Bezza, A., Ghozlan, I., Rezqi, A., Achemlal, L., Mounach, A., & El Maghraoui, A. (2012). Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde récente. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, (19).
8. Bouaddi I, El Badri D, Hassani A, Bahouque H, Rkain H, Allali F, hajjaj-hassouni N. (2012). Critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, (19).
9. RHUMATO, W. INFO Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde Publié le 16 février 2006 Écrit par Pr. R Niamane R. NIAMANE. *Hôpital Militaire Avicenne. CHU Mohammed VI. Marrakech*.
10. Dudler, J., Theumann, N., & Berner, I. C. (2005). Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne [Clinical evaluation of rheumatoid arthritis in practice]. *Revue médicale suisse*, 1(10).
11. El Maghraoui A. (2010). Guide pratique pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde au Maroc, (21).
12. FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980, 23, 137-145.
13. GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum* 1991, 58, 459-465.
14. Mounach, A., Ghozlan, I., Rezqi, A., & El Maghraoui, A. (2012). Les traitements symptomatiques et de fond classiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, (20).

15. Heinrich D. (mai 2018). La polyarthrite rhumatoïde : présentation. Recent Medical News, (1).
16. ELRHARRAS, S., & NIAMANE, R. (2014). Efficacité et tolérance des biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Service de rhumatologie CHU Mohamed VI Marrakech*.
17. Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., ... & Aletaha, D. (2017). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), 960-977.
18. Puéchal X. What constitutes remission of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine* 2008;75:253-6.
19. Wendling D., Combe B. Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *La Lettre du Rhumatologue*, 2004, 299:24-31.
20. Combe B. Switching between anti-TNF agents. What is the evidence ? *Joint Bone Spine* 2004 ;71 :169-171.
21. Bernard Mazières, Alain Cantagrel, Michel Laroche, Arnaud Constantin. Guide pratique de rhumatologie 2002.
22. Charle_joël Menkès, Yannick Allanore, Janine_Sphie Giraudet_Le Quintrec All. la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte 2004-31486.
23. Bernard AMOR, SILLA CONSOLI .La polyarthrite rhumatoïde ; parlons-en vraiment !
24. Combe B, Dougados M. La polyarthrite rhumatoïde est morte, vive la polyarthrite chronique évolutive. *La lettre du rhumatologue* 2001;277:3-4.
25. Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritides receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004; 71:854-859.
26. Sany J. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. John Libbeyed., Paris, 2003, pp 171-272
27. Sibia J, Wachsman D. Tumornecrosis factor: une cible thérapeutique. *Encycl Med Chir, Elsevier SAS, Paris, Appareil locomoteur*, 2002 14-013-A-40, 16 p.
28. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.
29. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion maybe more effective than switching to an alternative anti-tumornecrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumornecrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56:1417-23.
30. Kimby E: Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005 Jul 27;

[Epubahead of print]. Available online at www.sciencedirect.com.

31. Achemlal L, Mikdame M, Nouijai A, Bezza A, El Maghraoui A. Dramatic improvement of chemo resistant bone lymphoma with rituximab. *Clin Rheumatol*. 2005 Oct 25;:1-2 [Epubahead of print].
32. Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4): S12—S16.
33. Fleischmann R, Stern R, Iqbal I. Anakinra: an inhibitor of IL-1 for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2004 ;4:1333-1344.
34. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*. 2003 ;349:1907-1915.
35. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3804-3812.
36. Silman, A.J. «Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis.» *J Rheumatol*, Jan 1997; 24(1):194-6.
37. Sany, J. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. John Libbey Eurotext Ed., 2003, 297p.
38. Stolt, P., C. Bengtsson, B. Nordmark, S. Lindblad, I. Lundberg, et L. Klareskog. «Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based casecontrol study, using incident cases.» *Ann Rheum Dis*, Sep 2003; 62(9):835-41.
39. Sugiyama, D., K. Nishimura, K. Tamaki, G. Tsuji, T. Nakazawa, et A. Morinobu. «Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies.» *Ann Rheum Dis*, 2010; Jan;69(1):70-81.
40. Menkès, C.J., Y. Allanore, J-S. Giraudet-Le Quintrec, P. Hilliquin, H. Judet, et A. Kahan. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Paris: Elsevier Masson, 2004.
41. Morand, E.F., et M. Leech. «Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis.» *Immunol Cell Biol*, Aug 2001; 79,(4):395-9.
42. Oliver, J.E., et A.J. Silman. «Risk factors for the development of rheumatoid arthritis.» *Scand J Rheumatol*, May-Jun 2006; 35(3):169-74.
43. Costenbader, K.H., D. Feskanich, L.A. Mandl, et E.W. Karlson. «Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women.» *Am J Med*, Jun 2006; 119,(6):503 e1-9.
44. Combe B, Dougados M. La polyarthrite rhumatoïde est morte, vive la polyarthrite

chronique évolutive. *La lettre du rhumatologue* 2001;277:3-4.

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

46. 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.

47. Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J Biol Chem* 2011;2:167-72.

48. Gerhard, W. (2014). *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

49. Syversen, S.W., G.L. Goll, D. Van Der Heijde, R. Landewe, B.A. Lei, et S. Odegard. «Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin : results from a 10-year prospective study.» *Ann Rheum Dis.*, Feb 2010; 69(2):345-51.

50. Combe, B. «Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et aspects cliniques.» Dans *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 14-220-A-10. 2007.

51. Mariette X, Gottenberg J. E, Ravaud P, et al. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatol.* 2011; 50: 222–29.

52. Wendler J, Burmester GR, Sørensen H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): 6-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (2): R80. [Epub ahead of print].

53. Zufferey P, Dudler J, Scherer A, et al. Évaluation de l'activité de la maladie chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avant et après un an de traitements ciblés. Données issues du registre suisse SCQM. *Rev Rhum.* 2013; 80 (2): 136-41.

54. Bezza A, et al. Biothérapies au Maroc: données actuelles et perspectives [En ligne]. [Consulté le 13/12/2013]. Disponibilité sur internet: <<http://rabatrhumato.com>>.

55. Rahal F, Haid S, Ladjouze-Rezig A, et al. Facteurs prédictif de bonne réponse de la polyarthrite rhumatoïde aux anti-CD20. 26ème Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2013 Dec 1-3; Paris, France. Poster Lu.23.

56. <http://www.sciencedirect.com.www.snd11.arn.dz/science/article/pii/S0755498211006415>.
57. <http://97.http://www.sciencedirect.com.www10w.snd11.arn.dz/science/article/pii/S116983300800248>

58. Mailly, François, Dine, Thierry. L'influence des hormones sexuelles surrénaliennes et gonadiques sur le déclenchement et le développement de la polyarthrite rhumatoïde. 2009 LIL 2E 051.

59. <http://www.sciencedirect.com.www.snd11.arn.dz/science/article/pii/S1169833002002855>.
60. Smolen, Landewé R , Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
61. Raissouni, N., et al., *Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde récente*. *Revue du rhumatisme*, 2005. **72**(3): p. 195-200.
62. Pillon, F. and Y. Michiels, *Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde*. *Actualités Pharmaceutiques*, 2013. **52**(531, Supplement): p. 3-5.
63. Hua, C. and B. Combe, *Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde*. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2017. **84**(4): p. 337-342
64. www.rheumatology.org.uk/.../dmard_grid_november_2009.pdf
65. www.partnersrx.com/.../antirheumaticdrugs.pdf
66. <http://vitalis.files.wordpress.com/2006/10/print29.pdf>
67. [www.comed.uobaghdad.edu.iq/.../DMARDs%20\(Dr.Najeb\).pdf](http://www.comed.uobaghdad.edu.iq/.../DMARDs%20(Dr.Najeb).pdf)
68. <http://www.ijprd.com/>
69. Saraux, A., Guedes, C., Allain, J., Devauchelle, V., Valls, I., Lamour, A., ... & Le, P. G. (1999). Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. The Journal of rheumatology*, 26(12), 2622-2627.
70. <http://www.lecofer.org/item-cours-1-19.php>
71. Chevalier, X., & Richette, P. (2005). Cartilage articulaire normal: anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement. *EMC-Rhumatologie-Orthopédie*, 2(1), 41-58.
72. Pouchot, J., & Vinceneux, P. (2004). Diagnostic, évolution et pronostic, pathogénie et traitement de la maladie de Still de l'adulte. *La Presse Médicale*, 33(15), 1019-1025.
73. Sany, J. (1999). *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. John Libbey Eurotext.
74. Weber, A. J., & De Bandt, M. (2000). Angiogenèse: mécanismes généraux et implications au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 67(8), 573-592.
75. <http://www.algerie-dz.com/forums/archive/index.php/t-120440.html>

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation : L'efficacité de la biothérapie dans le traitement de la PR

Age :

Sexe :

Antécédents :

Antécédents personnels :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Obstétricaux :

Antécédents familiaux :

Histoire de la polyarthrite :

-Date de début de la

symptomatologie

--	--	--

-Date du diagnostic

--	--	--

Traitement de fond antérieur :

Produit	doses	début	fin	motif de l'arrêt

Corticothérapie :

Date de début :

--	--	--

Dose administrée :

--	--	--

Date de l'arrêt :

--	--	--

Traitement de fond actuel :

--

Évaluation de l'activité : DAS 28 :

	Nombre d'articulations douloureuses	Nombre d'articulations gonflées	Echelle visuelle analogique EVA	VS/CRP	DAS 28
Avant traitement					
Après 3 mois de traitement					
Après 6 mois de traitement					
Après 9 mois de traitement					
Après 12 mois de traitement					

Evaluation fonctionnelle : HAQ

	HAQ
Avant traitement	
Après 3 mois de traitement	
Après 6 mois de traitement	
Après 9 mois de traitement	
Après 12 mois de traitement	

Evaluation radiologique :

Score de Sharp modifié par Van Der Heijde :

	Nombre d'articulations avec érosion	Nombre d'articulation avec pincement	Score de Sharp
Avant traitement			
Après 3 mois de traitement			
Après 6 mois de traitement			
Après 9 mois de traitement			
Après 12 mois de traitement			

Annexe 2 : Indice fonctionnel HAQ

Veillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de faire
<p>Habillement, soins corporels Etes-vous capable de : - Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ? - Vous laver les cheveux ?</p> <p>Se lever Etes-vous capable de : - vous lever d'une chaise - vous mettre au lit et vous lever du lit</p> <p>Les repas Etes-vous capable de : - couper votre viande - porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ? - ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?</p> <p>La marche Etes-vous capable de : - marcher en terrain plat à l'extérieur ? - monter 5 marches ?</p> <p>Hygiène Etes-vous capable de : - vous laver et vous sécher entièrement ? - prendre un bain ?</p>				

<p>- vous asseoir et vous relever des toilettes ?</p> <p>Attraper Etes-vous capable de : - prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête - vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?</p> <p>Préhension Etes-vous capable de : - ouvrir une porte de voiture ? - dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ? - ouvrir et fermer un robinet ?</p> <p>Autres activités Etes-vous capable de : - faire vos courses ? - monter et descendre de voiture ? - faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.</p>				
---	--	--	--	--

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne, accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,..) déambulateur, ustensiles spécialement adaptés, béquilles, chaise spécialement adaptée, fauteuil roulant

Autres, préciser.....

Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :

S'habiller et se préparer, manger, se lever, marcher

Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

Siège de WC surélevé, poignée ou barre de baignoire, siège de baignoire, instrument à long manche pour attraper les objets, ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts), instrument à long manche.

Autres, préciser.....

Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un:

Hygiène, saisir et ouvrir des objets, atteindre et attraper, courses et tâches ménagères

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine.

S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

Annexe 3 : Indice EMIR court

EMIR court					
ECHELLE DE MESURE DE L'IMPACT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOLOGIE					
version courte					
INSTRUCTIONS : Voici un questionnaire sur votre état de santé au cours des quatre dernières semaines . Répondez en mettant une simple croix (X) dans la case qui correspond le mieux à votre état. Nous vous remercions de bien vouloir répondre à toutes les questions.					
AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES ...	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
1. Avez-vous été physiquement capable de conduire une voiture ou d'utiliser les transports en commun ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Etes-vous resté(e) assis(e) ou couché(e) presque toute la journée ou toute la journée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Avez-vous eu des difficultés à faire certaines activités physiques intenses telles que : courir, soulever des objets lourds ou faire du sport ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Avez-vous eu des difficultés à marcher plusieurs centaines de mètres ou monter plusieurs étages ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pour marcher, avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un ou d'une canne, de béquilles ou d'un appareillage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous été capable d'écrire facilement avec un stylo ou un crayon ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous été capable de boutonner facilement des vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Avez-vous été capable de tourner facilement une clé dans une serrure ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avez-vous été capable de vous peigner facilement ou brosser vos cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Avez-vous été capable d'atteindre facilement des étagères situées au dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous habiller ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Avez-vous eu besoin de l'aide de quelqu'un pour vous mettre au lit ou en sortir ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Version courte 1.3 - Groupe Qualité de Vie en Rhumatologie 1995, Arthritis & Rheumatism 1997 ; 40 :1267-74
Adaptation française de l'AIMS2 - R. Meenan - Boston, Ms

AU COURS DES 4 DERNIERES SEMAINES ...

	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
13. Avez-vous eu de fortes douleurs articulaires ?	<input type="checkbox"/>				
14. Votre raideur matinale a-t-elle duré plus d'une heure après votre réveil ?	<input type="checkbox"/>				
15. Vos douleurs vous ont-elles gêné(e) pour dormir ?	<input type="checkbox"/>				
	Toujours	Très souvent	Quelque fois	Presque jamais	Jamais
16. Vous êtes vous senti tendu(e) ?	<input type="checkbox"/>				
17. Avez-vous été gêné(e) par votre nervosité ?	<input type="checkbox"/>				
18. Avez-vous eu mauvais moral ?	<input type="checkbox"/>				
19. Avez-vous pris plaisir à vos occupations ?	<input type="checkbox"/>				
20. Avez-vous eu le sentiment que vous étiez une charge, un fardeau pour les autres ?	<input type="checkbox"/>				
	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
21. Vous êtes-vous réuni avec des amis ou des proches ?	<input type="checkbox"/>				
22. Avez-vous passé un moment au téléphone avec des amis ou des proches ?	<input type="checkbox"/>				
23. Avez-vous assisté à une réunion organisée par une association sportive, politique, religieuse, etc ?	<input type="checkbox"/>				
24. Avez-vous pensé que votre famille ou vos amis étaient attentifs à vos besoins ?	<input type="checkbox"/>				
Répondez aux questions suivantes si vous avez exercé un travail rémunéré, un travail ménager ou un travail scolaire, au cours des 4 dernières semaines					
	Tous les jours	Presque tous les jours	Certains jours	Rarement	Jamais
25. Avez-vous été dans l'incapacité de faire un travail rémunéré, un travail ménager ou un travail scolaire ?	<input type="checkbox"/>				
26. Les jours où vous avez travaillé, avez-vous été obligé(e) de changer de façon de travailler ?	<input type="checkbox"/>				

Annexe 4 : Recommandation EULAR 2016⁽⁶⁰⁾

Tableau XI : Recommandation EULAR 2016

Overarching Principles	
A	Treatment of RA patients should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist.
B	Treatment decisions are based on disease activity and other patient factors, such as progression of structural damage, comorbidities and safety issues.
C	Rheumatologists are the specialists who should primarily care for RA patients.
D	RA incurs high individual, medical and societal costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist.
Recommendations	
1.	Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made.
2.	Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient.
3.	Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted.
4.	MTX should be part of the first treatment strategy.
5.	In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy.
6.	Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.
7.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered.
8.	If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD* ^{1,2} or a tsDMARD* ³ should be considered; current practice would be to start a bDMARD ⁵ .
9.	bDMARDs* ^{1,2} and tsDMARDs* ³ should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared to other bDMARDs.
10.	If a bDMARD* or tsDMARD† has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF inhibitor or an agent with another mode of action.
11.	If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD.
12.	If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered.

Résumé :

Le but de notre étude est de décrire la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde au niveau du service de médecine physique et de réadaptation CHU Tlemcen.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur 44 dossiers des patients atteints de la PR.

Une prévalence féminine a été constatée avec un sexe ratio de 3 femmes pour un homme. L'âge moyen était 55,6 ans. Un traitement de fond a été instauré dans tout les cas dont 61,36% de patients ont été traité par monothérapie type méthotrèxate et 34,09% ont bénéficié d'une association de plusieurs DMARD. La corticothérapie restait très prescrite durant les premiers mois de traitement et pendant les poussées. La biothérapie a été indiquée en cas d'échec ou de contre indications aux traitements de fond classique.

Cette enquête montre l'efficacité de la biothérapie dans la prise en charge de la PR.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, traitement de fond, échec, biothérapie

Abstract :

The purpose of our study is to describe the management of rheumatoid arthritis at the physical Medicine and Rehabilitation Service level CHU Tlemecen.

This is a retrospective descriptive study of 44 patients with RA.

A female prevalence was found with a sex ratio of 3 women for one man. The average age was 55,6 years. A basic treatment was introduced in all cases, in which 61,36% of patients were treated by methotrexate monotherapy and 34,09% benefited from an association of several DMARD. Corticosteroid therapy remained very prescribed during the first months and during the relapses. Biotherapy has been indicated in case of failure or contraindication to conventional DMARDs.

This survey shows the effectiveness of biotherapy in the management of RA.

Keywords : Rheumatoid Arthritis, DMARD, failure, biotherapy

ملخص :

أجريت هذه الدراسة الوصفية بأثر رجعي على 44 ملف لمرضى يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي و التي تهدف من خلالها إلى وصف الرعاية و العلاج الذي يتلقاه هؤلاء المرضى على مستوى مصلحة الطب الفيزيائي و إعادة التأهيل بالمركز الاستشفائي الجامعي بتلمسان

من خلال هذه الدراسة لاحظنا أن نسبة الإناث المصابين بهذا المرض أكثر من الذكور بنسبة 3 إناث تقابل ذكر واحد كما وجدنا أن معدل العمر يقدر ب 55,6 سنوات. في كل الحالات تم اللجوء إلى المعالجة الجذرية حيث عولجت نسبة 61,36 بالمائة من المرضى بعلاج أحادي يتمثل في الميثوتركسات أما 39,09 بالمائة من المرضى تمت معالجتهم بإشراك عدة أدوية مضادة للروماتيزم لتغيير نمط المرض. أما أدوية الكورتكويد فتوصف خلال الأشهر الأولى للعلاج و كذا عند ظهور أي نوبة. يتم اللجوء إلى العلاجات البيولوجية في حالة فشل الأدوية المضادة للروماتيزم أو وجود موانع لاستخدامها.

توضح هذه الدراسة مدى فعالية العلاجات البيولوجية في محاربة التهاب المفاصل الروماتويدي.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي، الأدوية المضادة للروماتيزم، فشل، العلاجات البيولوجية.