

LISTE DES ABREVIATIONS

5-ASA	: 5-amino-salicylique
ABC	: Binding cassette
Ac	: Anticorps
ADCC	: Cytolyse cellulaire dépendante des anticorps
Ag	: Antigène
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
APRIL	: A proliferation inducing ligand
APRIL-R	: APRIL récepteur
APS	: Antipaludéens de synthèse
ATP	: Transporteurs adénosine triphosphate
AZA	: Azathioprine
BAFF	: B cell activating factor belonging to the TNF family
BAFF-R	: BAFF récepteur
BCMA	: B cell maturation antigen
BCR	: Récepteur du lymphocyte B
Be	: B effecteur
BLYS	: B lymphocyte stimulator
CD	: Cellule dendritique
CDC	: Complement dependant cytotoxicity
COX1	: Cyclooxygénases 1
COX2	: Cyclooxygénases 2
CPD	: Cellule présentatrice d'antigène
CRP	: C-réactive protéine
CV	: Champ visuel

DAMP	: Damage associated molecular pattern
DM	: Dérouillage matinal
EN	: Echelle numérique
EPS	: Electrophorèse des protéines sériques
ERG	: Electrorétinogramme
EV	: Echelle verbale
EVA	: Echelle visuelle analogique
FO	: Fond d'œil
FPGS	: Folyl poly-glutamyl synthetase
GGH	: Gamma glutamyl ⁶ hydrolase
HCQ	: Hydroxychloroquine
HLA	: Human leukocyte antigen
HTA	: Hypertension artérielle
Ig	: Immunoglobuline
IgM	: Immunoglobuline de type M
IKB	: NF-B inhibitor α
IL1	: Interleukine1
IL10	: Interleukine10
IL-2R	: Récepteur de l'interleukine2
IL4	: Interleukine 4
IL6	: Interleukine 6
IL8	: Interleukine 8
I'INF-δ	: Interferon gamma
LB	: Lymphocyte B
LEF	: Léflunomide
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
SGSP	: Syndrome de Gougerot Sjögren primitif
SGSS	: Syndrome de Gougerot Sjögren secondaire

AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
PM	: Polymyosite
LS	: Lupus systémique
LT	: Lymphocyte T
LTL α	: Lymphotoxines α
LTL β	: Lymphotoxines β
MAI	: Maladies auto-inflammatoires
MMF	: Mycophénolate mofétil
MTX	: Méthotrexate
MTX-PGs	: Méthotrexate poly-glutamylé
MWS	: Syndrome de Muckle-Wells
NAD	: Nombre d'articulations douloureuses
NAG	: Nombre d'articulations gonflées
NF-KB	: Nuclear factor-kB
NK	: Natural killer
OCT-SD	: Tomographie par cohérence optique domaine spectral
PAMP	: Pathogen associated molecular pattern
PRR	: Pattern recognition receptors
RN	: Réveil nocturne
SPA	: Spondyloarthrites
TACE	: TNF convertase enzyme
TACI	: Transmembrane activator and calcium modulator ligand interactor
TCD4+	: Lymphocytes TCD4
TCD8+	: Lymphocytes TCD8
TCR	: Récepteur du lymphocyte T
TGF-β	: Transforming Growth Factor
TLR	: Récepteurs Toll-like
TNF-α	: Tumor necrosis factor α

Treg : Cellule T régulatrice
VS : Vitesse de sédimentation
XO : Xanthine oxydase

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Apprêtement de l'antigène et présentation antigénique aux molécules HLA.....	10
Figure 2 : Présentation des peptides aux lymphocytes TCD4 et TCD8 par la CD	11
Figure 3 : Synapse immunologique.....	12
Figure 4 : Le facteur de transcription NF-KB	14
Figure 5 : Cascades moléculaires du premier signal.....	14
Figure 6 : Représentation des 3 signaux après activation du LT	16
Figure 7 : Les différentes phases du cycle cellulaire	17
Figure 8 : La différenciation des lymphocytes T auxiliaires sous l'action de la CD	18
Figure 9 : La différenciation du LTCD4+ naïf sous l'action de BAFF	19
Figure 10 : Développement du LB dans la moelle osseuse et dans les OLS	21
Figure 11 : Captation de l'antigène par le lymphocyte B	22
Figure 12 : Activation du LB par le LT	24
Figure 13 : Activation du LB par BAFF / APRIL	25
Figure 14 : L'inflammasome et son mécanisme d'action.....	31
Figure 15 : Mécanisme de production de l'IL1	32
Figure 16 : Mécanisme d'action de l'IL1- β par le biais de ses récepteurs membranaires et solubles.....	32
Figure 17 : Différentes actions de l'interleukine 1.....	33
Figure 18 : Mécanisme d'action de l'IL6.....	34
Figure 19 : Les différentes actions de IL6.....	35
Figure 20 : TNF- α , lymphotoxines et leurs récepteurs	36
Figure 21 : Voies de signalisation du tumor necrosis factor α	37
Figure 22 : Les différentes actions du TNF α	38
Figure 23 : Coopération entre les cellules de l'immunité innée et adaptative..	39

Figure 24 : déformation à type de boutonnière	42
Figure 25 : déformation en maillet	43
Figure 26 : déformation en coup de vent cubital.....	43
Figure 27 : déformation en col de signe	44
Figure 28 : langue fissurée chez un patient présentant un syndrome de Gougerot Sjögren	45
Figure 29 : Parotidomégalie chez un patient présentant un syndrome de Gougerot Sjögren	45
Figure 30 : paradontopathie avec déchaussement des dents chez un patient présentant un syndrome de Gougerot Sjögren.....	46
Figure 31 : Radiographie des mains et poignets de face montre chez un patient présentant PR montre des érosions au niveau de la 5eme tête MTP.	47
Figure 32 : une carpite de 4 de larsen chez un patient présentant une PR.....	48
Figure 33 : Radiographie des pieds ¾ montre une épine calcanéenne bilatérale chez un patient présentant une spondylarthrite ankylosante.	48
Figure 34 : Radiographie du bassin montre une sacro iléite à droite chez un patient présentant une spondylarthrite ankylosante	49
Figure 35 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoires.....	55
Figure 36 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	56
Figure 37 : Mécanisme d'action cellulaire du methotrexate.....	58
Figure 38 : Mécanisme d'action cellulaire du methotrexate	59
Figure 39 : Mécanisme d'action du léflunomide.	62
Figure 40 : Mécanisme d'action de l'azathioprine, le léflunomide et le mycophénolate mofétil.....	64
Figure 41 : Mécanisme d'action de la ciclosporine	67
Figure 42 : Mécanisme d'action des agents hypo-uricémiants.....	71
Figure 43 : mécanisme d'action des anti-interleukines 1	73
Figure 44 : Mécanisme d'action des anti-TNF α	74
Figure 45 : Mécanisme d'action de l'anti BAFF et APRILL	77

Figure 46 : Inhibition de l'activation du lymphocyte T par la CTLA4.....	79
Figure 47 : Mécanisme d'action des différentes biothérapies.....	81
Figure 48 : Répartition des patients en fonction du sexe	101
Figure 49 : Répartition des patients selon leur ethnie	103
Figure 50 : Répartition des patients en fonction du statut matrimonial	104
Figure 51 : Répartition des patients selon leur niveau d'étude.....	105
Figure 52 : Répartition des patients en fonction de la profession.....	106
Figure 53 : Répartition des patients en fonction du délai diagnostique.	107
Figure 54 : Répartition des patients en fonction des pathologies retrouvées...	108
Figure 55 : Répartition des patients selon les connectivites	109
Figure 56 : Répartition des patients selon les maladies auto-inflammatoires.	110
Figure 57 : Médicaments utilisés	112
Figure 58 : Evaluation du nombre d'articulations douloureuses chez les nouveaux.....	114
Figure 59 : Evaluation du NAD chez les anciens malades	115
Figure 60 : Evaluation du NAG chez les nouveaux malades	116
Figure 61 : Evaluation du nombre d'articulations gonflées pour les anciens..	117
Figure 62 : Evaluation du SF36 des anciens malades	119
Figure 63 : Evaluation du SF36 des anciens malades	120
Figure 64 : Evaluation de la vitesse de sédimentation moyenne chez nos patients	124
Figure 65 : Evaluation de la C réactive protéine lors de l'étude.....	125
Figure 66 : Effets secondaires observés	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Modification des protéines plasmatiques au cours de l'inflammation	30
Tableau II : signes des maladies inflammatoires	51
Tableau III : Traitements ayant une autorisation de mise sur le marché en France dans la douleur neuropathique ou un sous-type de la douleur neuropathique.....	53
Tableau IV : les interleukines 1 et leur pharmacocinétique	72
Tableau V : les interleukines 6 et leur pharmacocinétique	73
Tableau VI : les anticytokines du lymphocyteT et leur pharmacocinétique	75
Tableau VII : les anticytokines du lymphocyte B et leur pharmacocinétique. .	76
Tableau VIII : les biothérapies à visée anti-lymphocytaire B.....	78
Tableau IX : Répartition des patients en fonction de leur origine géographique	102
Tableau X: Répartition des patients selon le territoire sénégalais	102
Tableau XI : Répartition des patients selon les arthrites juvéniles idiopathiques.	111
Tableau XII : Répartition des patients en fonction de la durée du traitement. .	113
Tableau XIII : La dose cumulative des médicaments utilisés en mg	113
Tableau XIV : Evaluation du NHP au cours des évaluations.....	118
Tableau XV : Evaluation de l'indice de Lee.....	121
Tableau XVI : Evaluation du BASFI.....	122
Tableau XVII : Evaluation du BASDAI.....	122
Tableau XVIII : Evaluation de l'ESSPRI	123
Tableau XIX: Evaluation de l'électrophorèse des protéines sériques	126

TABLE DES MATIERES

[illegible]

II.2.5.	Activation du lymphocyte B.....	23
II.2.5.1.	Activation du lymphocyte B par le biais de BCR.....	23
II.2.5.2.	Activation du lymphocyte B par le lymphocyte T.....	23
II.2.5.3.	Activation du lymphocyte B par BAFF	24
II.2.5.4.	Activation du lymphocyte B par APRIL	24
II.2.6.	Le rôle du lymphocyte B activé	25
III.	LA REACTION INFLAMMATOIRE	27
III.1.	La réaction inflammatoire aigüe	27
III.2.	La réaction inflammatoire chronique	28
III.3.	Le syndrome inflammatoire clinique.	28
III.4.	Le syndrome inflammatoire biologique	29
III.5.	Les principales cytokines de la réaction l'inflammation	31
III.5.1.	L'interleukine 1	31
III.5.2.	L'interleukine 6	34
III.5.3.	Tumor necrosis factor.....	36
IV.	LA COOPERATION ENTRE LE SYSTEME IMMUNITAIRE INNE ET ADAPTATIF.....	39
V.	LE DIAGNOSTIC DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES	40
V.1.	CDD.....	40
	Les critères de classification	51
VI.	LE TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES.....	52
VI.1.	Le but.....	52
VI.2.	Les moyens.....	52
VI.2.1.	Les moyens non pharmacologiques	52
VI.2.2.	Les moyens pharmacologiques	52
VI.2.2.1.	Les traitements symptomatiques.....	53
VI.2.2.1.1.	Les traitements symptomatiques généraux.....	53
VI.2.2.1.2.	Les traitements symptomatiques locaux.....	54
VI.2.2.2.	Les traitements de fond.....	54
VI.2.2.2.1.	Les traitements de fond classiques comprennent	54

VI.2.2.2.1.1.	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	54
VI.2.2.2.1.2.	Les Corticoïdes.....	55
VI.2.2.2.1.3.	Les Antipaludéens de synthèse	56
VI.2.2.2.1.4.	Le Méthotrexate	57
VI.2.2.2.1.5.	La Salazoprine.....	59
VI.2.2.2.1.6.	L'Azathioprine	60
VI.2.2.2.1.7.	Le Léflunomide	61
VI.2.2.2.1.8.	Le Cyclophosphamide.....	62
VI.2.2.2.1.9.	Le Mycophenolate mofetil	63
VI.2.2.2.1.10.	La Chlorambucil.....	64
VI.2.2.2.1.11.	Les Sels d'or.....	65
VI.2.2.2.1.12.	La D-pénicillamine.....	65
VI.2.2.2.1.13.	La Ciclosporine	66
VI.2.2.2.1.14.	Le Thalidomide	67
VI.2.2.2.1.15.	Les Inhibiteurs de la xanthine oxydase	68
VI.2.2.2.1.16.	Les Uricosuriques.....	68
VI.2.2.2.1.17.	Les Uricolytiques	70
VI.2.2.2.2.	Les traitements de fond innovants ou biothérapies	71
VI.2.2.2.2.1.	Les Anticytokines pro-inflammatoires.....	72
VI.2.2.2.2.2.	Les Anticytokines du lymphocyte T	75
VI.2.2.2.2.3.	Les Anticytokines du lymphocyte B	76
VI.2.2.2.2.4.	Les biothérapies qui ciblent le lymphocyte B.	78
VI.2.2.2.2.5.	Les biothérapies ciblant les molécules de co-stimulation	78
VI.2.2.2.2.6.	Les Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires	80
VI.2.3.	Les moyens physiques du traitement	81
VI.2.4.	Les moyens chirurgicaux du traitement	81

VII. LE ROLE DU PRATICIEN DANS LA PRISE EN CHARGE	
THERAPEUTIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES	82
VIII. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES RHUMATISMES	
INFLAMMATOIRES	83
VIII.5.1. Connectivites	83
VIII.5.2. Spondyloarthrites	83
VIII.5.3. Pour les arthrites microcristallines	83
VIII.5.4. Les vascularites.....	83
DEUXIEME PARTIE	84
I. CADRE ET TYPE D'ETUDE	85
I.1. Cadre d'étude	85
I.2. Type d'étude.....	85
II. PATIENTS ET METHODES	85
II.1. Population d'étudiée.....	85
II.1.1. Critères d'inclusion	86
II.1.2. Critères de non inclusion	86
II.2. Méthodologie.....	86
II.2.1. Déroulement de l'étude	86
II.2.2. Description des données recueillies au cours de l'étude	87
II.2.2.1. Données épidémiologiques	87
II.2.2.2. Données diagnostiques.....	87
II.2.2.2.1. Le délai diagnostique.....	87
II.2.2.2.2. Les pathologies inflammatoires.....	88
II.2.2.3. Données thérapeutiques	89
II.2.2.3.1. Les médicaments utilisés	90
II.2.2.3.2. Les indications du traitement.....	91
II.2.2.3.3. La durée du traitement.....	91
II.2.2.3.4. La dose cumulative	92
II.2.2.4. Données évolutives	92
II.2.2.4.1. Données de l'efficacité du traitement de fond.....	92

II.2.2.4.1.1.	Données cliniques.....	92
II.2.2.4.1.2.	Données des indices algo-fonctionnels et de qualité de vie	93
II.2.2.4.1.3.	Données paracliniques.....	97
II.2.2.4.1.4.	Données des critères composites.....	97
II.2.2.4.2.	Données de la tolérance du traitement de fond	98
II.2.2.4.2.1.	Données cliniques.....	98
II.2.2.4.2.2.	Données paracliniques.....	100
II.2.3.	Gestion et analyse des données	100
III.	RESULTATS.....	101
III.1.	Donnés épidémiologiques	101
III.1.1.	Fréquence	101
III.1.2.	Sexe	101
III.1.3.	Age.....	102
III.1.4.	Origine géographique	102
III.1.5.	Ethnie.....	103
III.1.6.	Statut matrimonial	104
III.1.7.	Niveau d'étude.....	105
III.1.8.	Profession	106
III.2.	Données diagnostiques	107
III.2.1.	Délai au diagnostique	107
III.2.2.	Les pathologies retrouvées	108
III.2.2.1.	Les connectivites retrouvées chez l'adulte	109
III.2.2.2.	Maladies auto-inflammatoires retrouvées chez l'adulte	110
III.2.2.3.	Arthrites juvéniles idiopathiques retrouvées.....	111
III.2.2.4.	Vascularites retrouvées	111
III.3.	Données thérapeutiques.....	112
III.3.1.	Les médicaments utilisés.....	112
III.3.2.	Durée du traitement	113
III.3.3.	Dose cumulative des médicaments.....	113

III.4. Données évolutives	114
III.4.1. Données de l'efficacité du traitement de fond	114
III.4.1.1. Données cliniques	114
III.4.1.2. Données des indices algo-fonctionnels et de qualité de vie ..	118
III.4.1.3. Données paramètres	124
III.4.1.4. Données des critères composites	126
III.4.2. Données de la tolérance du traitement de fond	127
IV. DISCUSSION.....	129
IV.1. Données épidémiologiques	129
IV.1.1. Sexe ratio	129
IV.1.2. Age.....	129
IV.1.3. L'origine géographique	130
IV.1.4. L'ethnie.....	130
IV.1.5. Le niveau d'étude	131
IV.2. Les données diagnostiques.....	131
IV.2.1. Délai diagnostique	131
IV.2.2. Pathologies indiquant la mise sous traitement de fond	132
IV.2.3. Les médicaments utilisés.....	132
IV.3. Evaluation de l'efficacité du traitement de fond	133
IV.4. Evaluation de la tolérance	134
IV.4.1. Complications infectieuses.....	134
IV.4.2. Diabète, hypertension artérielle.....	134
IV.4.3. Rétinopathie.....	135
IV.4.4. Fibrose pulmonaire.....	135
CONCLUSION.....	137
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	142
ANNEXES	

INTRODUCTION

Les affections en rhumatologie sont individualisées en deux grandes catégories : les rhumatismes inflammatoires et les rhumatismes dégénératifs ou mécaniques. Les affections inflammatoires sont individualisées en maladies auto-immunes systémiques encore appelées connectivites (principalement, la PR, le SGS, le LES, les myopathies inflammatoires, la sclérodermie, le syndrome de Sharp) et en maladies auto-inflammatoires (essentiellement les spondyloarthrites, les arthrites microcristallines, la maladie de Still) **[118, 131]**.

La prise en charge de ces affections est multidisciplinaire et a pour objectifs le contrôle de la douleur, le maintien de la fonction articulaire, de la qualité de vie, la limitation des lésions structurales articulaires, la prévention des complications viscérales et l'insertion socio-professionnelle. Les moyens utilisés sont multiples, mais individualisables en 4 volets complémentaires : les moyens non pharmacologiques, les moyens pharmacologiques au sein desquels on individualise les traitements à visée symptomatique et les traitements dits de fond, les moyens physiques et les moyens chirurgicaux **[23, 31, 54, 84, 93]**.

Le traitement de fond comprend deux volets :

- Les traitements de fond classiques ou conventionnels qui sont des traitements non spécifiques agissant sur toutes les étapes de la réaction inflammatoire **[11, 31, 93]**.
- Les traitements de fond innovants ou biothérapies sont des traitements spécifiques, utilisant des produits biologiques dans un but thérapeutique ciblé **[4, 97, 98, 108]**.

Les traitements de fond sont caractérisés par leur capacité à freiner l'évolution de la maladie, avec un effet symptomatique retardé et un effet structural permettant la limitation ou l'arrêt des lésions radiologiques.

Le cadre nosologique des traitements de fond classique est évolutif. En effet, jusqu'à une époque récente, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et

les corticoïdes étaient considérés comme des traitements symptomatiques dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques.

D'après de récents travaux, les AINS et les corticoïdes à faible dose auraient un effet structural et pourraient être considérés comme des traitements de fond respectivement, dans les spondyloarthrites, et dans la PR [31, 144].

Ces traitements de fond classiques comme innovants peuvent être à l'origine de complications d'où l'intérêt d'une indication précise et d'une surveillance pour évaluer leur efficacité et leur tolérance.

Les études portant sur les traitements de fond au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques sont surtout rapportées dans la littérature occidentale par **Ancchino C** et al en Italie, **Saraux A** et al en France et **Horneff G, Roll Pet** al en Allemagne, **Geborek P** et al dans le sud de la Suède. Ces études étaient centrées, essentiellement sur le Méthotrexate (pour le traitement de fond classique) et les biothérapies[3, 24, 56, 65,66, 123, 127].

En Afrique, les études sont dominées par celles portant sur leurs aspects épidémiologiques [72, 118].

Les rares études sur les traitements de fond portent sur le MTX dans la prise en charge de la PR. Ces études ont été réalisées :

- Au Maroc par **Benbouazza K** et al [9,10].
- Au Sénégal par **Ka MM** et al, **Diouf ML** et al et **Ndong S** et al ces études portent sur la PR et le MTX [37,79,80] .

Notre étude se donnait pour objectif d'étudier les indications, l'efficacité et la tolérance des traitements de fond chez des patients présentant un rhumatisme inflammatoire dans le service de rhumatologie de L'HALD.

PREMIERE PARTIE

Les rhumatismes inflammatoires comme leur nom l'indique sont sous-tendus par un processus inflammatoire gouverné par le système immunitaire. La meilleure connaissance actuelle des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse immunitaire est à l'origine :

- de nouveaux concepts nosologies de ces pathologies inflammatoires qui sont actuellement individualisées en pathologies auto-immunes et en pathologies auto-inflammatoires **[131]**.
- du développement de nouveaux traitements symptomatiques (tels que les AINS de nouvelle génération : les anti-COX2) et de traitements dits de fond qui peuvent être classés selon leurs caractéristiques en traitements chimiques (ou classiques) et biologiques (innovants)**[31, 48,98]**.

Pour une meilleure compréhension de ces applications cliniques et thérapeutiques, il convient de rappeler les mécanismes cellulaires et humoraux du système immunitaire.

Le système immunitaire permet la discrimination entre les structures du soi (auto-antigènes) et du non soi (antigènes étrangers qui représentent un danger pour l'individu).

Il est individualisé en deux systèmes complémentaires lors de la réponse immune : l'immunité innée et l'immunité adaptative **[73]**.

I. IMMUNITE INNEE

L'immunité innée ou immunité naturelle concerne les réactions non spécifiques d'antigène, non adaptatives, ne générant pas de mémoire immunitaire. Les moyens de l'organisme mis en jeu sont des moyens physiques, cellulaires et humoraux (complément, peptides antimicrobiens, protéine C reactive, lectines). Ces moyens interviennent quel que soit l'antigène en cause [28,44].

I.1. Les barrières

- **Physiques** : constituées par la peau, les muqueuses, les séreuses.
- **Chimiques** : le pH et certaines substances secrétées par la peau et les muqueuses.
- **Barrières physiologiques** : la flore bactérienne.

I.2. Les cellules de l'immunité innée

Il s'agit essentiellement :

- Des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou basophiles ;
- Des cellules du système monocytes-macrophages-dendritiques ;
- Les lymphocytes NK et les lymphocytes gamma/delta ;
- Des plaquettes ;
- Des cellules endothéliales, kératinocytes et les fibroblastes [39, 44,73].

I.3. Les récepteurs des cellules de l'immunité innée

Les cellules de l'immunité innée sont activées par un groupe de récepteurs qui sont les Patterns recognitions receptors (PRR) dont il existe 3 types :

❖ Les récepteurs sécrétés

Le complément et le système MBL agissent avec les anticorps naturels. Ils jouent un rôle d'opsonisation en se fixant sur les micro-organismes et facilitent leur élimination par les cellules phagocytaires.

Le complément permet également la lyse directe des germes via le complexe d'attaque membranaire et favorise la présentation de l'antigénique par les cellules dendritiques (CD) [1, 69].

❖ Les récepteurs internalisés

Ces récepteurs d'endocytose membranaires sont impliqués dans la reconnaissance et l'internalisation des micro-organismes[1, 34, 73].

❖ Les récepteurs TLR

Les TLR induisent un signal cellulaire. Ils sont au nombre de dix, dont certains sont transmembranaires et d'autres cytosoliques (TLR 3, 7, 8, 9) [1, 69, 52, 73, 122].

I.4. Les ligands des cellules de l'immunité innée

Les PRR reconnaissent des signaux « danger » qui sont de deux types :

Les PAMP qui sont d'origine exogène ;

Les DAMP qui sont d'origine endogène [103].

I.5. Les médiateurs solubles de l'immunité innée

Ils sont multiples, variés et sont interconnectés.

Les principaux étant :

- Les médiateurs plasmatiques dont les 4 principaux sont les systèmes de contact, le complément, la coagulation et la fibrinolyse.
- Les médiateurs lipidiques ;
- Les cytokines dont il existe plusieurs types :
 - Les cytokines pro-inflammatoires:

Interleukine1(IL1), Interleukine 6 (IL6), Interleukine 8 (IL8), TNF- α

- Les chimiokines ;
- Les cytokines anti-inflammatoires :

Interleukine 4 (IL4), Interleukine10 (IL10), TGF- β [17,18].

I.6. Le rôle de l'immunité innée

Le principal rôle de l'immunité innée est de présider à la création de la réaction inflammatoire (sur laquelle nous allons revenir), appelée « le bras armé » de l'immunité adaptative [19, 69, 102].

II. IMMUNITE ADAPTATIVE

L'immunité adaptative ou spécifique est caractéristique par sa capacité à reconnaître spécifiquement l'antigène et à différencier le soi du non soi. Les cellules de l'immunité adaptative sont constituées par les lymphocytes T et les lymphocytes B [16].

II.1. Lymphocyte T

II.1.1. Ontogénèse et maturation

Une cellule souche de la moelle osseuse donne naissance à des cellules précurseurs de lymphocytes T ou pré-T. Les lymphocytes vont au thymus et au niveau de celui-ci, on décrit 2 populations principales qui sont constituées par les thymocytes corticaux (sont en majorité relativement immatures) et les thymocytes médullaires plus matures à ce niveau les lymphocytes acquièrent de nouveaux marqueurs à leur surface [77].

II.1.2. Les récepteurs du lymphocyte T

Les récepteurs des lymphocytes T sont principalement constitués par TCR, CD3, CD4, CD28, CD40L, CD52, BAFF-R [50].

II.1.3. Captation, apprêtement et présentation de l'antigène au LT

❖ Captation et apprêtement

Elle est dévolue aux CPA, principalement les CD qui vont capter les antigènes, les découpant permettant de se retrouver dans les compartiments endosomaux des peptides, correspondant aux épitopes antigénéniques.

Les antigènes d'origine endogène sont découpés en peptides de 9 acides aminés dans le réticulum endoplasmique par des protéasomes avant de se lier aux molécules HLA de classe I [1,40].

- Les antigènes d'origine exogène sont découpés en peptides de 20 à 25 acides aminés dans l'endosome par des protéasomes ensuite vont se lier aux molécules HLA de classe II [99].

Ce schéma montre les étapes de l'apprêtement de l'antigène.

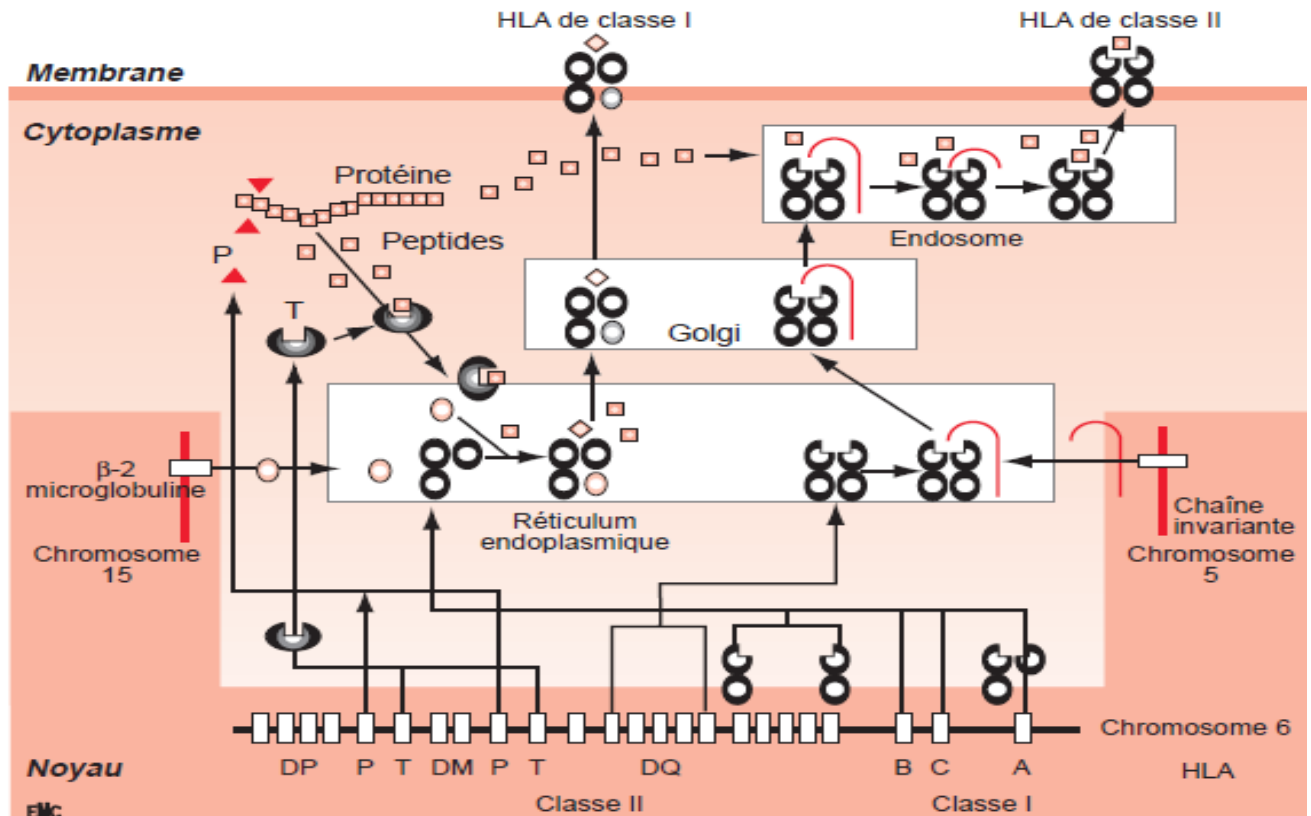


Figure 1 : Apprêtement de l'antigène et présentation antigénique aux molécules HLA [29].

❖ Présentation de l'antigène au lymphocyte T

- Pour les antigènes d'origine endogène, le couple peptide antigénique et molécule HLA de classe I va être transloqué à la membrane cellulaire où l'antigène va être présenté aux lymphocytes TCD8⁺ (TCD8⁺) par les CPA [1,40].
- Les antigènes d'origine exogène seront couplés aux molécules HLA de classe II, puis présentés aux lymphocytes TCD4⁺ (TCD4⁺) par les CPA [99].

La figure 2 représente la présentation des peptides aux lymphocytes TCD4 et TCD8 par la CD.

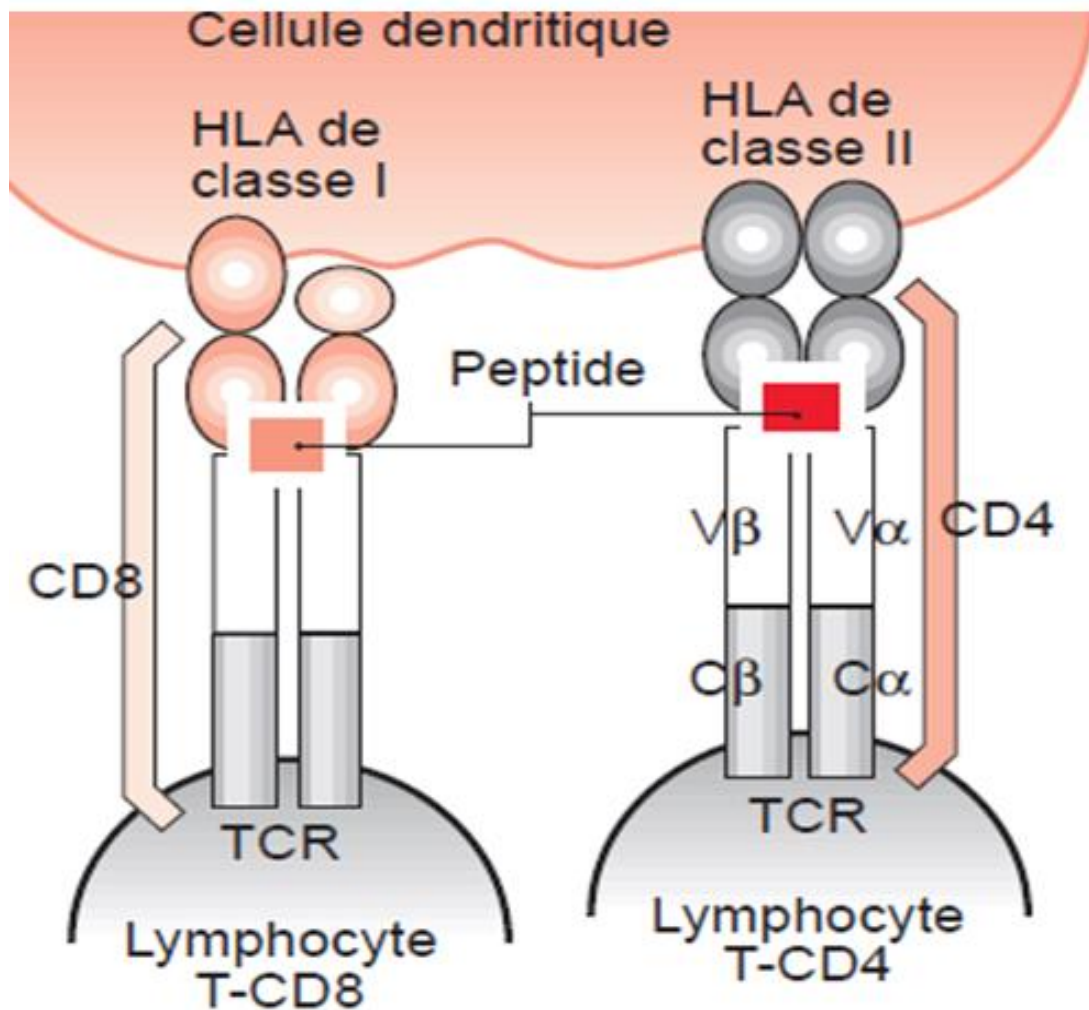


Figure 2 : Présentation des peptides aux lymphocytes TCD4 et TCD8 par la CD [29].

II.1.4. Reconnaissance de l'antigène par le Lymphocyte T.

Les LT reconnaissent l'antigène présenté par les molécules HLA par le biais de leur récepteur TCR et des co-récepteurs au niveau de la « synapse immunologique » où plusieurs signaux sont exprimés de façon séquentielle.

Le TCR α/β , le plus fréquemment rencontré, exprimé avec CD3, va reconnaître l'antigène. Interviennent également dans le processus des molécules d'adhésion (CD2-CD58, CD11/CD18-CD54) et des molécules de co-stimulation (CD154-CD40 et CD40-CD80) [45].

Cette figure montre la coopération cellulaire entre CPA et lymphocyte T.

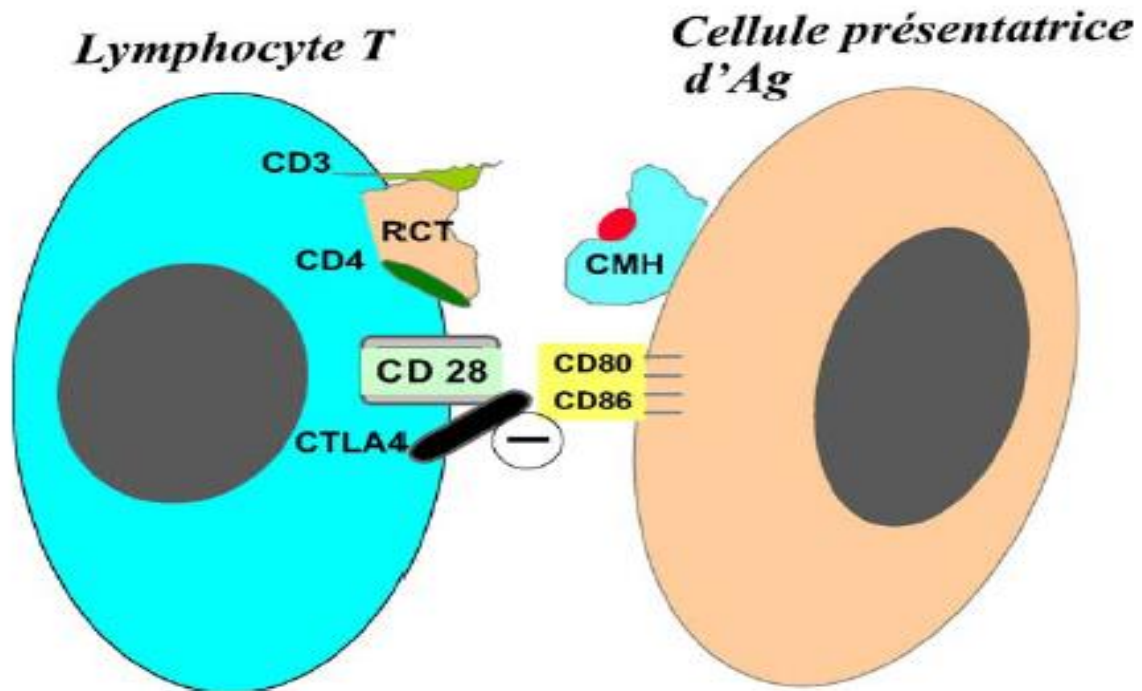


Figure 3 : Synapse immunologique [45].

II.1.5. Activation du lymphocyte T

L'activation du LT aboutit à une transduction du signal provoquant la synthèse protéique, la multiplication ou la prolifération cellulaire et enfin la différenciation cellulaire T. L'activation lymphocytaire est contrôlée dans le temps et le clone qui a proliféré subit une contraction liée à de nouveaux signaux limitants (CD80-CD152, CD45) [34].

III.1.5.1. La synthèse des protéines et la prolifération cellulaire

❖ Les différents signaux

Succinctement la synthèse protéique requiert plusieurs signaux.

➤ Le premier signal

Il est secondaire à la reconnaissance d'un déterminant antigénique chargé sur les molécules HLA et le récepteur TCR du LT [34].

Ce premier signal est transmis par la molécule CD3 couplée aux protéines tyrosine kinase Ick et ZAP-70 qui le relaient par trois voies de signalisation :

- La voie des MAP kinases (MAPK) qui activent le facteur de transcription AP-1 (Activator Protein 1) ;
- La voie du couple calcium-calcineurine qui active le facteur de transcription NFAT (Nuclear Activating Factor) ;
- La voie de la protéine kinase C théta (PCK-théta) qui active le facteur de transcription NK-KB.

Ces facteurs de transcription conduisent à l'expression de :

- CD40L (CD40 ligand ou CD154) qui engage son ligand CD40 sur la CPA qu'elle active, induisant une augmentation de l'expression des molécules CD80 et CD86 ;
- IL2 ;
- Chaîne α (CD25) du récepteur de l'IL2.

Ce premier signal permet au lymphocyte T CD4⁺ de passer de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire [20,125].

Le NFKB est un facteur de transcription ubiquitaire formé de deux sous-unités principales : p 50 et p 65. Cet hétérodimère est présent dans le cytoplasme des cellules au repos sous forme complexée à une protéine inhibitrice Ikb. Dans la cellule activée, le complexe NF-KB/IKB est phosphorylé suivi de la dégradation d'IKB par la voie ubiquitine-protéasomes, ce qui libère NF-KB qui va se fixer

dans le noyau sur une séquence consensus KB où il va induire de nombreux gènes dont celui du TNF- α , de l'IL1- α et β , de l'IL6 et de l'inhibiteur cytoplasmique I κ B [133].

Les figures 4 et 5 montrent le facteur de transcription NF-KB et les cascades moléculaires du premier signal conduisant à la production IL2.

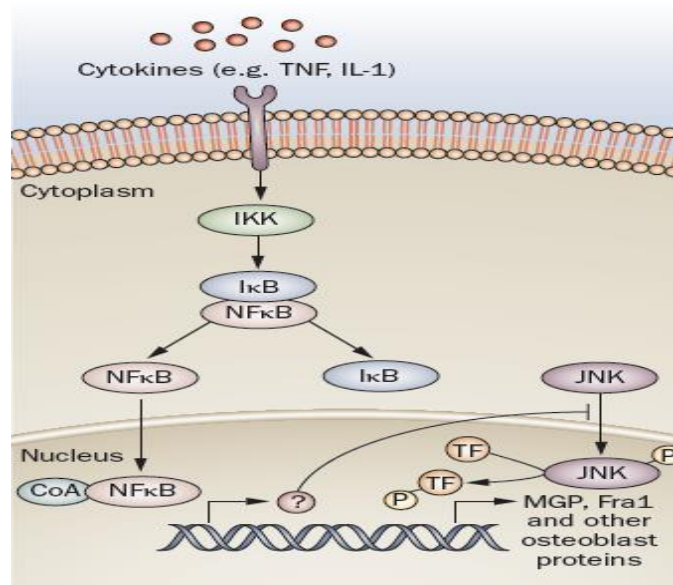


Figure 4 : Le facteur de transcription NF-KB [133].

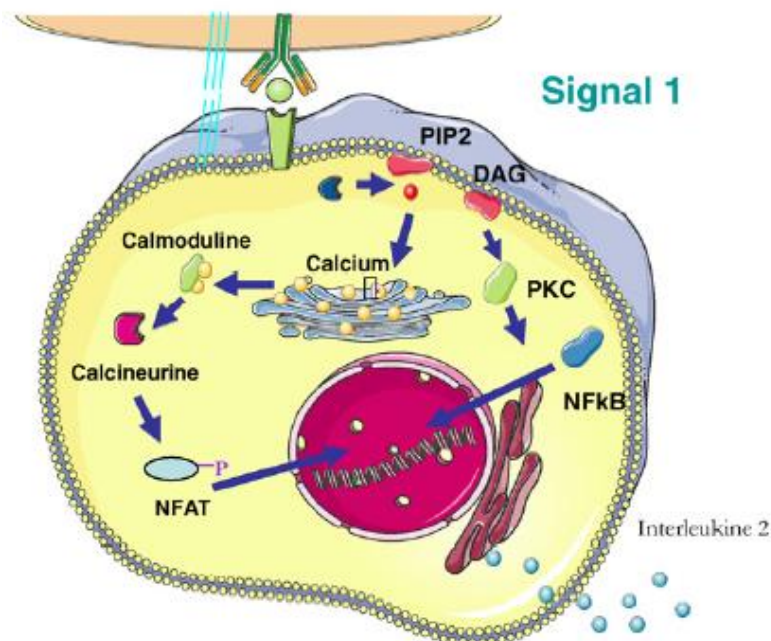


Figure 5 : Cascades moléculaires du premier signal [67].

➤ **Le deuxième signal**

C'est un signal de co-stimulation qui vient renforcer le premier signal en activant AP-1, qui complexé à NFAT transactive les gènes IL2 et IL-2R. Il est fourni par les interactions entre des molécules membranaires, situées sur le lymphocyte T (CD28) et la CPA (CD 80/86). Il est délivré par l'engagement de la molécule de cosignal CD28 sur le LT qui renforce le signal transmis par le TCR. L'action coordonnée des signaux 1 et 2 permet la synthèse de protéines d'activation lymphocytaire comme IL2 et la chaîne α du récepteur de l'IL2 [34,125].

➤ **Le troisième signal**

Le signal 3 est induit par la fixation de l'IL2 sur son récepteur de haute affinité et permet la progression du cycle cellulaire (passage G1 à S). Cette fixation active l'une des trois voies de signalisation suivantes :

- Une voie MAPK ;
- Une voie janus kinase 3 (JAK3) mettant en jeu les protéines STAT5 ;
- Une voie mTOR en aval de la phosphoinositide-3-kinase (PI-3K).

L'activation de mTOR initie la traduction d'ARNm et la synthèse de protéines de progression du cycle cellulaire [20].

➤ Le quatrième signal

Le signal 4 correspond à l'étape de prolifération (phase M) faisant intervenir la synthèse d'ADN [20].

La figure 6 représente les signaux obtenus après l'activation du lymphocyte T

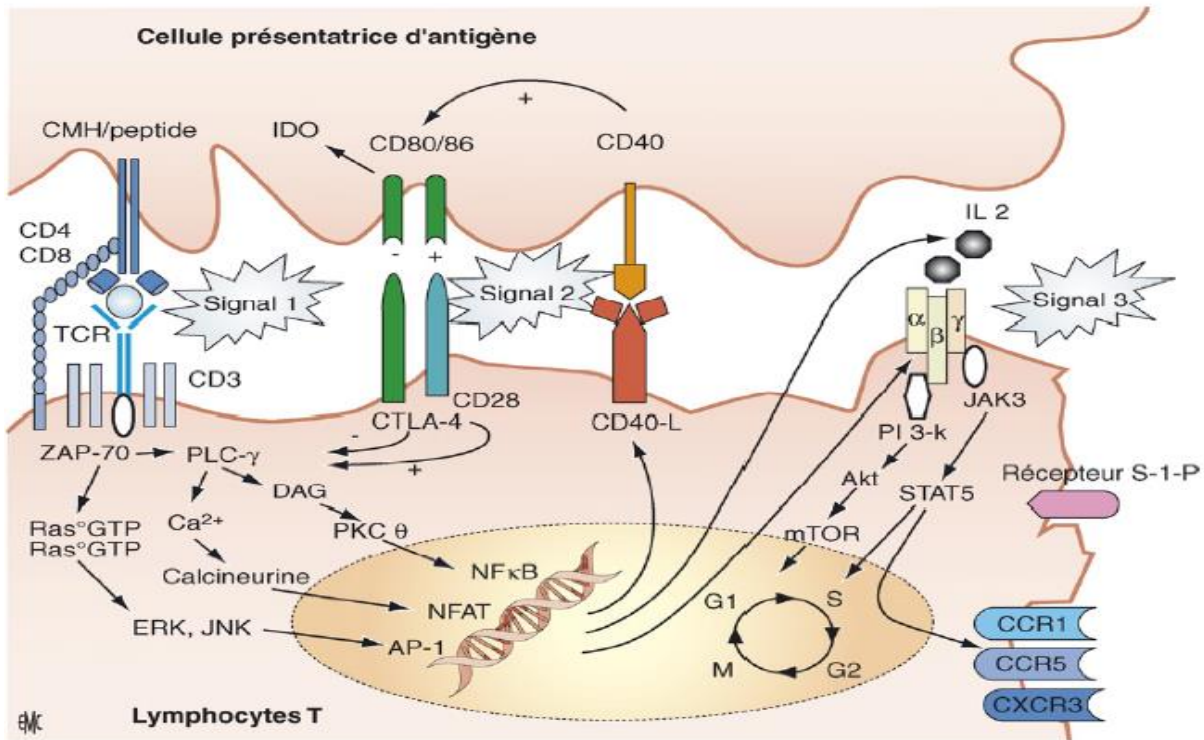


Figure 6 : Représentation des 3 signaux après activation du LT [88].

La synthèse de l'ADN passe par le cycle cellulaire ; ainsi nous allons faire un rappel de ce cycle.

❖ Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire comprend la succession d'événements qui conduisent une cellule mère à donner deux cellules filles.

Elle comprend 4 phases qui s'enchaînent de façon coordonnée ; chaque phase ne pouvant commencer que lorsque la phase précédente s'est déroulée correctement. Lorsque les cellules ne se divisent pas, elles sont en quiescence

ou phase G0. Sous l'effet de signaux mitogènes, elles entament la division se répartissant en quatre phases :

- La phase G1 post-mitotique (G veut dire Gap ou intervalle);
- La phase S de synthèse d'ADN;
- La phase G2;
- La phase de mitotique M, elle-même subdivisée en prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase [140].

La figure suivante montre les phases du cycle cellulaire.

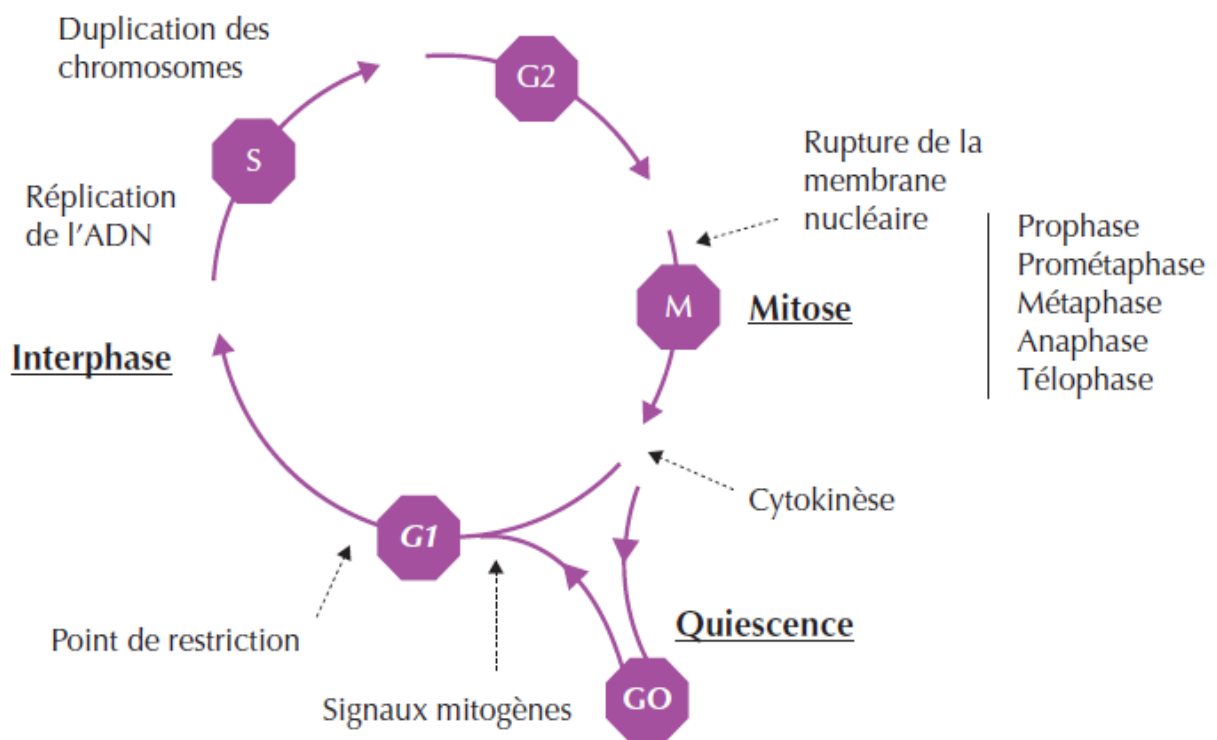


Figure 7 : Les différentes phases du cycle cellulaire [140].

II.1.6. La différenciation du lymphocyte T naïf

La différenciation du lymphocyte T naïf dépend de plusieurs facteurs

II.1.6.1. La différenciation du lymphocyte T naïf sous l'action de la CD

Les LT CD4⁺ naïfs activés par la CD vont se différencier en divers types de LT ayant des fonctions effectrices distinctes, permettant de recruter différents types cellulaires pour éliminer l'agent pathogène responsable de l'agression initiale. C'est l'environnement cytokinique qui va orienter la différenciation du LT naïf vers la voie TH1, TH2, TH17, Treg [125].

Cette figure représente la différenciation des lymphocytes T H0 sous l'action de la CD.

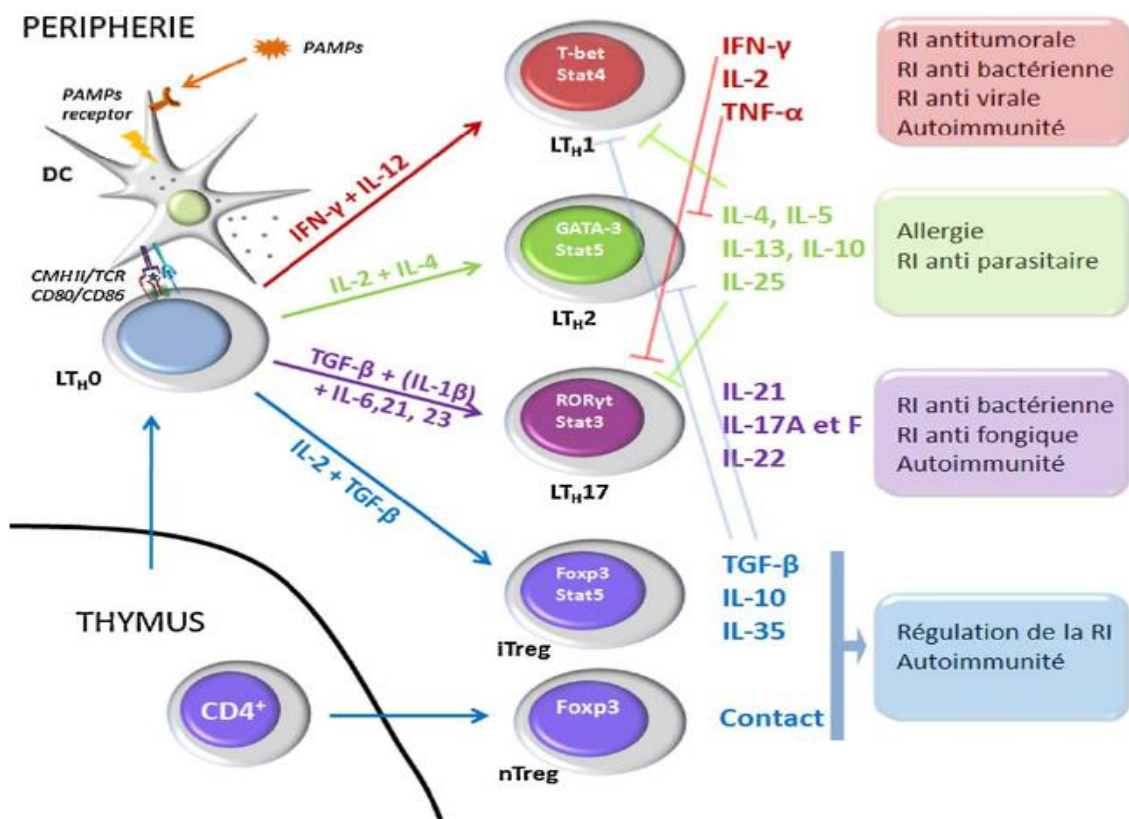


Figure 8 : La différenciation des lymphocytes T auxiliaires sous l'action de la CD [125].

II.1.6.2. La différenciation du lymphocyte T naïf sous l'action de BAFF

Comme pour la cellule présentatrice d'Ag, BAFF va activer le lymphocyte TCD4 naïf conduisant à différenciation vers le TH1, TH2, TH9, TH17, TH22 et le Treg [125].

Plusieurs types de cellules périphériques peuvent sécréter BAFF soluble comme indiqué sur la figure. BAFF peut promouvoir ou inhiber la différenciation des cellules T CD4 + naïfs à Th1, Th2, Th17, les cellules T auxiliaires folliculaires T et les cellules Treg, entraînant des conséquences correspondantes.

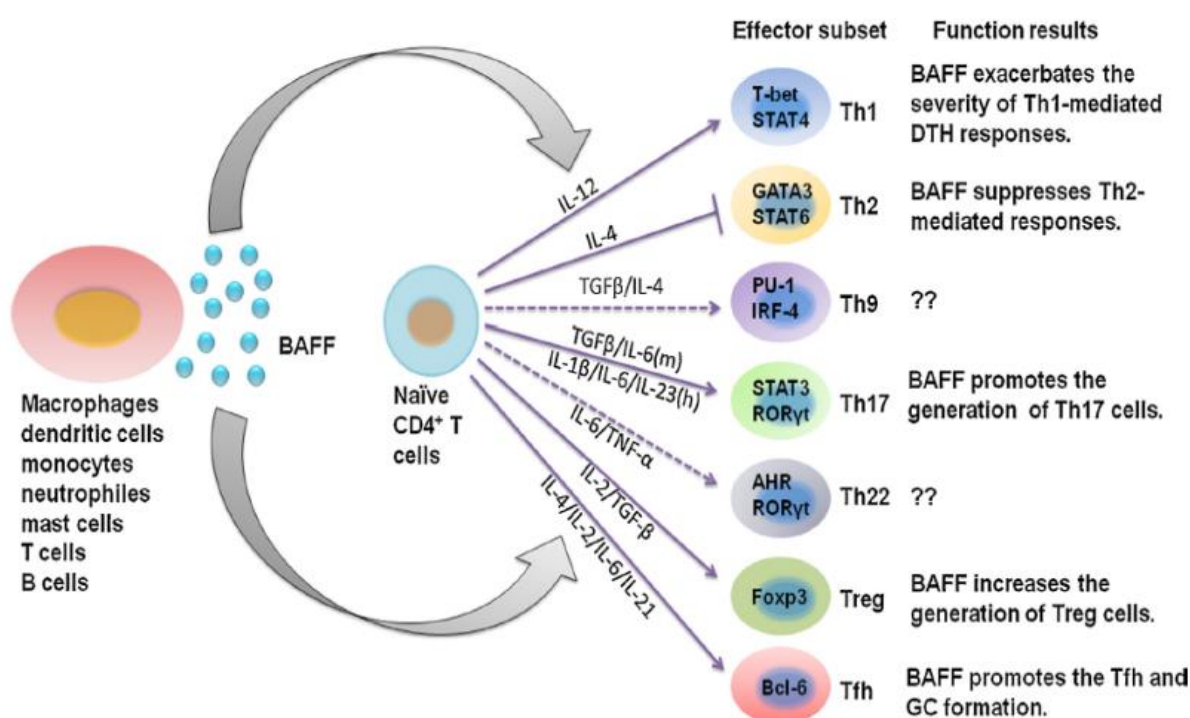


Figure 9 : La différenciation du LTCD4+ naïf sous l'action de BAFF

Les flèches bleues représentent un effet stimulant, et les lignes brisées représentent effet suppressif de BAFF.

II.1.7. Le rôle du lymphocyte T activé

II.1.7.1. Infiltration des tissus cibles

Le lymphocyte T activé exprime des récepteurs à sa surface, lui permettant de quitter l'organe lymphoïde secondaire où il a été activé pour rejoindre le tissu cible. Les LT activés infiltrent les organes cibles après une cascade de réactions faisant intervenir les molécules d'adhérence (sélectines, intégrines) et des chimiokines. L'infiltration comporte 4 étapes : la capture et le roulement, l'arrêt et l'activation, l'adhérence forte et le passage transendothélial [125].

II.1.7.2. Agression des cellules parenchymateuses :

Elle est le fruit de l'action des LT activés comme de celles de plusieurs autres cellules de l'immunité innée [125].

II.2. Le lymphocyte B

II.2.1. Ontogénèse et maturation

Les LB apparaissent dans le foie durant la vie fœtale, puis à la naissance dans la moelle osseuse, où ils passent par différentes étapes de différenciation. Au stade pré-B, le marqueur CD20 est exprimé. Au stade de B immature, le marqueur CD22 est exprimé. Au stade de LB mature naïf, le LB n'a pas encore rencontré son élu antigénique et va circuler dans les organes lymphoïdes secondaires où il va exprimer le récepteur de BAFF (BAFF-R) [106, 139].

Cette figure montre les différentes étapes de la maturation du LB

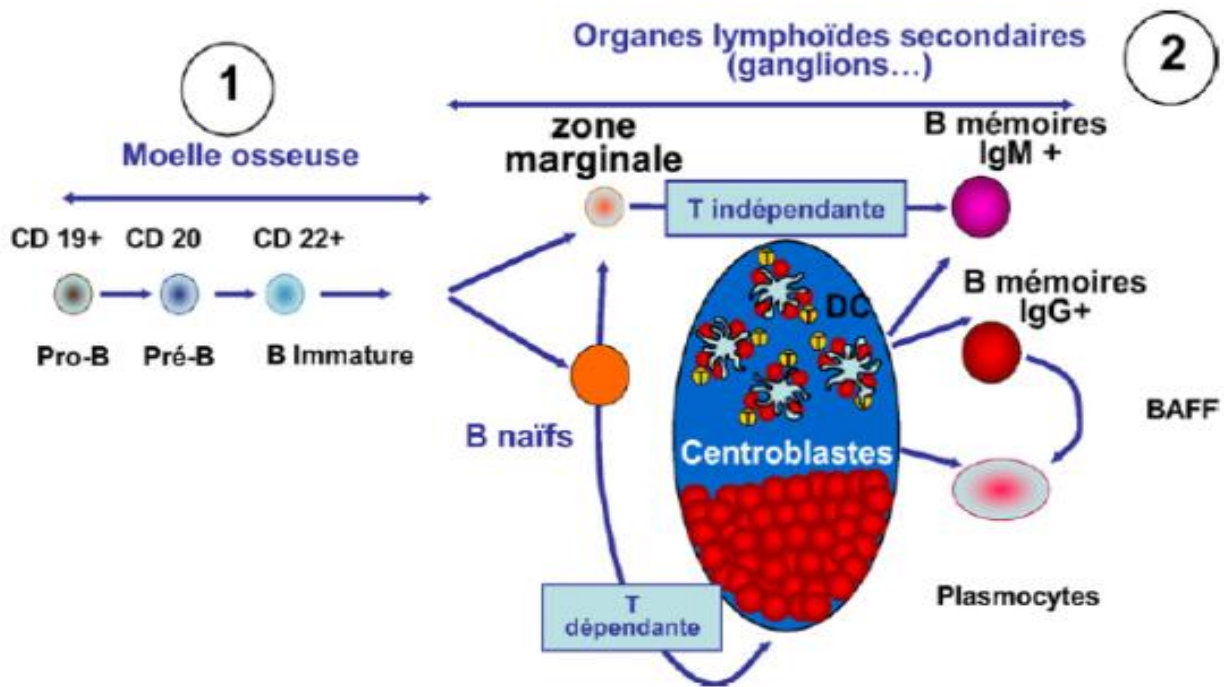


Figure 10 : Développement du LB dans la moelle osseuse et dans les OLS [106].

II.2.2. Les récepteurs du lymphocyte B

Les récepteurs du lymphocyte B sont représentés par :

❖ Le récepteur CD20

Le récepteur CD20 est un marqueur très spécifique des LB, exprimé en grande quantité à la surface des lymphocytes pré-B et des LB matures. Il n'est pas exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B ni des plasmocytes [58, 130].

❖ Récepteur CD22

Le récepteur CD22 est une glycoprotéine, dont l'expression est restreinte au LB. Il est présent dans le cytoplasme des lymphocytes pro-B et des pré-B, mais n'est exprimé que sur les LB matures, sans être présent sur les plasmocytes [4,106].

❖ Autres récepteurs du lymphocyte B

Les autres récepteurs du lymphocyte B sont : BCR, CD3, CD10, CD19, CD21, CD27, CD40, CD52, CD79a, CD79b, CD275, CD229, BAFF-R [50].

II.2.3. Captation de l'antigène par le lymphocyte B

Les LB lient l'antigène par des récepteurs spécifiques (récepteurs du lymphocyte B (BCR)) qui sont les immunoglobulines de surface (IgS). Le BCR permet aux LB de fixer un antigène particulaire entier, non manipulé ni présenté par les CD. BCR ne reconnaît pas les molécules HLA [29].

La figure 11 montre la captation de l'antigène par le LB.

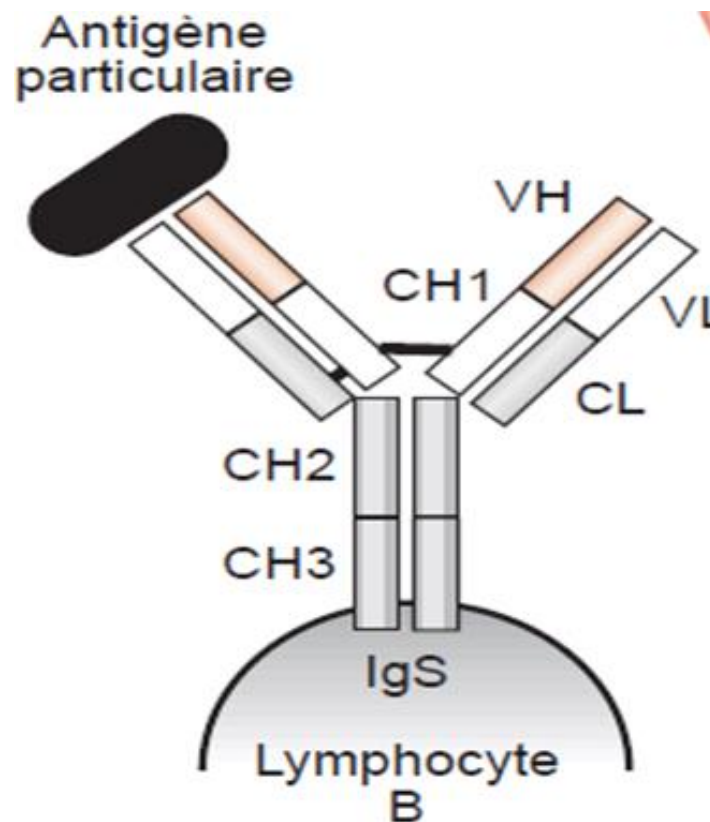


Figure 11 : Captation de l'antigène par le lymphocyte B [29].

II.2.4. Reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte B

Cette reconnaissance antigénique est nécessaire dans tous les types de réponse immunitaire. Les LB lient l'antigène par le BCR, le complexe Ag-BCR est endocyté. Puis il ya couplage de l'Ag à la molécule du CMH ou à des fragments de celle-ci pour l'exprimer en surface [29, 98].

II.2.5. Activation du lymphocyte B

L'activation du lymphocyte B peut se faire par l'intermédiaire de BCR, LT, par BAFF et par APRIL [29, 98].

II.2.5.1. Activation du lymphocyte B par le biais de BCR

La fixation de l'Ag par le BCR entraîne une activation du BCR qui va aboutir à l'activation du LB par la voie des tyrosines kinases. Cette transduction du signal assurée par les molécules Ig- α et Ig- β associées au BCR sont à l'origine de la synthèse protéique, de la multiplication et de la différenciation cellulaire B [29, 98].

II.2.5.2. Activation du lymphocyte B par le lymphocyte T

Dans cette situation, le LB se comporte comme une CPA. Il utilise comme les CD, les molécules de co-stimulation CD80 et CD86 qui se lient à CD28, cette liaison étant inhibée par CTLA4. De plus, il exprime CD40 qui après liaison avec son ligand CD40L sur le LT va favoriser le « switch » [98].

La figure 12 montre l'activation du LB par le LT

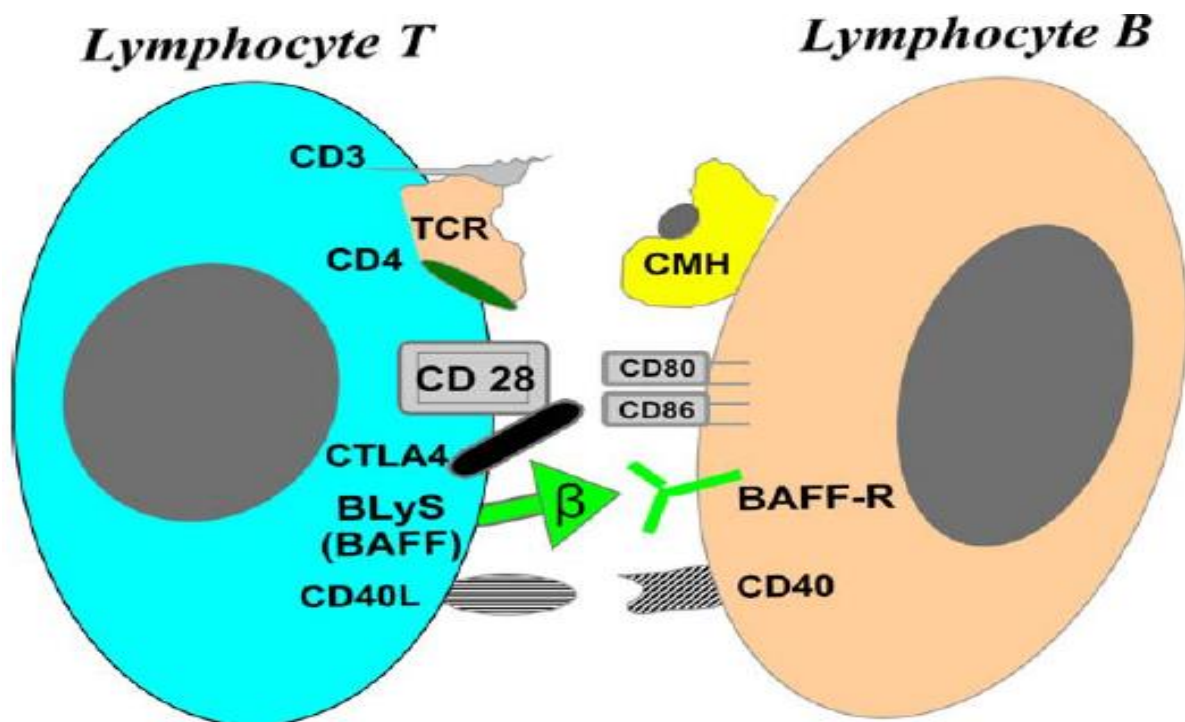


Figure 12 : Activation du LB par le LT [98].

II.2.5.3. Activation du lymphocyte B par BAFF

BAFF appelé encore BlyS est exprimé par les cellules de l'immunité innée. Cette protéine transmembranaire est clivée et libérée par une furine protéase qui se fixe sur 3 récepteurs membranaires du LB : BAFF-R, TACI et BCMA dont les fonctions sont différentes. BAFF récepteur est le récepteur qui influence le plus la différenciation et la survie des cellules B. TACI est un récepteur inhibiteur des lymphocytes B [98, 106, 119].

II.2.5.4. Activation du lymphocyte B par APRIL

APRIL comme BAFF est libéré après l'action de la furine protéase. Libéré, APRIL soluble se fixe sur son récepteur APRIL-R, sur BCMA et TACI [106, 119, 141].

Trois récepteurs pour BAFF ont été identifiés: B-cell un antigène de maturation (BCMA), l'activateur transmembranaire et interagissant avec CAML (TACI) et BAFF-R.

BCMA et BAFF-R sont principalement exprimé sur les lymphocytes B, tandis que TACI peut être exprimé par les cellules B, principalement sur les cellules B mémoire et les lymphocytes T activées. TACI pourrait agir comme un puits pour BAFF et empêcher sa liaison à BAFF-R. La fixation de April sur son récepteur induit la prolifération du lymphocyte B, la fixation de BAFF sur son récepteur entraine l'action du lymphocyte B.

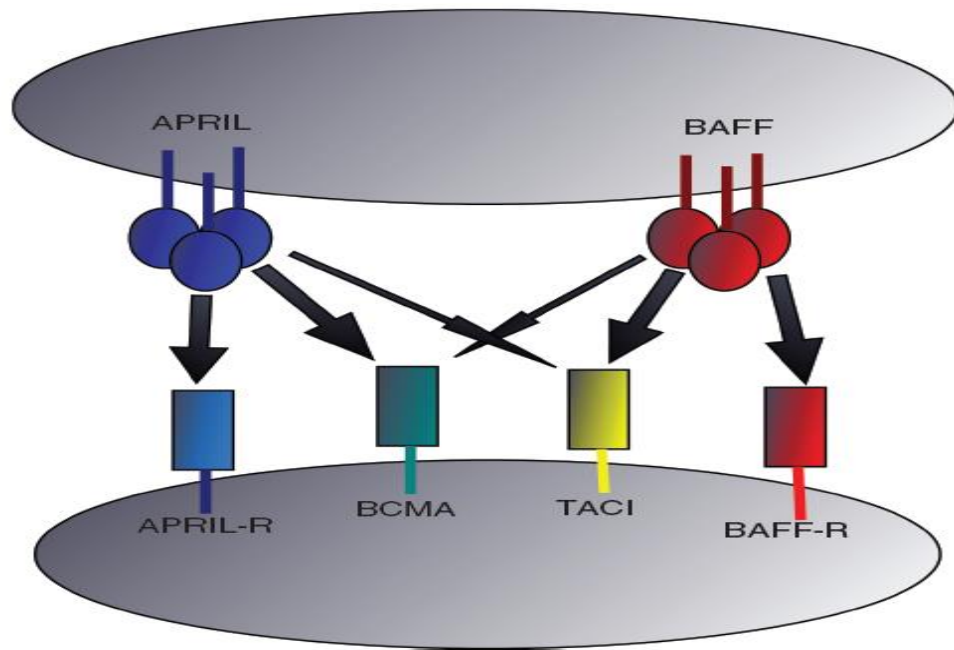


Figure 13 : Activation du LB par BAFF / APRIL [141].

II.2.6. Le rôle du lymphocyte B activé

Les fonctions du LB activé sont multiples mais individualisables en 3 types [119].

❖ Synthèse des Ig.

Les LB synthétisent les Ig et les secrètent sous forme d'Ac après s'être mués en plasmocytes. Ils s'accrochent aux Ag exprimés à la surface ce qui peut susciter l'activation du complément responsable de la destruction des cellules en une ADCC, en insérant la Fc des Ig dans les récepteurs à la surface des cellules NK [98].

❖ **Présentation de l'antigène**

Le complexe BCR-antigène est endocyté par le LB qui se comporte comme une CPA via les molécules HLA de classe II qu'il exprime.

❖ **Production de cytokines.**

A l'instar des LT, le LB évolue vers un B effecteur (Be) de type I en sécrétant de l'IL1 et de l'INF- δ , ou vers un Be de type II producteur de l'IL4 et IL10.

III. LA REACTION INFLAMMATOIRE

La réaction inflammatoire est une réaction de défense de l'organisme contre une agression d'origine exogène ou endogène.

La réaction inflammatoire peut être aiguë ou chronique [19 ,102].

III.1. La réaction inflammatoire aiguë

Elle se déroule en 3 phases classiques :

Une phase d'initiation, une phase vasculaire et d'amplification et, enfin une phase de cicatrisation.

❖ La phase d'initiation

Les PAMP et/ou DAMP vont activer les cellules de l'immunité innée qui sont les principales cellules de la phase aiguë [1,69].

❖ La phase vasculaire et d'amplification

Elle met en jeu les protéines plasmatiques, activées en cascade. Ces protéines sont la coagulation, le complément, la fibrinolyse, les kinines. L'activation de ces protéines entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire, une attraction et activation des cellules de l'immunité innée. Les interactions entre cellules et endothélium vasculaire font intervenir des molécules d'adhésion (sélectines, intégrines) et des facteurs chimiotactiques (chimiokines et leurs récepteurs) qui favorisent sur l'endothélium le roulement, l'activation, l'adhérence, la diapédèse et la pénétration des cellules dans les tissus cibles.

Les polynucléaires accumulés au site inflammatoire, phagocytent, détruisent les micro-organismes et libèrent de nombreux médiateurs solubles dont des protéinases, des radicaux libres et les dérivés de l'acide arachidonique.

Les médiateurs libérés sont responsables localement des 4 signes cardinaux de l'inflammation qui sont la douleur, la rougeur, la tumeur, la chaleur.

Au niveau systémique la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires à savoir IL1, IL6, TNF- α est responsable de la fièvre et de l'altération de l'état général [15, 18].

❖ La phase de cicatrisation

Cette phase est sous-tendue par des cytokines anti-inflammatoires, des récepteurs bloquant, des systèmes d'anti-protéases dont les TIMP inhibant les systèmes d'activation plasmatique. Les fibroblastes sont les principales cellules de la cicatrisation. Ils sont attirés et stimulés par de nombreuses cytokines, facteurs de croissance et médiateurs [18,102].

III.2. La réaction inflammatoire chronique

Dans certaines circonstances, l'inflammation persiste, soit du fait de la non élimination de l'agent causal, soit d'un dérèglement du système immunitaire souvent d'origine multifactorielle, génétique et épigénétique, voire de l'absence ou d'inefficacité du traitement. Le caractère chronique de la réaction inflammatoire se traduit par plusieurs formes dont la fibrose et l'inflammation granulomateuse [18,19,120].

III.3. Le syndrome inflammatoire clinique.

A la suite d'une agression, l'organisme met en jeu la réaction inflammatoire qui se traduit par des manifestations cliniques [14,19].

❖ Les manifestations cliniques

Elles se traduisent par :

- Des signes locaux qui sont représentés par la douleur, la rougeur, la tuméfaction et la chaleur ;
- Des signes généraux ou systémiques qui peuvent apparaître d'emblée ou quand la réaction inflammatoire locale est dépassée [19].

➤ **Les signes locaux**

Ils sont représentés par :

✓ **La douleur**

En cas d'inflammation, la douleur est initialement nociceptive liée à la libération de médiateurs comme les prostaglandines dérivées de l'acide arachidonique ou la bradykinine. Cette composante nociceptive peut s'accompagner d'une composante neuropathique ou psychogène [18].

✓ **La rougeur et la chaleur**

Elles font suite à la vasodilatation des vaisseaux sous l'action de médiateurs vasoactifs (sérotonine, bradykine, cytokines d'origine plaquettaire comme le VEGF) [18].

✓ **La tuméfaction**

La vasodilatation entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui entraîne une exsudation plasmatique et un œdème du tissu interstitiel [18].

➤ **Les signes généraux**

Les signes systémiques sont diverses et variables et se manifestent sous forme de:

- Signes généraux: fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement ;
- Manifestations cutané-muqueuses ;
- Manifestations articulaires ;
- Manifestations viscérales [17, 19, 81].

III.4. Le syndrome inflammatoire biologique

Les signes biologiques de la réaction inflammatoire sont la conséquence de la production systémique de cytokines pro-inflammatoires.

Le syndrome inflammatoire est le marqueur biologique de la réaction inflammatoire. Il est défini par l'élévation de la VS et d'une protéine de l'inflammation ou par l'augmentation d'au moins deux protéines de l'inflammation. Cependant, d'autres protéines sont abaissées lors de la réaction inflammatoire.

Les principaux marqueurs du syndrome inflammatoire biologique sont :

- La vitesse de sédimentation ;
- La c-réactive protéine ;
- La fibrinémie ;
- La ferritinémie ;
- La procalcitonine ;
- L'électrophorèse des protéines sériques ;
- L'hémogramme [14, 17,18].

Ce tableau montre les modifications des protéines plasmatiques au cours de l'inflammation.

Tableau I: Modification des protéines plasmatiques au cours de l'inflammation [17,18].

Augmentation	Diminution
α 1-anti-trypsine	Albumine
α 1-anti-chymotrypsine	Transferrine
Orosomucoïde	Préalbumine
α 2-macroglobuline	
Céruleplasmine	
Haptoglobine	
C3, C4	
Fibrinogène	
Protéine sérique amyloïdeA	
Ferritine	
Hepcidine	
Procalcitonine	
C-réactive protéine	

III.5. Les principales cytokines de la réaction l'inflammation

III.5.1. L'interleukine 1

❖ Description

Il existe deux formes d'IL1 : IL-1- α synthétisée à partir du pro-IL1- α qui reste membranaire ou intra-cellulaire ; l'IL-1- β qui est la forme soluble, active dont l'expression dépend de l'inflammasome et la caspase 1.

L'inflammasome est un complexe protéique multicatalytique constitué de la protéine NLRP3, de la protéine adaptatrice ASC et de la pro-caspase 1. Son activation conduit à l'activation de la caspase. L'activation de la caspase transforme la pro-IL1 β qui est la forme inactive de l'IL1 β en la forme active d'IL1 β [34, 70, 75, 113].

Les schémas 14 et 15 montrent le mécanisme de production de l'interleukine 1.

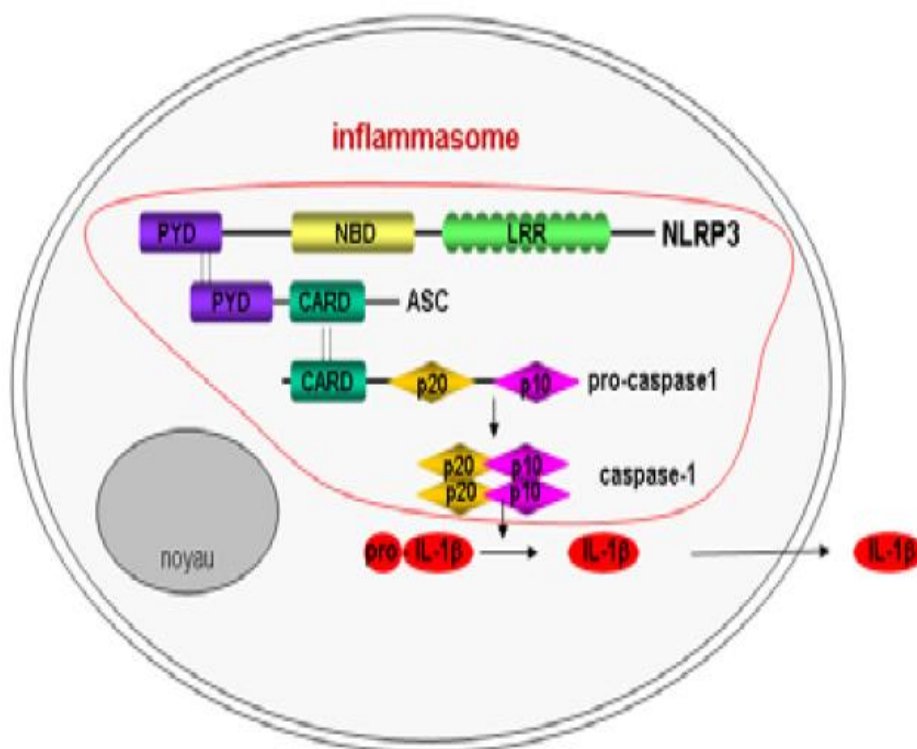


Figure 14 : L'inflammasome et son mécanisme d'action [75]

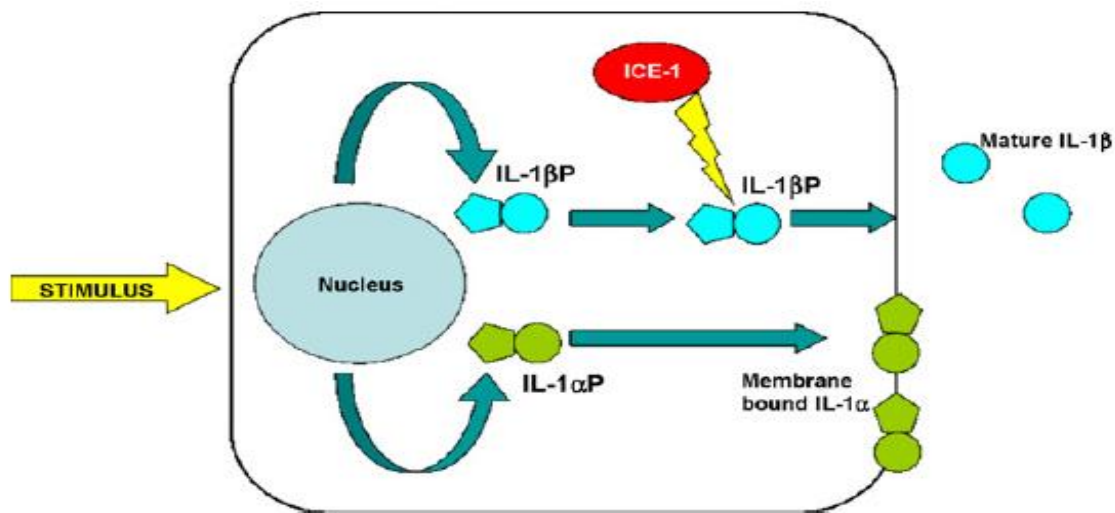


Figure 15 : Mécanisme de production de l'IL1 [104].

❖ Mécanisme d'action de L'IL1

L'IL1-β agit sur la cellule cible en se fixant sur son récepteur dont il existe deux types : IL1-RI et IL1-RII. Le récepteur IL1-RII existe en une forme membranaire et soluble. Toutes les cellules de l'organisme ont des récepteurs à l'IL1 [104].

Ce schéma montre le mécanisme d'action de L'IL1

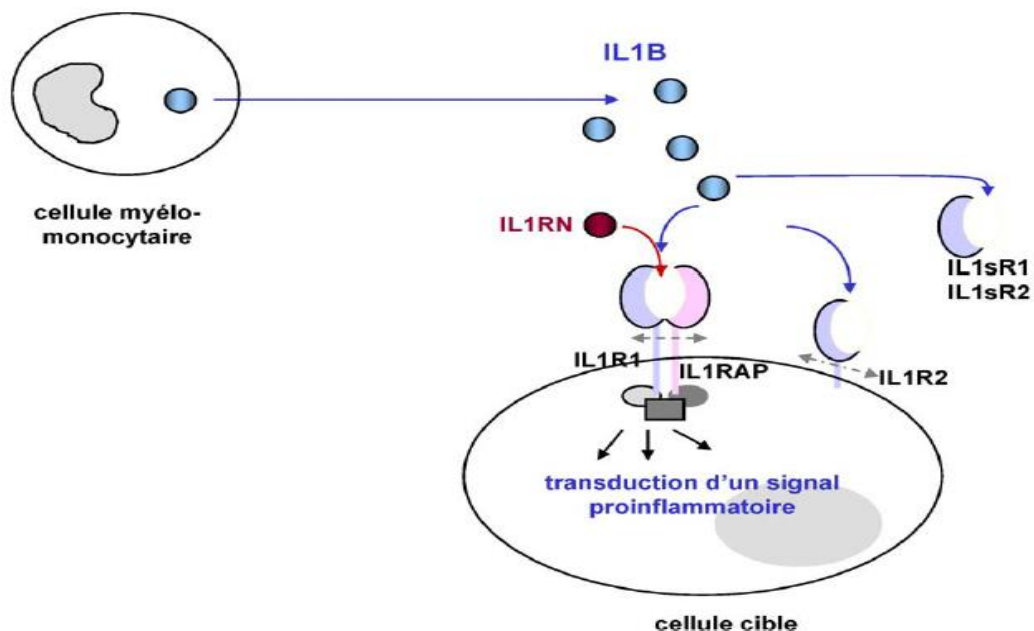


Figure 16 : Mécanisme d'action de l'IL1-β par le biais de ses récepteurs membranaires et solubles [74].

❖ Actions biologiques de l'interleukine 1

L'action de l'IL1 est pléiotrope. Il favorise la thermogénèse, la production de prostaglandines, des protéines inflammatoires telle que la CRP, l'amplification de la réaction inflammatoire, la différenciation des LT en TH17. Beaucoup d'autres actions sont décrites [51, 104].

Ce schéma montre les différentes actions biologiques de l'IL1

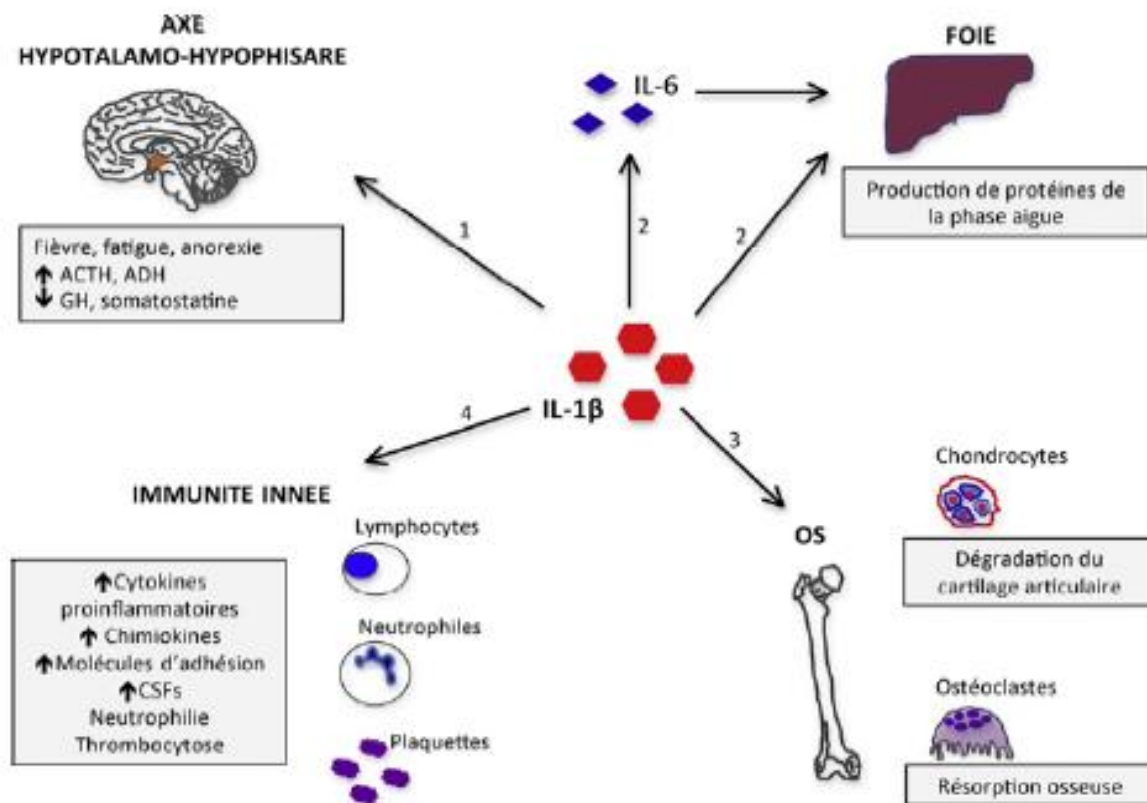


Figure 17 : Différentes actions de l'interleukine 1 [128].

III.5.2. L'interleukine 6

❖ Description

Comme l'IL1, l'IL6 est produit par des cellules de l'immunité innée comme adaptive. Elle agit par le biais d'un récepteur transmembranaire ou soluble [85].

La figure 18 montre le mécanisme d'action de l'IL6.

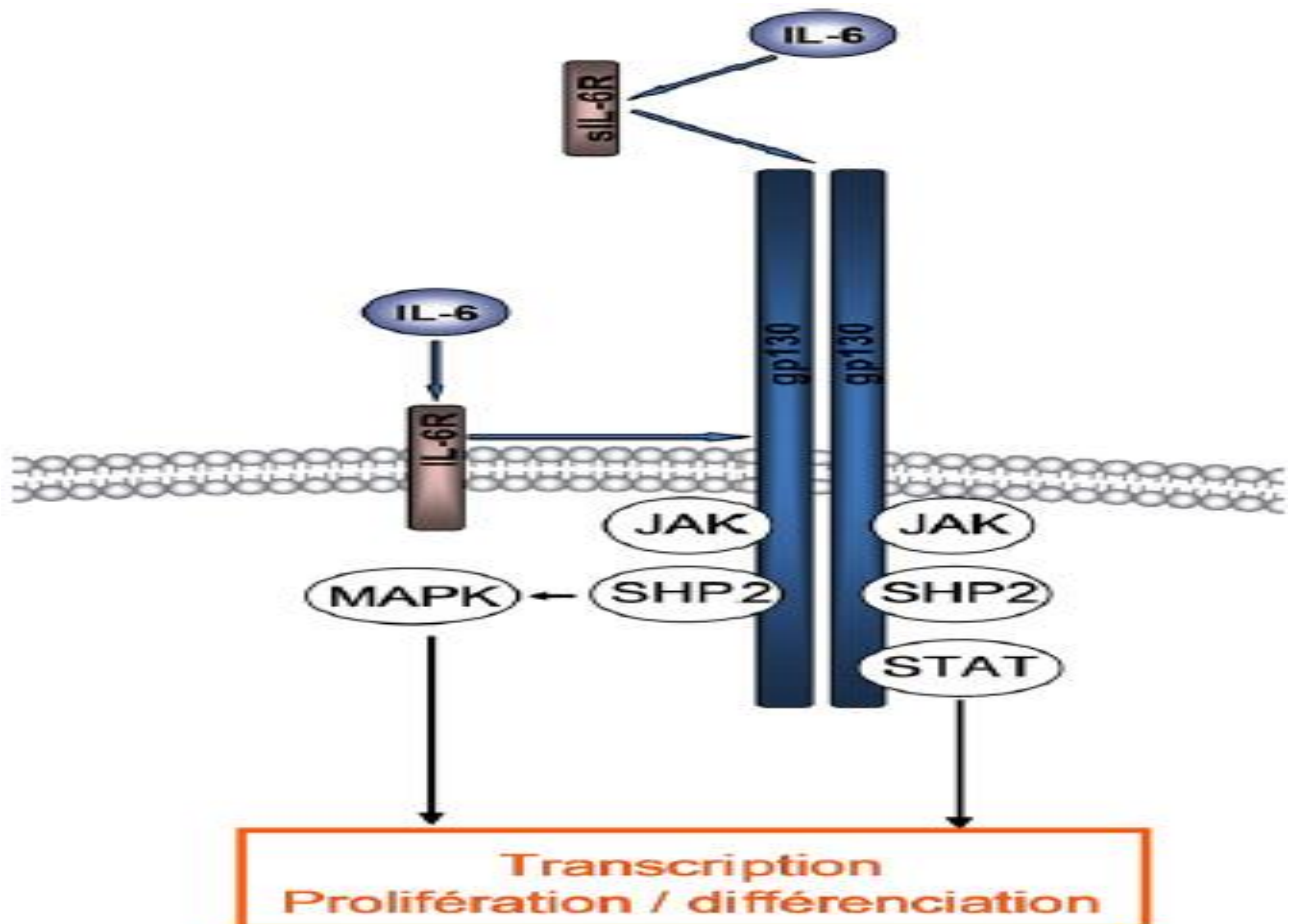


Figure 18 : Mécanisme d'action de l'IL6 [85].

❖ Les actions biologiques de l'interleukine 6

Les principales actions de l'IL6 sont la production de la CRP, la perte osseuse par le biais d'une ostéoclastogénèse en induisant la production de RANKL par l'ostéoblaste et les synoviocytes [5, 85].

La figure suivante montre les actions biologiques de IL6

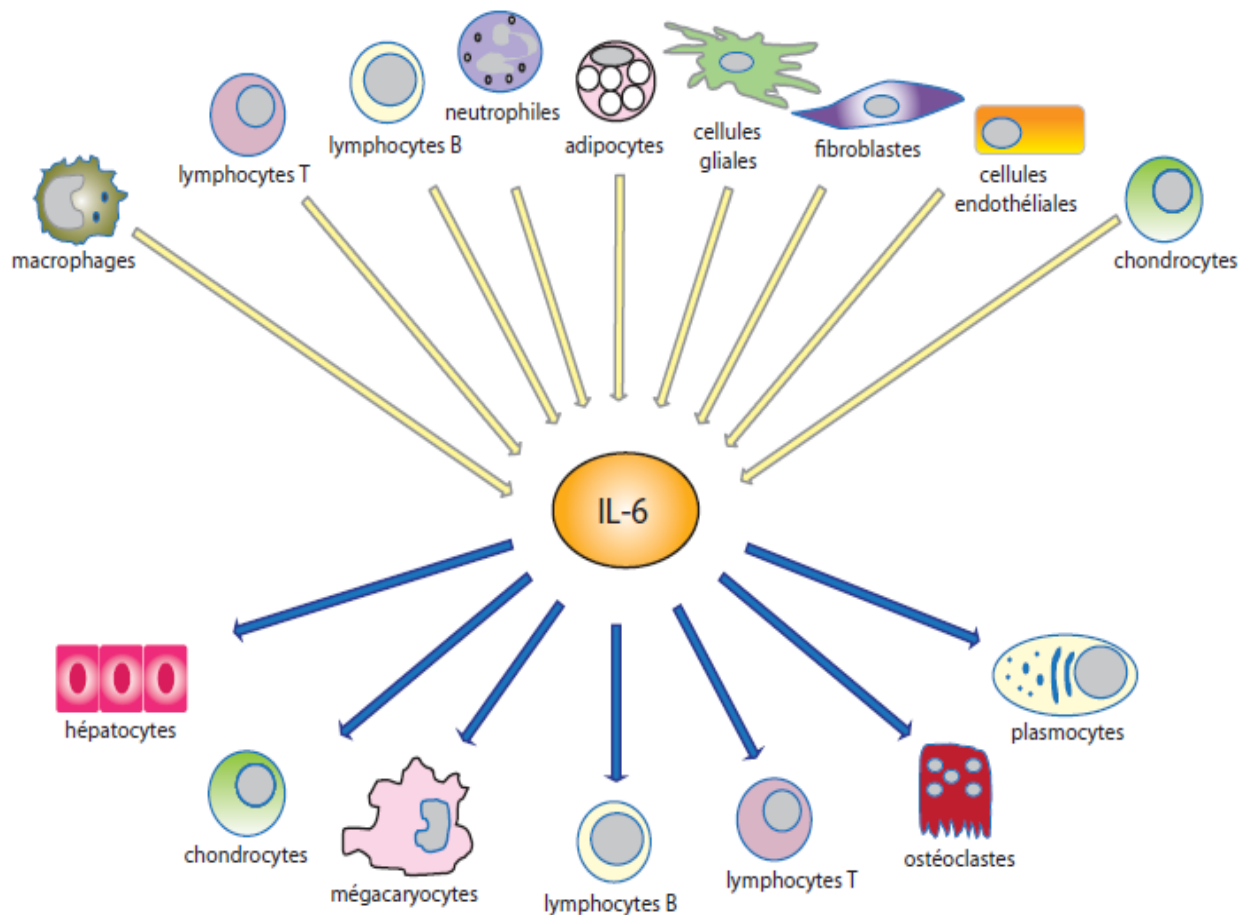


Figure 19 : Les différentes actions de IL6 [5].

III.5.3. Tumor necrosis factor

❖ Description

L'origine du TNF est diverse : elle peut provenir des cellules de l'immunité innée, adaptative, endothéliales, neurologiques (astrocytes, cellules microgliales), chondrocytes, kératynocytes.

Le TNF comprend 3 types de molécules : le TNF- α , les lymphotoxines α et β (LT α , β). Ces TNF existent ou sous forme soluble ou membranaire.

Les formes membranaires sont libérées sous l'action de TACE (TNF convertase enzyme) qui sont une métalloprotéase. La forme libérée de TNF va s'assembler en trimère circulant qui exerce ses fonctions à distance (forme soluble) [143].

La figure suivante montre les différentes formes de TNF.

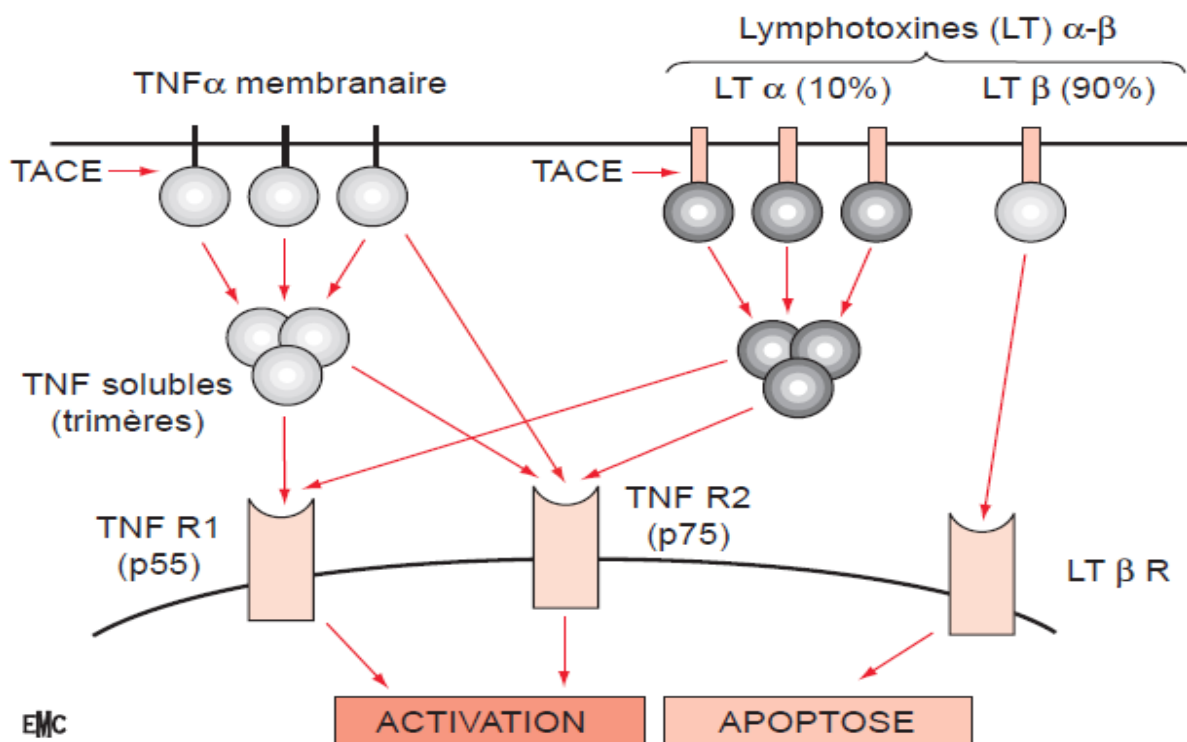


Figure 20 : TNF- α , lymphotoxines et leurs récepteurs [143].

❖ Les actions biologiques du TNF

Les effets biologiques du TNF débutent par sa fixation sur les récepteurs des cellules cibles.

Pour le $\text{TNF}\alpha$, il existe deux récepteurs : TNF-R1 ou p55 ou CD120a, TNF-R2 ou p75 ou CD120b. Ces récepteurs TNF-R1 ou R2 peuvent être libérés sous formes solubles, récepteurs solubles qui sont des inhibiteurs physiologiques du TNF [143].

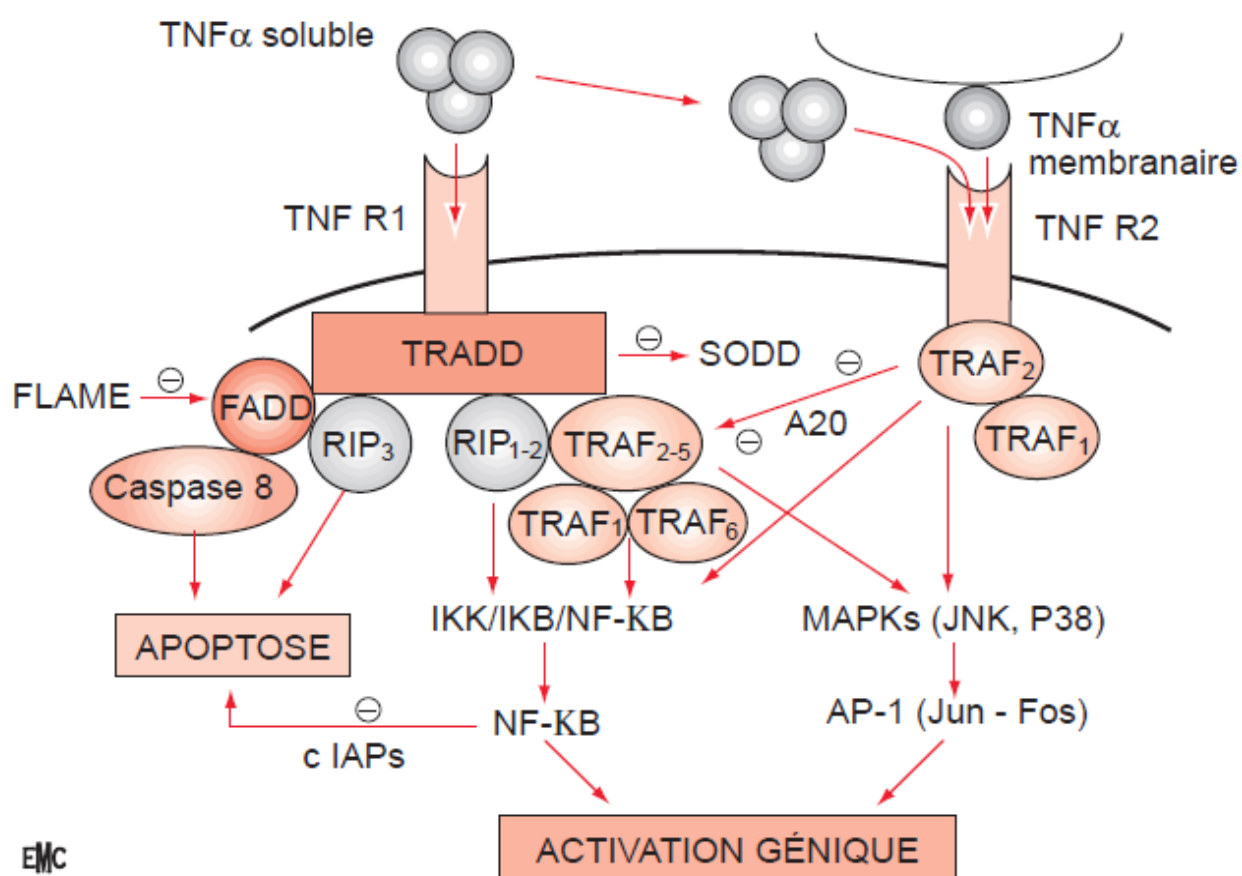


Figure 21 : Voies de signalisation du tumor necrosis factor α [143].

❖ Les actions biologiques du TNF- α

Les actions biologiques sont multiples ainsi le TNF α agit sur :

- Le système immunitaire (anomalies de l'hématopoïèse) ;
- Le foie (production de protéines de l'inflammation dont la CRP et la protéine amyloïde A) ;
- Le myocyte et l'adipocyte entraînant une augmentation du catabolisme responsable d'amaigrissement, voire cachexie ;
- Le chondrocyte entraînant une chondrolyse, un pincement de l'interligne articulaire ;
- Le cerveau (sommolence, anorexie, fièvre) [143].

Ce schéma montre les différentes actions du TNF α .

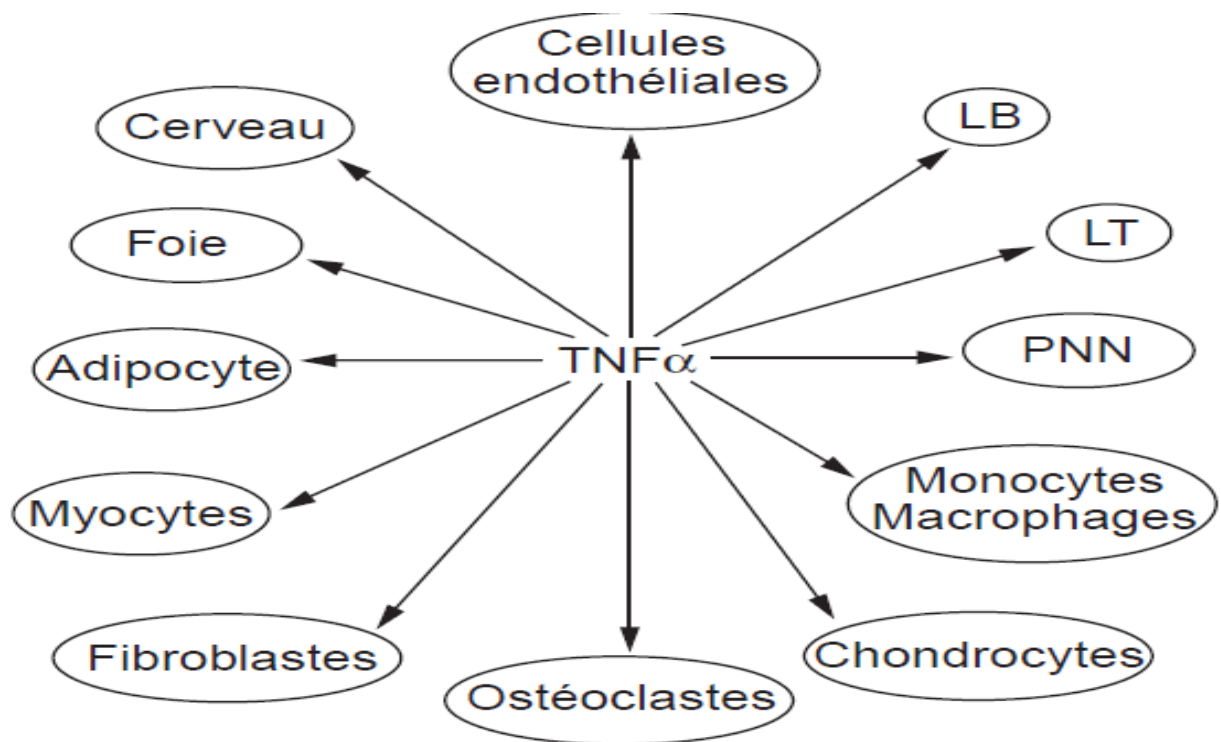


Figure 22 : Les différentes actions du TNF α [143].

IV. LA COOPERATION ENTRE LE SYSTEME IMMUNITAIRE INNE ET ADAPTATIF

Sous l'action des PAMP ou DAMP il ya une activation des cellules de l'immunité innée via leurs récepteurs. Cette activation cellulaire va conduire à une transduction du signal qui va recruter des facteurs de transcription nucléaire tels que NFkB, AP1, IRF3, IRF5 aboutissant à la synthèse de diverses cytokines. Il ya ensuite une activation des cellules de l'immunité adaptative.

L'immunité adaptative se déroule en plusieurs étapes conduisant à :

- Une sélection clonale de LT responsable de l'immunité à médiation cellulaire.
- Une sélection clonale de LB responsable de l'immunité à médiation humorale.

La figure 23 montre la coopération entre les cellules de l'immunité innée et adaptative [34].

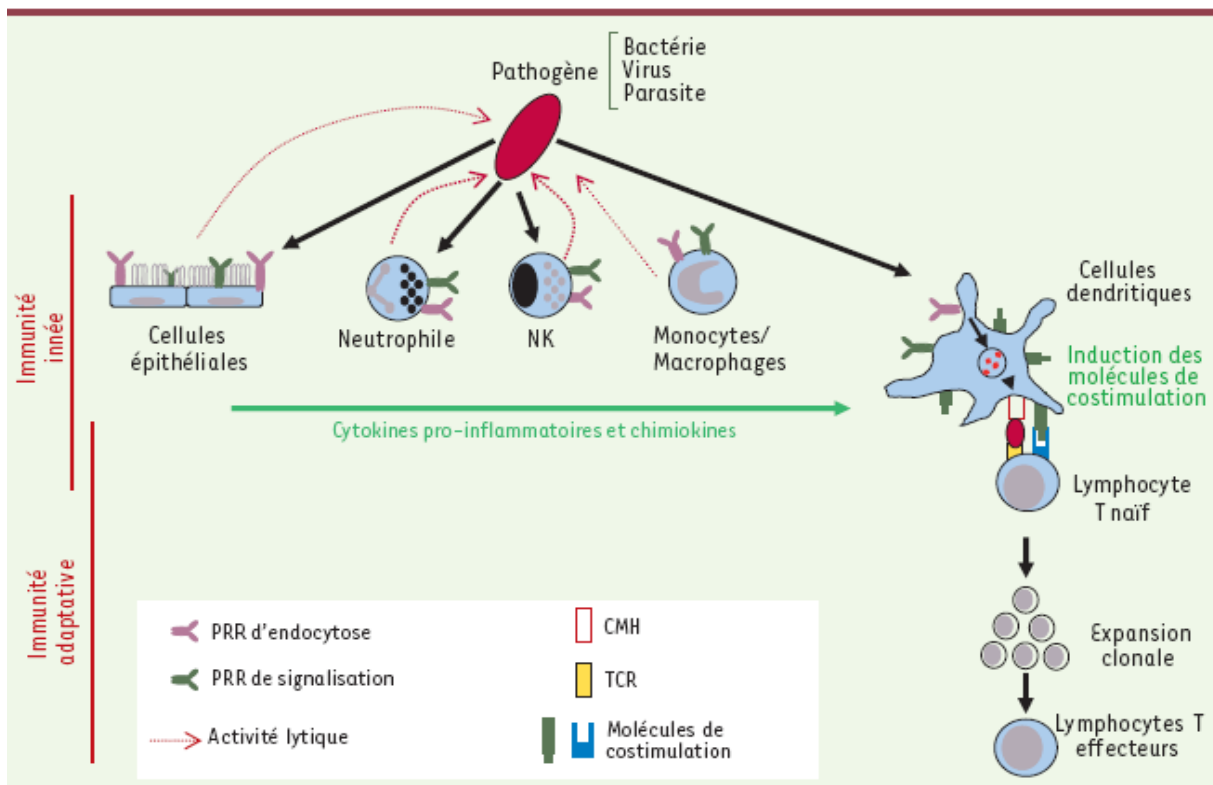


Figure 23 : Coopération entre les cellules de l'immunité innée et adaptative [34].

V. LE DIAGNOSTIC DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Le diagnostic des rhumatismes inflammatoires chroniques se fait sur la base des arguments épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et des critères de classifications.

V.1. CDD

- Découverte systématique
- Découverte devant un patient qui consulte pour les signes orientant vers un rhumatisme inflammatoire chronique
- Découverte devant les complications

❖ Examen clinique

➤ Interrogatoire

✓ Etat civil:

Sexe, âge, ethnie, origine géographique, profession

✓ Signes fonctionnels

▪ Sur le plan articulaire

L'interrogatoire recherche des douleurs articulaires, le mode de début : spontané ou progressif, les circonstances de survenue, un réveil nocturne, une raideur articulaire, un dérouillage matinal, l'ancienneté, les facteurs calmants, les facteurs aggravants, l'évolutivité.

▪ Sur le plan musculaire

Douleurs musculaires et une faiblesse musculaire

- **Sur le plan digestif:**

Une sécheresse buccale, une dysphagie, des épigastalgies, une dyspepsie, des troubles du transit (diarrhée, constipation) à répétition.

- **Sur le plan cutané**

Une photosensibilité, un prurit

- **Autres signes**

Trouble du comportement, hallucination, convulsion, sécheresse oculaire, une baisse de l'AV, une diplopie.

- ✓ **Antécédents:**

Notion de maladie thromboembolique à répétition, d'œdème des membres inférieurs, de bouffissure du visage, de crises convulsives.

L'existence de dysménorrhée, d'infertilité, d'avortement à répétition, de mort-né et de prématurité.

Rechercher l'existence de rhumatisme familial.

- **Examen physique**

- ✓ **Examen général**

- **Etat général**

Appréciera l'état général du patient

Fièvre, asthénie physique, anorexie, amaigrissement.

- **Les constantes**

Prendre toutes les constantes du patient.

✓ **Examen des appareils**

▪ **Appareil locomoteur:**

– **Marche**

Marche dandinante dans le cadre d'un syndrome myogène proximal.

– **Examen des articulations:**

Appréciera

L'existence de tuméfaction articulaire, l'aspect de la peau en regard, une modification de la chaleur local, un épanchement intra-articulaire, l'existence ou non de déformation articulaire, d'ankylose.

Des points douloureux en regard des points anatomiques

Une douleur provoquée à la palpation.

La figure suivante montre une déformation à type de boutonnière qui est une flexion des IPP et une extension des IPD.



Figure 24 : déformation à type de boutonnière.

Cette figure montre une déformation en maillet qui est une flexion des IPD.



Figure 25 : déformation en maillet.

La figure suivante montre une déformation en coup de vent cubital qui est une déviation vers le bord cubital de la main.



Figure 26 : déformation en coup de vent cubital.

Cette figure montre une déformation en col de cygne qui est une extension des IPP et une flexion des IPD.



Figure 27 : déformation en col de cygne.

– **Examen des muscles**

Rechercher une atrophie ou une hypertrophie musculaire, un testing musculaire complet doit être réalisé. Rechercher les signes du foulard et du tabouret.

– **Examen des enthèses**

Rechercher une douleur à la palpation des territoires enthésiques et une douleur provoquée aux mouvements contrariés.

▪ **Examen dermatologique**

L'examen recherchera un phénomène de Raynaud au niveau des extrémités, une : pâleur, une cyanose et un érythème, des érosions bulleuses, l'existence d'érosions post-bulleuses.

▪ **Examen digestif**

Une glossite avec caractère fissuraire ou non, une parodontopathie, un déchaussement des dents, des caries dentaires.

▪ **Ailleurs**

Parotidomégalie bilatérale

La figure suivante montre une langue fissurée chez un patient présentant un syndrome de Gougerot Sjögren.

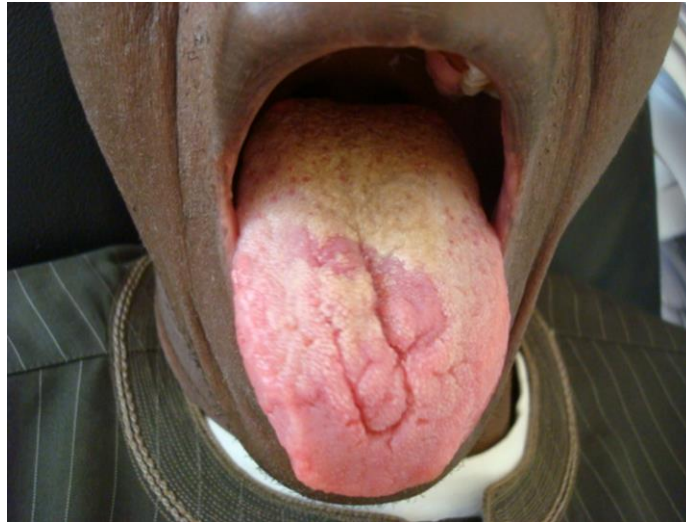


Figure 28 : langue fissurée chez un patient présentant un syndrome de Gougerot Sjögren.

La figure suivante montre une parotidomégalie bilatérale chez une patiente présentant un syndrome de Gougerot Sjögren.

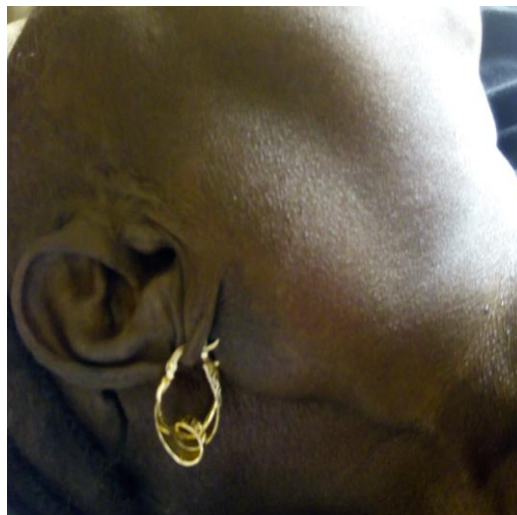


Figure 29 : Parotidomégalie chez un patient présentant un syndrome de Gougerot Sjögren.

Cette figure montre une paradontopathie avec déchaussement des dents chez un patient présentant un syndrome de Gougerot Sjögren.



Figure 30 : paradontopathie avec déchaussement des dents chez un patient présentant un syndrome de Gougerot Sjögren.

❖ Examen paraclinique

➤ Biologie

✓ Syndrome inflammatoire non spécifique

VS accélérée, une CRP augmentée, une Hyperfibrinémie, une hypoalbuminémie, une augmentation des α_1 , α_2 et β globulinémie, une hypergammaglobulinémie

NFS peut retrouver une cytopénie isolée voir une pancytopenie.

✓ Les enzymes musculaires

CPK, LDH, aldolases, les transaminases (ASAT, ALAT), PAL, Gama GT, Protéine des 24H,

✓ Bilan auto-immune

Facteur rhumatoïde, anti-CCP, antinucléaires, anti-DNA natifs, anti-ECT, anti-synthétases (JO1, PL7, PL12, OJ, EJ, KS, WA).

➤ Imagerie

✓ Radiographie standard

Radiographie des mains et poignets de face à la recherche d'une carpite, d'érosion

Radiographie des pieds de face et ¾ à la recherche d'épine calcanéenne

Radiographie du thorax de face : pneumopathie interstitielle, épanchement pleural.

Cette radiographie du pied montre une érosion au niveau de la 5eme tête MTP chez un patient présentant une PR.



Figure 31 : Radiographie du pied de face montre une érosion au niveau de la 5eme tête MTP.

La Radiographie des mains et poignets de face montre une carpite de 4 de larsen chez un patient présentant une PR.

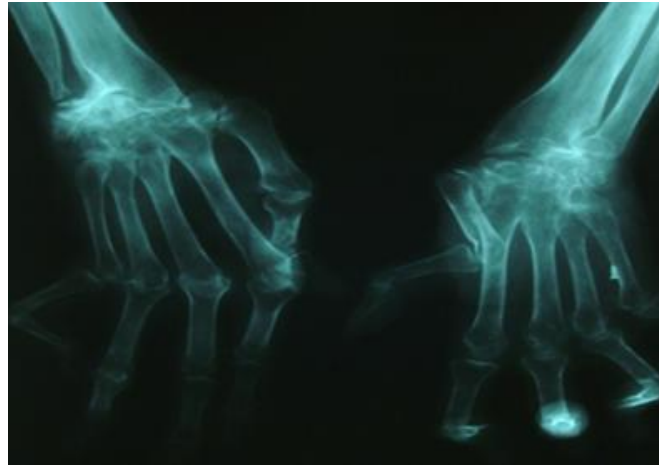


Figure 32 : Radiographie des mains et poignets de face chez un patient présentant une PR.

La figure suivante montre une épine calcanéenne bilatérale chez un patient présentant une spondylarthrite ankylosante



Figure 33 : Radiographie des pieds ¾ montre une épine calcanéenne bilatérale

Ces radiographies du bassin de face montrent une sacro iléite de stade IV de Forestier à droite



Figure 34 : Radiographie du bassin montre une sacro iléite à droite

✓ **Echographie**

Echographie montre les signes précoces et donne plus de précision par rapport à la radiographie.

✓ **TDM et IRM**

Sensibles à un stade précoce

✓ **EMG**

Syndrome myogène ou un syndrome neurogène.

➤ **Histologie**

✓ **Biopsie cutanée**

Elle peut retrouver une bande lupique.

✓ **Biopsie des glandes salivaires accessoires**

Peut mettre en évidence un infiltrat inflammatoire interstitiel diffus formé de cellules lymphoïdes.

✓ **Biopsie muscle**

Retrouve des lésions nécrotiques et infiltratives

✓ **Biopsie rénale**

Néphropathie lupique.

Le tableau suivant montre des différents signes des maladies inflammatoires

Tableau II : signes des maladies inflammatoires

Type de rhumatisme	Clinique	Paraclinique
Connectivites	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte articulaire Polyarthrite, chronique, périphérique, bilatérale, symétrique, prédominante aux membres supérieurs pouvant être déformation ou non et les déformations peuvent être réductibles ou non. <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte extra-articulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • SIBNS • Radiographie peut retrouver ou pas des érosions <ul style="list-style-type: none"> • Anticorps Positivité des anticorps en fonction du type retrouvé
Spondyloarthrites	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte articulaire Polyarthrite, chronique, périphérique, bilatérale, asymétrique, prédominante aux membres inférieurs, déformante <ul style="list-style-type: none"> • Rachialgie Rachialgie avec raideur des segments du rachis <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte extra-articulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • SIBNS peut être présent ou absent <ul style="list-style-type: none"> • Radiographie peut retrouver ou pas des érosions, sacro iléite, des épines calcanéennes, squaring, vertèbre de romanus <ul style="list-style-type: none"> • HLAB27 Peut être présent ou absent
Arthrites microcristallines	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte articulaire Polyarthrite, chronique, périphérique, bilatérale, asymétrique, prédominante aux membres inférieurs, déformante <ul style="list-style-type: none"> • Rachialgie Rachialgie avec raideur des segments du rachis <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte extra-articulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • SIBNS • Hyper-uricémie, calcémie • Radiographie peut retrouver ou pas des érosions, liseré calcique Mise en évidence de microcristaux d'urate de sodium et de pyrophosphate de calcium
Vascularites	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte articulaire Polyarthrite, chronique, périphérique, bilatérale <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte axiale • Atteinte extra-articulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • SIBNS • Biopsie de l'artère temporale et des autres viscères • Artériographie • ANCA

Les critères de classification

Le diagnostic des rhumatismes inflammatoires se fait en accord avec les critères de classification internationaux.

VI. LE TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES.

La cause intime des rhumatismes inflammatoires est inconnue. Toutefois, on considère qu'elles résultent d'un mécanisme multifactoriel, combinant des facteurs génétiques et épigénétiques agissant de concert. Une des conséquences de la méconnaissance de la cause exacte de ces affections est que leur traitement va plus relever d'une prise en charge thérapeutique que d'un véritable traitement étiologique [31].

VI.1. Le but

Le but du traitement est de mettre en rémission la maladie inflammatoire, de prévenir et de traiter les complications.

VI.2. Les moyens

Cette prise en charge thérapeutique souvent de longue durée, ou à vie, repose sur 4 moyens thérapeutiques :

- Les moyens non pharmacologiques ;
- Les moyens pharmacologiques ;
- Les moyens physiques ;
- Les moyens chirurgicaux [31].

VI.2.1. Les moyens non pharmacologiques

Les moyens non pharmacologiques sont constitués par l'information du patient sur les signes de la maladie, les facteurs déclenchants, l'évolution, les thérapies disponibles, l'éducation thérapeutique et les effets secondaires des médicaments.

VI.2.2. Les moyens pharmacologiques

Ils sont individualisés en moyens généraux (symptomatiques et de fond) et les moyens locaux.

VI.2.2.1. Les traitements symptomatiques

VI.2.2.1.1. Les traitements symptomatiques généraux

Ce sont par définition des traitements de confort, agissant dans un délai relativement court, dirigés contre la douleur. Il s'agit essentiellement d'antalgiques classés selon le type de douleur.

❖ Le traitement de la douleur par excès de nociception

Les antalgiques pour la douleur par excès de nociception sont gradués selon les 3 paliers de l'OMS en antalgique de palier I, palier II et en antalgique de palier III [6, 31].

❖ Le traitement de la douleur neuropathique

Le traitement de la douleur neuropathique est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : Traitements ayant une autorisation de mise sur le marché en France dans la douleur neuropathique ou un sous-type de la douleur neuropathique.

Libellé d'AMM	Indications
Imipramine (Tofranil)	Douleur neuropathique de l'adulte
Clomipramine (Anafranil)	Douleur neuropathique de l'adulte
Duloxétine (Cymbalta)	Douleur neuropathique périphérique diabétique de l'adulte
Carbamazépine (Tégréto1)	Douleur neuropathique de l'adulte Névralgie du trijumeau et du glossopharyngien Névralgie du trijumeau
Phénytoïne (Dihydan)	Douleur post-zostérienne
Gabapentine (Neurontin)	Douleur neuropathique périphérique et centrale chez l'adulte post-zostérienne
Prégabaline (Lyrica)	
Emplâtres de lydocaïne(Versatis)	Douleur post-zostérienne

❖ **Le traitement de la douleur psychogène**

Le traitement de la douleur psychogène est superposable à celui de la douleur neuropathique.

VI.2.2.1.2. Les traitements symptomatiques locaux

Ces traitements symptomatiques locaux reposent sur des topiques et des infiltrations de corticoïde [31].

VI.2.2.2. Les traitements de fond

Ce sont des traitements à effets retardés mais agissant sur le processus inflammatoire causal.

Leur cadre nosologique est de plus en plus remanié. C'est ainsi que les AINS jusque-là considérés comme des traitements symptomatiques appartiennent maintenant aux traitements de fond pour les spondyloarthrites. Ainsi, nous traiterons les AINS parmi les traitements de fond [157].

Les traitements de fond sont multiples, mais individualisables en traitements dits classiques et traitements de fond innovants.

VI.2.2.2.1. Les traitements de fond classiques comprennent

VI.2.2.2.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des acides faibles qui se scindent en 8 groupes selon leur noyau chimique de base. Ils se présentent sous forme de comprimé ou sous forme injectable. Leur posologie est variable en fonction de l'intensité de la maladie et des co-morbidités. Ils sont le traitement de fond de première intention de toutes les formes de la spondylarthrite ankylosante [60, 157].

Leurs mécanismes d'action sont mieux connus. Ils permettent d'individualiser les AINS classiques, inhibant à la fois le cyclooxygénase 1 (COX1) et le cyclooxygénase 2 (COX2) et les inhibiteurs de COX2 au sein desquels, on reconnaît les anti-COX2 préférentiels (meloxicam, nimésulide) et les anti-COX2 spécifiques ou coxibs : célécoxib, étoricoxib [12, 15, 60].

Cette figure montre le mécanisme d'action des AINS.

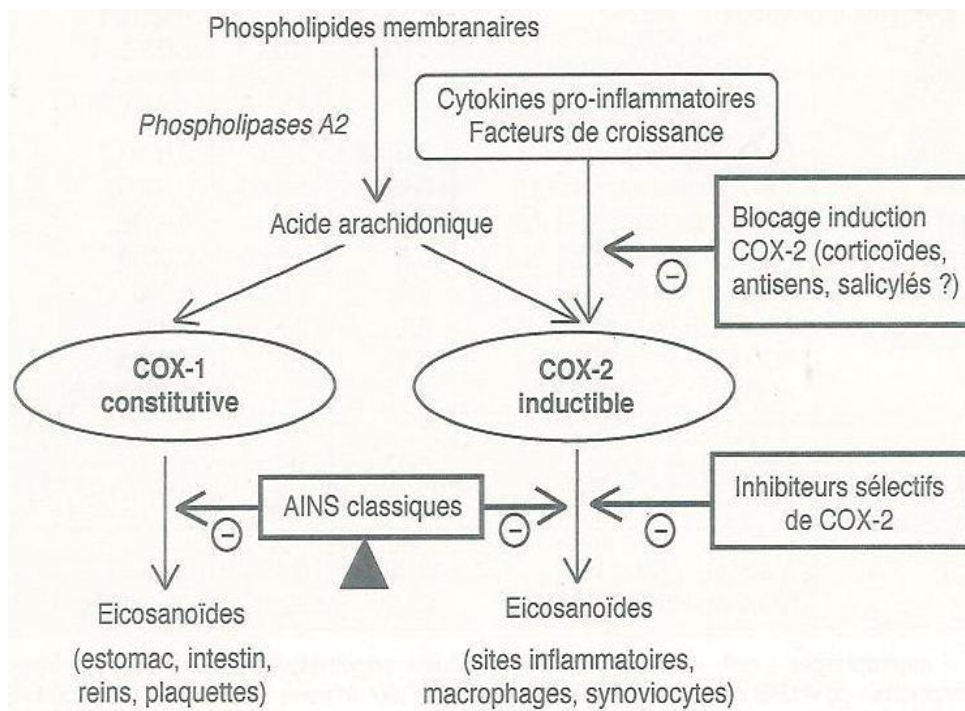


Figure 35 : Mécanisme d'action des anti-inflammatoires [15].

VI.2.2.2.1.2. Les Corticoïdes

Les corticoïdes sont des dérivés synthétiques du cortisol. Ils se présentent sous forme de comprimé, injectable et sont administrés par voie orale à la posologie de 5 à 10 mg par jour [48]. L'effet structural des corticoïdes n'est démontré que dans la PR récente et sur une durée de traitement de 1 à 2 ans [54].

Les mécanismes d'action mieux connus permettent de définir différents points d'impact :

- L'inhibition de la phospholipase A2 ;
- L'inhibition des facteurs transcriptionnels NF-KB et AP1 ;

- Les corticoïdes bloquent NF-κB en empêchant d'une part sa dissociation avec son inhibiteur IκB, d'autre part par la synthèse d'IκB [27, 42, 54, 86].

La figure 36 montre le mécanisme d'action des glucocorticoïdes.

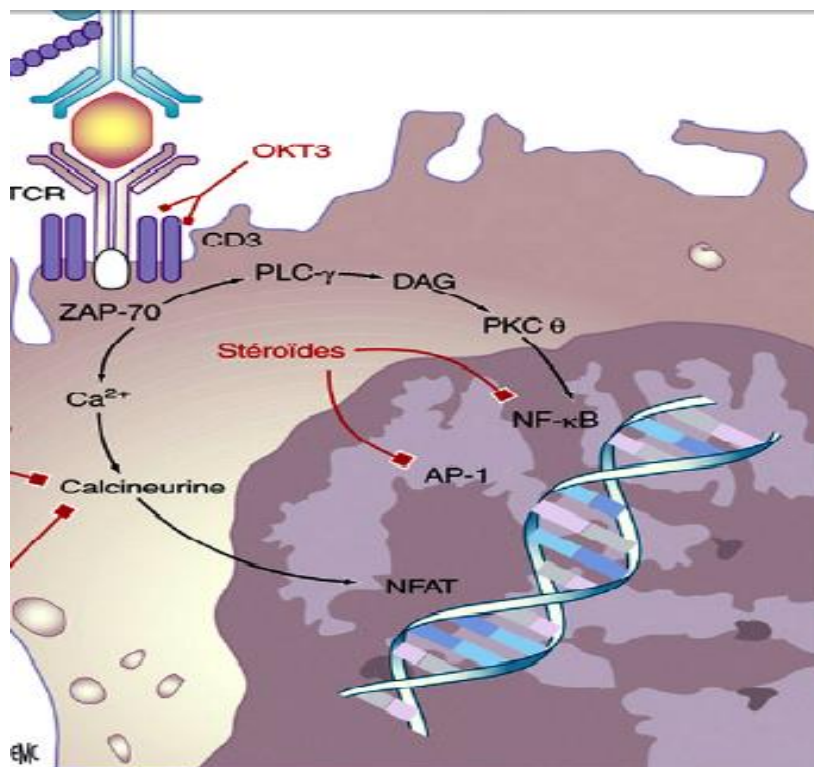


Figure 36 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes [135].

VI.2.2.2.1.3. Les Antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse (APS) ou anti-malariques de synthèse sont des molécules dérivées du noyau quinoléine de la quinine[47].

L'hydroxychloroquine existe sous forme de comprimés de 200mg et la chloroquine sous forme de 100mg, la posologie est de 3,5mg/kg/j pour la chloroquine et 6,5 mg/kg/j pour l'hydroxychloroquine. La voie d'administration est la voie orale [46, 54]. La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont rapidement absorbées après administration orale. La fixation protéinique est d'environ 60% avec un taux plasmatique maximal obtenu en 1 à 2 heures pour l'hydroxychloroquine [26,152]. Les APS sont crédités de multiples mécanismes

d'action. À côté d'activités anti-inflammatoires de nature diverse, l'utilité de ces molécules pourrait résulter d'une induction d'apoptose lymphocytaire et d'une diminution de certaines cytokines comme IL-1, IL-2 et IL-6. Les APS sont crédités d'une action antithrombotique, résultant à la fois d'un effet antiagrégant et d'une action régulatrice inhibitrice sur la fraction LDL cholestérol [64].

L'hydroxychloroquine est indiqué dans le traitement des maladies auto-immunes en association aux autres traitements de fond, classiques, ou innovants.

Les APS sont contre-indiqués en cas de rétinopathie, d'hypersensibilité à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine, de psoriasis.

Les effets secondaires sont à type de troubles de la pigmentation, troubles digestifs et troubles neuromusculaires. Une surveillance clinique et paraclinique doit être réalisée chez les patients sous APS [13, 32, 33].

VI.2.2.2.1.4. Le Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) appartient à la famille des antimétabolites et existe sous forme de comprimés de 2,5mg, injectable dosée à 20mg et à 50mg [11].

Il est administré en per os, par voie intramusculaire, intraveineuse et par voie sous-cutanée. Le MTX en rhumatologie est utilisé à faible dose hebdomadaire, à la posologie de 3mg / kg/semaine, taux variant de 7,5 à 25mg voire 30mg par semaine et chez l'enfant 0, 3 à 0,5mg/kg/semaine. Le MTX per os devrait être débuté à la dose de 10 à 15 mg par semaine, avec une augmentation de la dose de 5mg toutes les semaines jusqu'à la dose de 20 à 30mg par semaine. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, l'administration parentérale devrait être envisagée [11]. L'absorption du MTX dépendant de la dose, elle est presque complète à faible dose et réduite si la dose est plus importante.

Après administration parentérale le pic sérique est atteint après 30 minutes. Il subit une transformation hépatique en 7-hydroxy-MTX. Sa demi-vie plasmatique est très courte, de quatre à six heures [64,107, 111].

Sa fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 50 à 100 % ; son élimination est surtout rénale 50 à 90 % et concerne en majorité le MTX non métabolisé. Le reste est éliminé par la bile et les matières fécales. Le MTX est retrouvé dans la salive et le lait maternel [31].

Le mécanisme d'action du MTX se situe à l'intérieur de la cellule. Il a une pénétration intracellulaire active grâce à une enzyme qui est la protéine reduced folate carrier1 (RFC1). A l'intérieur des cellules, il subit une transformation par l'addition de radicaux glutamylés, grâce à une enzyme folyl poly-glutamyl synthetase (FPGS). Le MTX poly-glutamylé (MTX-PGs) est la forme active de la molécule. C'est cette forme active de la molécule qui se fixe sur la dihydrofolate réductase et l'inhibe. L'inhibition de cette enzyme bloque la synthèse des acides nucléiques [23, 54, 64].

Cette addition de radicaux glutamylés peut être inhibée par une enzyme qui est la protéine gamma glutamyl-hydrolase (GGH). Cette inhibition favorise la sortie du MTX de la cellule grâce à des transporteurs actifs, les transporteurs adénosine triphosphate [ATP] binding cassette (ABC) [112].

Les deux figures 37 et 38 montrent le mécanisme d'action du MTX.

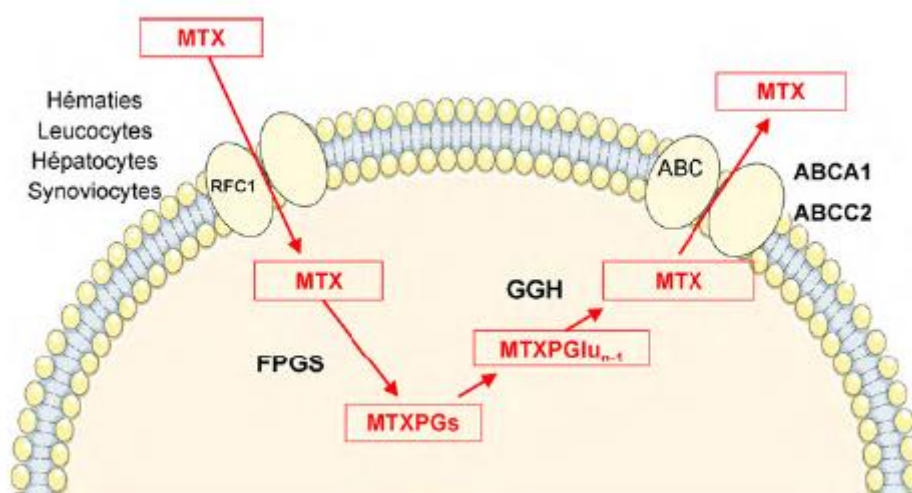


Figure 37 : Mécanisme d'action cellulaire du méthotrexate [111].

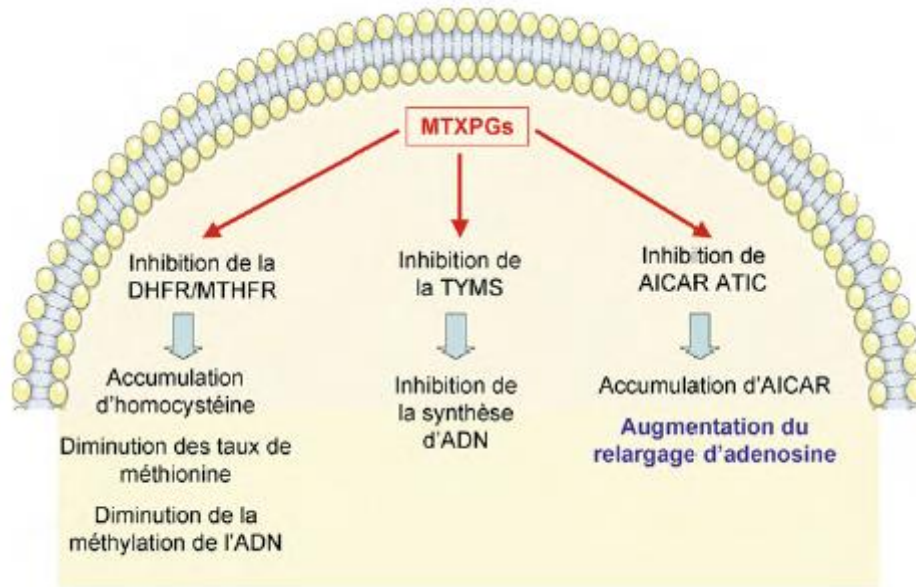


Figure 38: Mécanisme d'action cellulaire du methotrexate [111].

VI.2.2.2.1.5. La Salazoprine

Cette molécule réalise l'association d'un sulfamide et d'un dérivé salicylé. La salazopyrine existe sous forme de comprimés de 500mg ; la posologie se fait par augmentation progressive des doses, d'un comprimé par semaine. La posologie maximale est de 2g par 24 heures. L'absorption est variable, moins de 30% et son absorption se fait au niveau de l'intestin grêle. Le pic plasmatique est atteint après 20 à 30h. La fixation protéique est importante et la demi-vie d'élimination est d'environ 10h.

Après administration, la majorité du composé atteint le côlon où, sous l'effet des bactéries intestinales, se produit un clivage du pont azoïque avec formation, d'une part, d'acide 5-amino-salicylique (5-ASA) absorbé et éliminé dans les selles, et d'autre part, de sulfapyridine, presque totalement absorbée par le côlon, puis acétylée et hydroxylée par le foie avant d'être éliminée par voie urinaire.

La sulfasalazine et la sulfapyridine sont de faibles inhibiteurs des cyclo-oxygénases. La sulfasalazine a un effet sur l'inhibition des lipo-oxygénases ; cette molécule inhibe diverses fonctions cellulaires et la production d'ion superoxyde. La sulfasalazine inhibe les lymphocytes T, l'activité des NK, la réduction de la synthèse d'immunoglobuline, de facteurs rhumatoïdes, inhibition du relargage des cytokines par les lymphocytes T (interleukine-2, interferon) et par le monocyte (interleukine 1, TNF α , interleukine-6). Cette molécule pourrait agir comme antagoniste du récepteur TNF- α . Certaines de ses actions pourraient être secondaires à une inhibition spécifique de NF-Kb [150].

La sulfasalazine est indiquée dans le traitement de la PR, des spondyloarthrites. Contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides, aux salicylés, déficit en G6PD, de porphyrie aigüe intermittente, elle peut être utilisée pendant la grossesse. Les effets indésirables sont à type d'hypersensibilité, de toxicité hématologique, hépatique, de toxidermie, de troubles digestifs, alvéolite fibrosante sévère, induction d'anticorps antinucléaires dans 10% des cas, d'interactions médicamenteuses avec la digoxine en réduisant la digoxinémie [23,151].

VI.2.2.2.1.6. L'Azathioprine

L'azathioprine (AZA) commercialisé sous le nom Imurel, est un analogue des purines, au même titre que la thioguanine, interférant avec leur synthèse [64].

Il existe sous forme de comprimé de 50mg ; l'administration se fait par voie orale et sa posologie est de 2 à 4g par jour. L'AZA offre une bonne absorption intestinale avec une faible liaison 30 % aux protéines plasmatiques. Le pic plasmatique est atteint en 2 heures, la demi-vie plasmatique est d'environ 5 heures et son excrétion est essentiellement urinaire [149].

Après absorption, l’AZA se transforme en 6-mercaptopurine qui est la forme active. Son mécanisme d’action se fait par inhibition de la synthèse de novo des purines et la perturbation de l’interconversion de ces bases bloquant la synthèse d’ADN et le passage à la phase S [135].

Il est indiqué dans le traitement des maladies auto-immunes en cas d’inefficacité ou de contre-indication du traitement de fond habituel, dans la périartérite noueuse, la maladie inflammatoire chronique de l’intestin. Il peut être utilisé chez la femme enceinte. Les contre-indications sont : une allergie à l’AZA ou à la 6-mercaptopurine. Les effets secondaires sont à type de cytopénie réversible, des troubles gastro-intestinaux, une alopécie, une atteinte hépatique. L’association à l’allopurinol doit être évitée en raison du risque d’insuffisance médullaire ; l’association à la ciclosporine majore l’immunodépression et augmente le risque de lymphome [88, 112, 149].

VI.2.2.2.1.7. Le Léflunomide

Le léflunomide (LEF) est un inhibiteur des pyrimidines, commercialisé sous le nom Arava. Il se présente sous forme de comprimés de 10 mg, 20 mg et 100 mg, la posologie est de 100mg pendant 3 jours puis 20mg/j en per os.

Il est transformé en son métabolite actif, l’A77 1726, par le tractus intestinal, le plasma et le foie. Ce métabolite actif est lié à 99% aux protéines plasmatiques, avec un faible volume de distribution. La demi-vie est de 15 à 18 jours, l’élimination est fécale dans 48%, rénale dans 43%. Le LEF inhibe la prolifération des lymphocytes T activés [64, 105, 147].

Il est indiqué comme traitement de fond de la PR, du rhumatisme psoriasique. Le LEF peut être utilisé en première intention dans la PR débutante ou comme alternative au MTX auquel il peut être associé [23].

Il est contre-indiqué en cas de grossesse, d’hépatopathie et d’insuffisance rénale chronique.

Les effets secondaires sont à type de troubles digestifs, de cytolyse hépatique, d'hypertension artérielle (HTA), de céphalées, d'asthénie, de paresthésie, de neuropathie périphérique, d'alopécie, de pneumopathie interstitielle, de cytopénie [105, 112,156].

La figure suivante montre le mécanisme d'action du léflunomide.

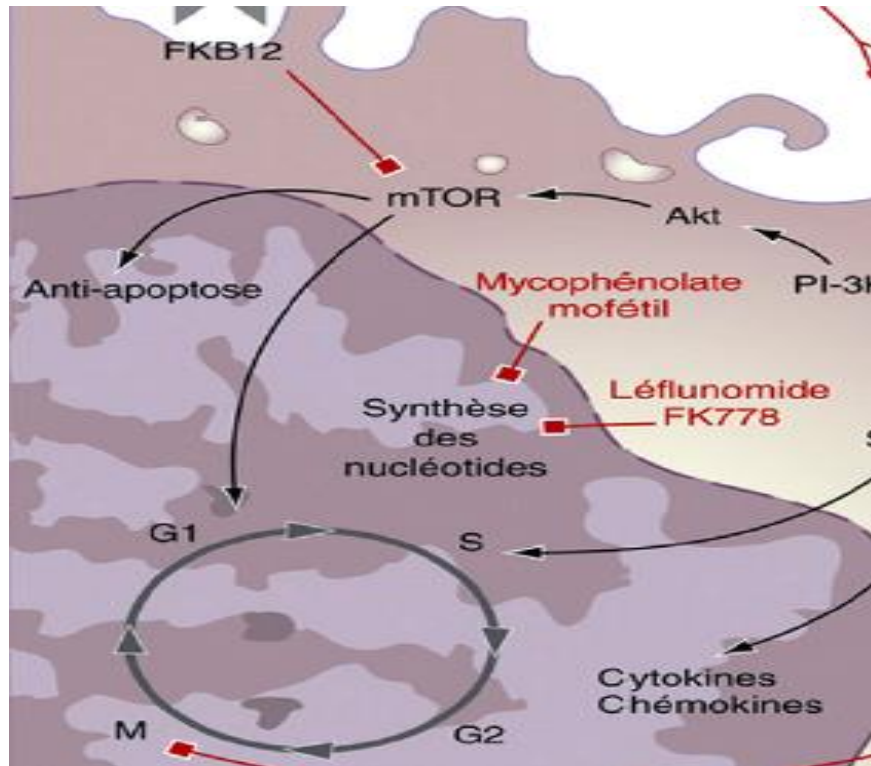


Figure 39 : Mécanisme d'action du léflunomide [135].

VI.2.2.2.1.8. Le Cyclophosphamide

Dérivé de moutarde à l'azote, le cyclophosphamide est un agent alkylant puissant, entravant la réplication de l'ADN par la formation de liaisons entre bases puriques ou pyrimidiques [64].

Commercialisé sous le nom endoxan, il se présente sous forme de comprimés à 50 mg ; la posologie est comprise entre 1,5 à 2,5 mg /kg /j. Il existe également la forme injectable sous forme de flacons de 500mg. La demi-vie est de 4 à 7 h, la fixation aux protéines plasmatiques est de 60% et l'élimination est urinaire. Le cyclophosphamide a un effet cytostatique par interaction directe sur l'ADN.

Il induit la destruction cellulaire en division, inhibant la transcription et la réplication de l'ADN. Il est indiqué à faible dose dans le traitement de la PR, de la maladie de Wegener et dans certaines formes sévères de lupus. Les contre-indications sont : insuffisance médullaire sévère, infection urinaire, une cystite hémorragique, la grossesse et l'allaitement. Les effets secondaires sont : cytopénie, troubles digestifs, cystite hémorragique, aménorrhée, azoospermie, alopecie, majoration du risque oncogène à long terme. Il nécessite une hydratation et l'administration concomitante Uromitexan^o pour éviter les cystites hémorragiques. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses : l'association avec la phénytoïde entraîne une augmentation du métabolisme hépatique et l'association avec la ciclosporine entraîne un risque de lymphome. Les femmes sous ce traitement doivent être sous contraceptifs [88, 112, 149, 154].

VI.2.2.2.1.9. Le Mycophenolate mofetil

Le mycophenolate mofetil (MMF) commercialisé sous le nom de cell cept est un immunosuppresseur utilisé en transplantation avec des perspectives dans les maladies auto-immunes [155]. Le MMF est hydrolysé in vivo en acide mycophénolique qui bloque l'inosine-monophosphate-déshydrogénase lymphocytaire. Il en résulte une inhibition de la synthèse des purines [64, 105].

Le MMF a été utilisé dans certaines formes réfractaires de lupus systémique avec des résultats bénéfiques. Les résultats non convaincants dans la PR n'ont pas fait poursuivre le développement dans cette indication. Cette molécule est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au produit et chez la femme enceinte [88,155].

La figure 40 montre le mécanisme d'action de l'azathioprine, du léflunomide et du mycophénolate mofétil.

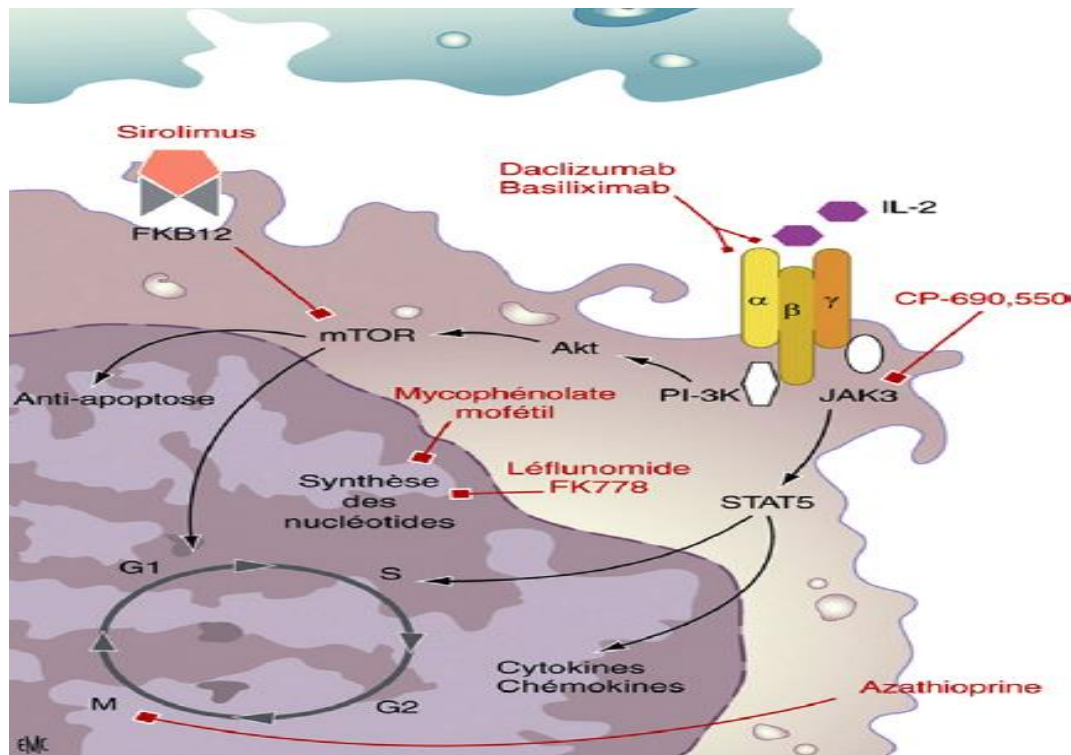


Figure 40 : Mécanisme d'action de l'azathioprine, le léflunomide et le mycophénolate mofétil [135].

VI.2.2.2.1.10. La Chlorambucil

C'est un alkylant ayant un effet immunosuppresseur, la chlorambucil se présente sous forme de comprimés de 2mg, la posologie est de 0, 2mg/kg/j. Le pic plasmatique après absorption est atteint en 1 heure avec une demi-vie de 1 à 2 heures, l'élimination est essentiellement rénale. Son mécanisme d'action se fait par effet cytotoxique sur la lignée lymphoïde. La chlorambucil n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le domaine de la rhumatologie mais a été utilisée au début des années 1970 dans l'arthrite juvénile et la polyarthrite rhumatoïde. Les contre-indications sont l'allergie, la grossesse, l'allaitement, la galactosémie congénitale ; les effets secondaires sont à type de cytopénie, de troubles hépatiques, aménorrhée, azoospermie, hyperuricémie, fibrose pulmonaire, un risque oncogène est démontré [112, 149].

VI.2.2.2.1.11. Les Sels d'or

Il existe divers types de sels d'or, l'auranofine est une forme orale liposoluble, après administration le pic plasmatique est obtenu en 1 à 2 heures. L'aurothiopropyl sulfonate de sodium, après injection intra-musculaire, à un pic plasmatique atteint en 2h, la fixation protéinique est importante [155].

De nombreux modes d'action de composées auriques organiques ont été évoqués : inhibition des lymphocytes in vitro in vivo, inhibition de lymphocyte T, de macrophage, réduction de facteurs rhumatoïdes, des molécules d'adhésion cellulaire sur les cellules épithéliales, réduction de l'action des cytokines pro-inflammatoires (TNF), inhibition de l'activité lymphoproliférative de l'interleukine 1 [153].

VI.2.2.2.1.12. La D-pénicillamine

La D-pénicillamine est le chef de file des dérivés sulfhydrylés. Elle existe sous forme de comprimé de 300mg, la posologie est de 1cp/j le premier mois, 2cp/j le deuxième mois, 3cp/j à partir du troisième mois. L'administration se fait par voie orale, la biodisponibilité est de 40 à 70%, le pic plasmatique obtenu en 2 heures.

La D-pénicillamine a la capacité de rompre les ponts disulfure et de ce fait de dépolymériser les IgM. Cette molécule exerce un effet inhibiteur direct sur la fonction des lymphocytes T helper, sur l'activité NK. Elle diminue la prolifération fibroblastique.

La D-pénicillamine a été utilisée depuis plus de 30 ans dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les contre-indications sont : l'allergie aux betalactamines, le lupus, la myasthénie, les dermatoses sévères, la grossesse et l'allaitement. Les effets secondaires sont cutanéomuqueux, digestifs, hématologiques, l'induction d'auto-immunité, d'insuffisance rénale. La biodisponibilité est réduite en cas d'ingestion avec des préparations de fer, des antiacides ou avec des aliments [143, 150].

VI.2.2.2.1.13. La Ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur sélectif. L'absorption digestive est variable de 0 à 50%. La concentration sanguine maximale est obtenue entre 1 et 6 heures et 90% sont liés aux protéines. La ciclosporine est métabolisée par le système cytochrome p 450 hépatique, son élimination est biliaire. La ciclosporine est classée comme inhibiteur de la calcineurine. Leur action passe par leur fixation sur leurs cibles protéiques spécifiques de la famille des immunophilines, respectivement la cyclophiline et la FK binding protein¹². Les complexes formés se lient à la calcineurine et bloquent son action par phénomène allostérique. En bloquant la translocation de NFAT dans le noyau, les inhibiteurs de la calcineurine inhibent la synthèse d'IL-2 et de produits d'activation précoce (l'IL-3, l'IL-4, le GM-CSF, le TNF- α et INF- γ) [135,146]. La ciclosporine est utilisée en transplantation depuis plus de 20 ans, puis dans certaines maladies auto-immunes dont la PR dans ses formes sévères, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication des traitements classiques. Elle est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement [64, 112, 146].

La figure suivante montre le mécanisme d'action de la ciclosporine.

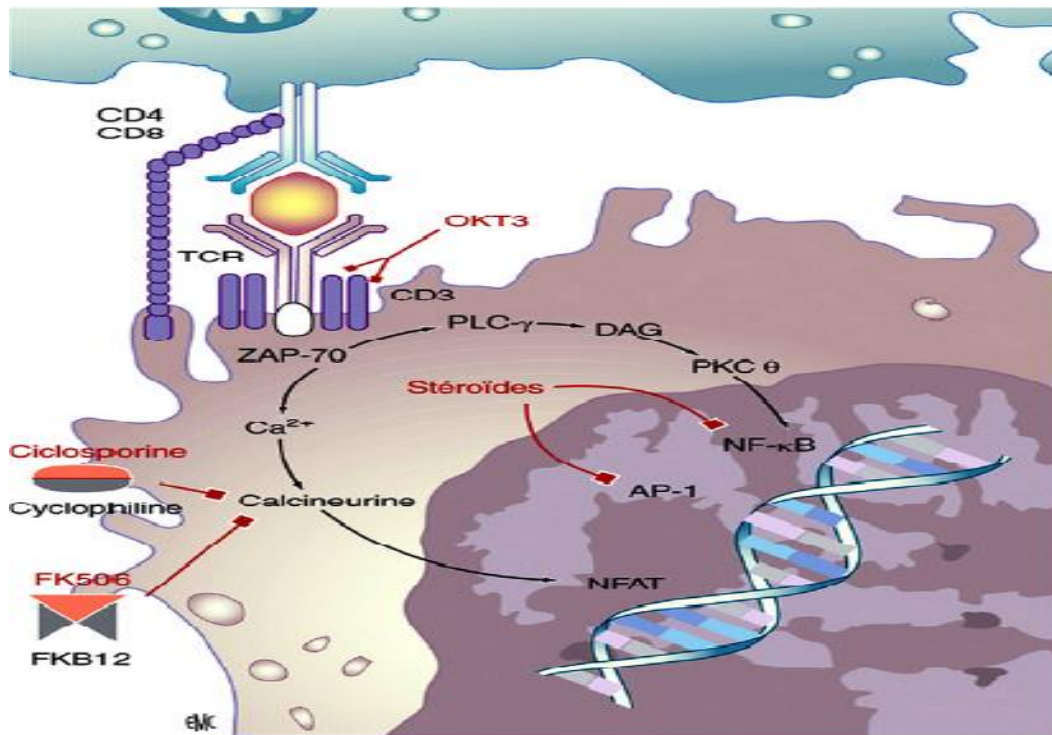


Figure 41 : Mécanisme d'action de la ciclosporine [135].

VI.2.2.2.1.14. Le Thalidomide

Ce dérivé synthétique de l'acide glutamique se présente sous forme de gélules de 50mg et de 100mg. Sa posologie est variable en fonction des pathologies, le pic plasmatique est atteint en 1 à 3h, la molécule est métabolisée par le cytochrome p450, la demi-vie est de 8 à 9h. Il module la production des cytokines particulièrement du TNF α , il augmente la production des cytokines de type TH2. Il est utilisé dans la PR, SPA, lupus, maladie de behçet. Contre-indiqué pendant la grossesse, la contraception doit être faite avant le traitement. Les effets secondaires sont à type de malaise, de somnolence, de nausées, de constipation, de syndrome sec, de paresthésie, de tremblements, de neuropathie périphérique, de cytopénie et de thrombose veineuse [148].

VI.2.2.2.1.15. Les Inhibiteurs de la xanthine oxydase

❖ L'Allopurinol

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase (XO), il existe sous forme de comprimés de 100mg, 200mg, 300mg, administré par voie orale. Il est indiqué dans le traitement de la goutte et doit être débuté à la posologie de 100 mg/j à distance d'une crise aiguë puis progressivement augmentée de 100 mg, voire 50 mg toutes les deux à quatre semaines selon l'uricémie atteinte et adaptée à la fonction rénale. La dose maximale est à ajuster selon l'objectif de 360 $\mu\text{mol/l}$ d'uricémie. Il n'y a pas de limite à la posologie si la fonction rénale est normale. Il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 400, 500, voire 900 mg/j. Les effets secondaires sont des manifestations digestives, dermatologiques, neurologiques, hématologiques. Les interactions médicamenteuses concernent les antivitamines K, le chlorpropamide avec un risque d'hypoglycémie, l'azathioprine chez le transplanté d'organe, l'ampicilline [53, 91,92].

❖ Le Febuxostat

Fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazolé qui inhibe l'activité de la XO réduite et oxydée, bloquant la production d'acide urique. Commercialisé sous le nom Adénuric, il existe sous forme de comprimés de 80mg et de 120 mg, l'administration se fait par voie orale et la posologie est d'un comprimé par jour. Il est indiqué chez les goutteux allergiques à l'allopurinol ou chez ceux dont l'insuffisance rénale empêche l'augmentation de la posologie d'allopurinol. Les contre-indications sont : allergie et les effets indésirables les plus fréquents sont dermatologiques, digestifs, neurologiques, hépatiques. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse observée [91, 92,121].

VI.2.2.2.1.16. Les Uricosuriques

Deux uricosuriques sont officiellement disponibles, le probénécide et la benzbromarone. En cas d'échec ou d'allergie à l'allopurinol, on peut recourir aux uricosuriques [53, 91, 92].

❖ **Le Probenécide**

Il existe sous forme de comprimés dosés à 500 mg, la posologie qui est de 500 mg/j est progressivement augmentée toutes les deux à trois semaines jusqu'à 2 g/j au maximum. Le probénécide commercialisé sous le nom de Bénémid est indiqué en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol. Les effets secondaires sont à type de convulsions, dyspepsie, éruption cutanée, lithiase urique, hépatite et syndrome néphrotique. Le probénécide diminue l'excrétion de nombreux médicaments [91, 92,121].

❖ **La Benzbromarone**

Elle se présente sous forme de comprimés dosés à 50 mg. La posologie est de 50 à 100 mg/j. Elle a permis de réduire l'uricémie chez des patients hypoexcréteurs résistants à 300 mg/j d'allopurinol. Elle est indiquée après échec ou intolérance du probénécide dans des gouttes où l'allopurinol a été inefficace, mal toléré ou contre-indiqué. Le laboratoire qui le commercialisait a obtenu son retrait d'AMM sous des prétextes de sécurité d'emploi ce qui a fait retirer la plupart des médicaments du Codex : il s'agissait de trois cas d'hépatites mortelles au Japon [91, 92,121].

❖ **Autres agents à effet uricosurique**

➤ **Fénofibrate**

En cas d'hyperlipémie, le fénofibrate est l'hypolipémiant de choix en particulier en cas d'hypertriglycémie. Il réduit 20 % de l'uricémie et accroît de 30 % la clairance de l'acide urique. Son effet uricosurique est marqué et prolongé. Chez quelques malades, il a put seul, en l'absence d'allopurinol, contrôler la goutte [91, 92].

➤ **Le Losartan**

Le losartan exerce un effet uricosurique et peut être discuté en remplacement d'un traitement diurétique en cas d'hypertension artérielle [91, 92].

➤ **Le Léflunomide**

Le léflunomide a un effet uricosurique [91, 92].

VI.2.2.2.1.17. Les Uricolytiques

❖ **Le Rasbucase**

Rasbucase est commercialisé sous le nom de Fasturtec, l'administration se fait en perfusion IV à la dose de 0,20 mg/kg pendant 5 à 7 jours, indiqué en cas de prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë en vue de prévenir l'IRA chez des patients présentant des hémopathies malignes avec masse tumorale élevée. Les effets secondaires sont : l'allergie et le développement d'anticorps [92,121].

❖ **Pegloticase :**

Il s'agit d'une uricase porcine recombinante pégylée -PEG uricase, administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines. En France, cette uricase n'est pas commercialisée. Indiquée dans le traitement des gouttes réfractaires aux hypo-uricémiants conventionnels.

La figure suivante montre le mécanisme d'action des agents hypo-uricémiants.

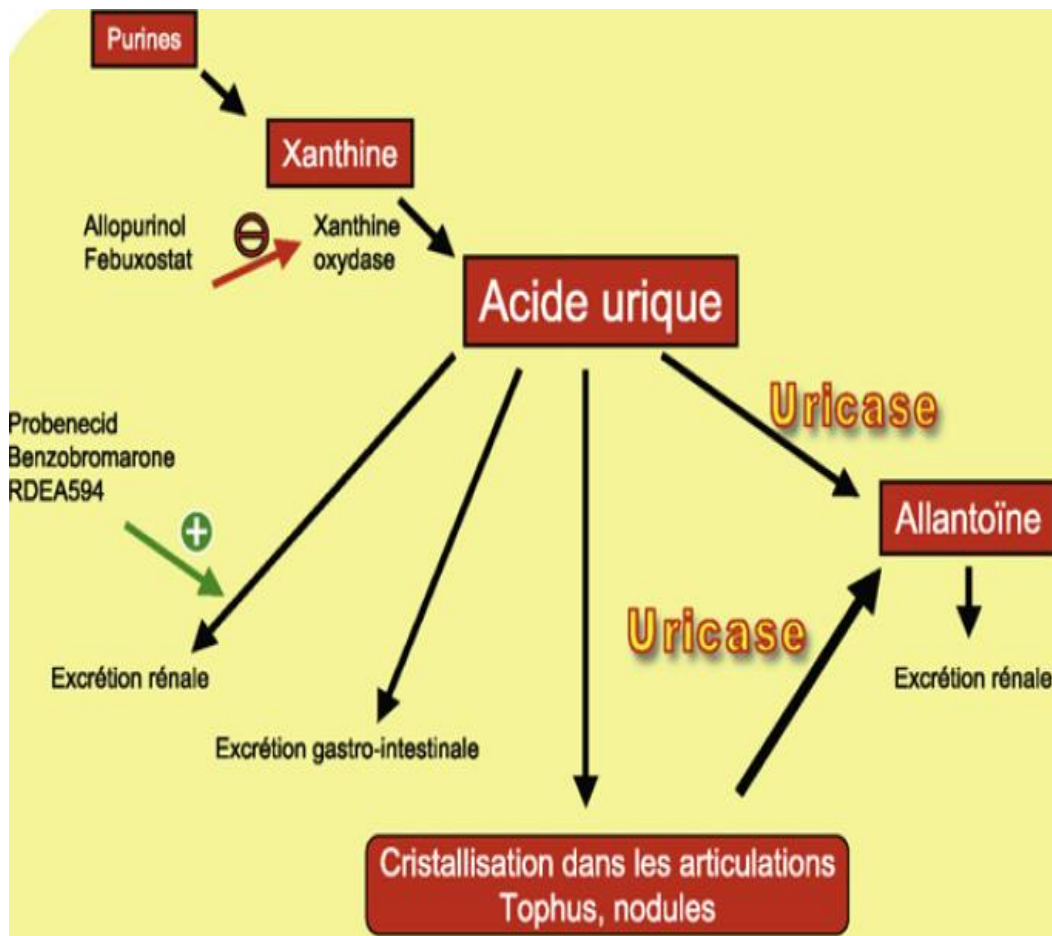


Figure 42 : Mécanisme d'action des agents hypo-uricémiants [53].

VI.2.2.2.2. Les traitements de fond innovants ou biothérapies

Les biothérapies sont l'utilisation thérapeutique de produits biologiques. Elles peuvent être définies comme des traitements obtenus par génie biologique [4].

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Elles vont aider à améliorer la prise en charge des maladies systémiques qu'elles soient auto-immunes, ou auto-inflammatoires dans les formes résistantes aux traitements conventionnels ou dans les situations de corticodépendance [50,62].

Les principales sont:

VI.2.2.2.1. Les Anticytokines pro-inflammatoires

❖ Les Anti-interleukine 1[50, 102, 104, 128].

Le tableau suivant montre les interleukines 1 et leur pharmacocinétique

Tableau IV : les interleukines 1 et leur pharmacocinétique

	Non Commercial	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Posologie	Demie vie	Indications
Médicaments						
Anakinra	Kineret	Antagoniste de IL1 α et β	S/C	1 à 8 mg/kg/j		PR
Canakinumab	Ilaris	Cible IL-1 β	S/C	2 mg/kg/8 semaines ou 150 mg/8 semaines	28 jours	
Rilonacept	Acarlyst		S/C	2,2 mg/kg/semaine ou 160 mg/semaine		syndrome s CAPS

La figure 43 montre le mécanisme d'action de l'anakinra.

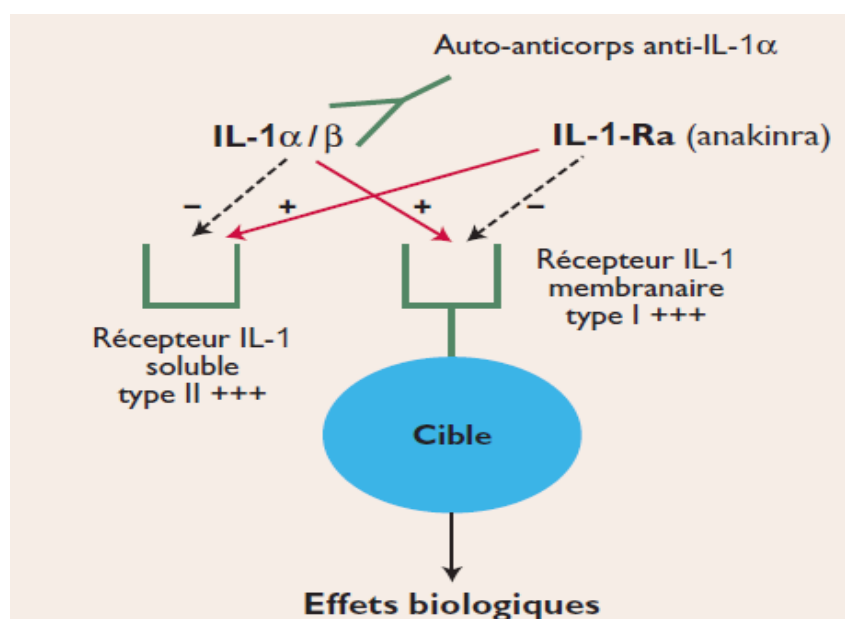


Figure 43 : mécanisme d'action des anti-interleukines 1 [102].

❖ Les Anti-interleukine 6 [4, 50, 63].

Le tableau suivant montre les interleukines 6 et leur pharmacocinétique

Tableau V : les interleukines 6 et leur pharmacocinétique

Nom commercial	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Posologie	Demie vie	Indications
Médicaments					
Tocilizumab	Dirigé contre le récepteur de l'IL-6.	I.V S/C	Par 4semaines	PR	AJI
Siltuximab	Anti IL-6				Myélome, cancer du rein métastatique

❖ Les Anti-TNF- α

Les anti-TNF α sont des anticorps monoclonaux. Ils sont représentés par l'infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), le golimumab (Simponi), le certolizumab pegol (Cimzia) et Etanercept (Enbrel). L'infliximab est le seul anti-TNF qui s'administre par voie intraveineuse.

L'étaercept, l'adalimumab, le golimumab (Simponi) et le certolizumab pegol (Cimzia) sont administrés par voie sous-cutanée. Ces traitements sont indiqués dans la PR, les maladies inflammatoires intestinales, les SPA, les AJI, le psoriasis cutané. Ils sont bien tolérés, et leur rythme d'administration dépend du type et de la sévérité de la pathologie [21, 50, 83, 84, 97, 102, 136].

La figure suivante montre le mécanisme d'action du TNF α .

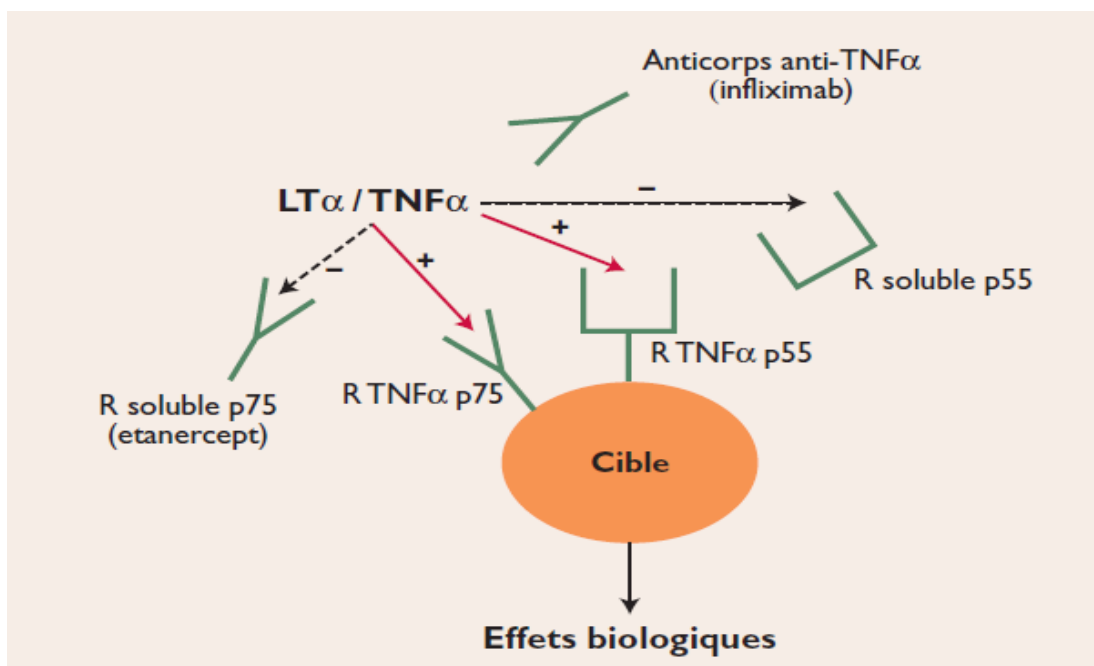


Figure 44 : Mécanisme d'action des anti-TNF α [102].

Les effets activateurs sont représentés en continu et les effets inhibiteurs en pointillé.

VI.2.2.2.2. Les Anticytokines du lymphocyte T [41, 50]

Le tableau suivant montre les anticytokines du lymphocyteT et leur pharmacocinétique

Tableau VI : les anticytokines du lymphocyteT et leur pharmacocinétique

	N.om commercial	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Posologie	Demie vie	Indications
Médicaments						
L'ustekinumab	Stelara	Anticorps anti IL-12 et anti-IL-23	S/C	toutes les12 semaines après une dose de charge		Psoriasis cutané Rhumatisme psoriasique. SPA
Brodalumab		Anti- récepteur de l'IL-17				-SPA -PR -Rhumatisme psoriasique
Aldesleukine	Proleukin					-Cancer du rein -Mélanomes métastatiques
Moromomab		Récepteur CD3,				-Prévention rejet de
Basilimab		Cytokine IL2,				transplantation
Daclizumab		Récepteur α d'IL2 ou de CD25				-Réaction du greffon contre l'hôte

VI.2.2.2.3. Les Anticytokines du lymphocyte B

[43, 50, 94, 141]

Le tableau suivant montre les anticytokines du lymphocyte B et leur pharmacocinétique.

Tableau VII : les anticytokines du lymphocyte B et leur pharmacocinétique.

	Nom commercial	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Posologie	Demie vie	Indications
Médicaments						
Bélimumab	Benlysta	inhibe le développement des lymphocytes B	I.V	toutes les 4 semaines après une dose de charge		-Lupus réfractaire -PR -SGS
Atacicept						-Néphrites lupiques Poussées lupiques

Belimumab inhibe l'interaction de BAFF soluble avec ses récepteurs, laissant les fonctions APRIL intacte alors Atacicept bloque les liaisons à la fois BAFF et APRIL à leurs récepteurs.

La figure suivante montre le mécanisme d'action de l'anti BAFF et APRILL.

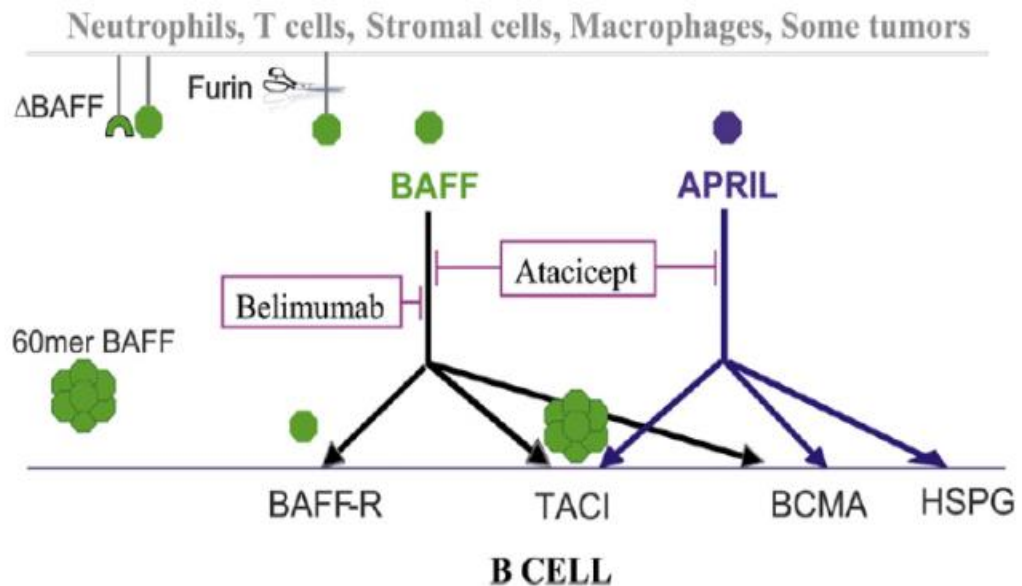


Figure 45: Mécanisme d'action de l'anti BAFF et APRILL [94].

VI.2.2.2.4. Les biothérapies qui ciblent le lymphocyte B [4, 43, 49, 50, 106, 130].

Trois protéines cibles vont être utilisées par les biothérapies à visée anti-lymphocytaire B.

Tableau VIII : les biothérapies à visée anti-lymphocytaire B.

	Nom commercial	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Posologie	Demie vie	Indications
Médicaments						
Rituximab	Mabthéra	Anti CD20				
Ofatumumab	Arzerra	Anti CD20				LMC PR Lymphome Hémopathie lymphoïde
Obinituzumab		Anti CD20				
Epratuzumab		Anti CD22				

VI.2.2.2.5. Les biothérapies ciblant les molécules de co-stimulation

❖ Récepteur CD40/CD40L

Il n'existe pas actuellement de traitement commercialisé ciblant cette partie de la synapse. En revanche, deux molécules sont en cours de développement : le dacétuzumab, développé dans le lymphome non hodgkinien, et le ruplizumab qui présente des données intéressantes dans la PR et le lupus [50].

❖ CTLA-4

Cet inhibiteur de la synapse immune est actuellement utilisé comme cible de biothérapie selon deux modalités : soit par l'abatacept ou par l'ipilimumab [50, 98].

➤ L'Abatacept

L'abatacept commercialisé sous le nom de Orencia, agit comme un agoniste du CTLA-4 en se fixant sur le récepteur CD80 de la cellule présentatrice d'antigène et donc inhibe l'activation du lymphocyte T.

Il s'administre, soit par voie intraveineuse toutes les semaines le premier mois, puis tous les mois, soit depuis peu par voie sous cutanée toutes les semaines. Son AMM concerne la PR en échec d'au moins un traitement de fond et AJI. Sa tolérance est globalement bonne [50].

Cette figure montre l'inhibition de l'activation du lymphocyte T par la CTLA4.

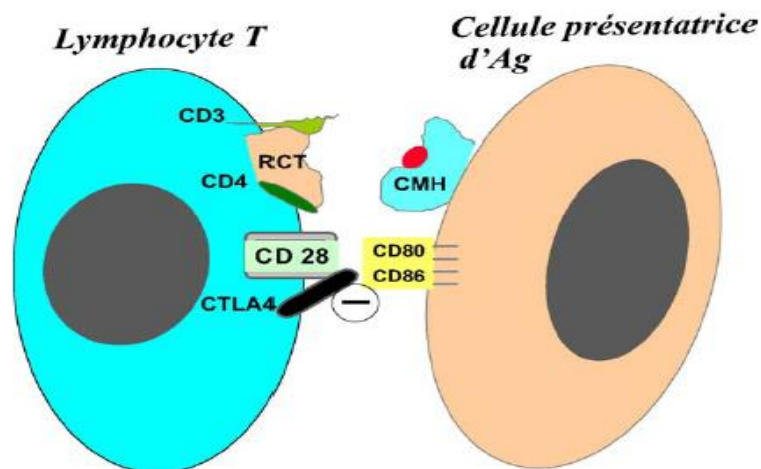


Figure 46 : Inhibition de l'activation du lymphocyte T par la CTLA4 [98].

➤ L'ipilimumab

L'ipilimumab commercialisé sous le nom Yervoy amplifie la réponse immune par l'activation du lymphocyte T via l'optimisation de la synapse immune. En bloquant le signal inhibiteur, l'ipilimumab potentialise les cellules T en maintenant leur activation, leur prolifération et l'infiltration des cellules T dans

les cellules tumorales. Il s'administre par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 3 mois. Ce traitement est indiqué dans le mélanome métastatique [50].

❖ Inhibe le récepteur CD80

➤ Le Nivolumab

Le nivolumab est un anticorps anti-PD1, inhibant le CD80, en cours d'étude et semble être intéressant [50].

VI.2.2.2.6. Les Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires

❖ Immunoglobulines

➤ Omalizumab

L'omalizumab commercialisé sous le nom de Xolair est un anticorps anti-IgE. Il s'administre par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines, en fonction du tableau clinique. Il est commercialisé dans l'asthme corticorésistant, quelques données suggèrent un intérêt de ce médicament dans la mastocytose systémique et dans l'urticaire idiopathique [50].

❖ Anticorps monoclonal anti-CD52

➤ Alentuzumab

L'alentuzumab est commercialisé depuis 2001, et s'administre par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Son application principale est la leucémie lymphoïde chronique évoluée avec présence d'une délétion p53. Des travaux ont montré l'intérêt de ce traitement dans la prise en charge de la sclérose en plaques [50].

La figure suivante montre le mécanisme d'action des différentes biothérapies.

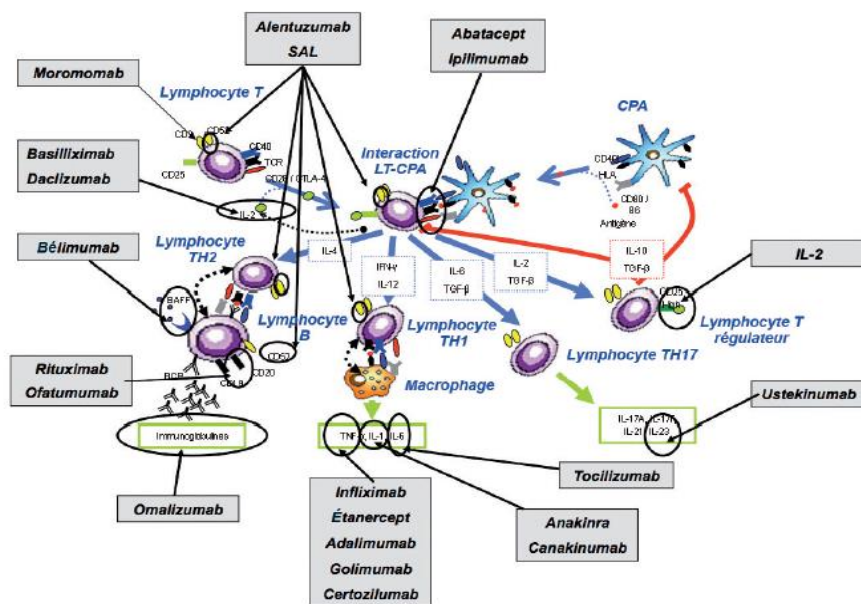


Figure 47 : Mécanisme d'action des différentes biothérapies [50].

❖ Complications des biothérapies

Il existe un risque accru d'infection tuberculeuse et l'utilisation d'agents anti-TNF- α nécessite un dépistage de la tuberculose. En France, les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont systématiques chez tous les enfants devant recevoir une biothérapie.

Quelques cas de cancer ont été décrits sans qu'il puisse être mis en évidence de risques significatifs [95, 102, 104].

VI.2.3. Les moyens physiques du traitement

Ils comprennent la kinésithérapie, le massage, l'ergothérapie, la physiothérapie [31].

VI.2.4. Les moyens chirurgicaux du traitement

Les moyens chirurgicaux sont constitués par la chirurgie conservatrice et la chirurgie radicale [31].

VII. LE ROLE DU PRATICIEN DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES

La prise en charge thérapeutique des rhumatismes inflammatoires est pluridisciplinaire (faisant intervenir principalement psychologues, psychiatres, rééducateurs, chirurgiens, pharmaciens) et centrée sur le rhumatologue.

Le rôle de celui-ci se situe à divers niveaux. C'est ainsi ; qu'il

- pose l'indication de la mise sous traitement après un diagnostic ;
- évalue le degré d'activité de la maladie, son retentissement et son pronostic ;
- définit la stratégie thérapeutique en collaboration avec les médecins concernés ;
- surveille le traitement afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

VIII.STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

VIII.5.1. Connectivites

Le traitement de fond classique est le traitement de première intention des connectivites. En fonction de la sévérité de la maladie on peut associer jusqu'à 4 traitements de fond classique. Les biothérapies sont utilisées en deuxième intention si le traitement de fond classique n'est plus efficace. L'association de biothérapie et de MTX est possible.³¹

VIII.5.2. Spondyloarthrites

Selon les recommandations dans l'atteinte axiale ce sont les AINS et en cas d'inefficacité on passe aux biothérapies.

Dans la forme périphérique, l'utilisation du traitement de fond classique est possible en cas d'inefficacité des AINS et en troisième intention les biothérapies seront utilisées.¹⁴⁴

VIII.5.3. Pour les arthrites microcristallines

Les hypo-uricémiants seront utilisés

VIII.5.4. Les vascularites

Corticothérapie sera réalisée et le traitement de fond

DEUXIEME PARTIE

I. CADRE ET TYPE D'ETUDE

I.1. Cadre d'étude

Notre étude a été réalisée dans le service de rhumatologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Aristide Le Dantec de Dakar, qui est un hôpital de niveau 3. Ce service créé en 2012 reçoit en moyenne 100 patients par semaine (5000 consultations par an) provenant des différentes structures sanitaires du Sénégal et de la sous-région.

Le personnel de ce service est constitué :

- D'un professeur en rhumatologie qui est le chef de service ;
- De deux assistants-chefs de clinique ;
- De onze (11) médecins en cours de formation (DES de rhumatologie) ;
- D'une infirmière ;
- D'une secrétaire.

I.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive réalisée sur une période de 9 mois, allant du 1^{er} février 2012 au 31 octobre 2012 portant sur les patients atteints de rhumatisme inflammatoire sous traitement de fond.

II. PATIENTS ET METHODES

II.1. Population d'étudiée

Ce sont les patients atteints de rhumatismes inflammatoires, suivis en ambulatoire ou hospitalisés, traités par un traitement de fond défini selon la pathologie en cause. Les différents traitements de fond sont :

- Pour les connectivites constituées de corticoïdes, les antipaludéens de synthèse, la salazopyrine, le méthotrexate et l'azathioprine, ainsi que les traitements de fond dits innovants (biothérapies) ;

- Concernant les maladies auto-inflammatoires, c'est les AINS et les traitements de fond sus-cités pour les spondyloarthrites, allopurinol pour la goutte ; pour les vascularites c'est les corticoïdes.

II.1.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- La connaissance préalable du diagnostic de la pathologie rhumatologique ;
- L'instauration d'un traitement de fond dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du rhumatisme ;
- Obtention de l'accord verbal du patient après information sur les objectifs de l'étude.

II.1.2. Critères de non inclusion

Les patients non inclus étaient ceux dont le diagnostic était en attente ou en cours d'exploration.

Etaient exclus, les patients dont le rhumatisme inflammatoire était d'origine septique, tumorale ainsi que les rhumatismes dégénératifs.

Etaient également exclus les patients qui présentaient un rhumatisme inflammatoire dont le suivi était irrégulier et les perdus de vue durant la période d'étude.

II.2. Méthodologie

II.2.1. Déroulement de l'étude

Un questionnaire a été confectionné sur la base des données retrouvées dans la littérature et servant de recueil de données des patients. Le recueil des données était manuel.

Deux groupes de patients étaient identifiés :

- Le groupe des nouveaux patients c'est-à-dire naïfs de tout traitement de fond antérieur ;
- Le groupe des anciens patients qui étaient déjà sous traitement de fond que nous avons maintenu et évalué comme le groupe des nouveaux patients.

Pour chaque patient inclus, ont été analysées les données épidémiologiques, les données diagnostiques (délai diagnostic, indications de la mise sous traitement de fond), les données thérapeutiques et les données évolutives (l'efficacité et la tolérance du traitement). L'efficacité du traitement a été appréciée à partir des évaluations faites par le même médecin. Quatre évaluations ont été effectuées : la première lors de l'inclusion, la deuxième trois mois après l'inclusion, la troisième évaluation six mois après l'inclusion et la dernière évaluation neuf mois après l'inclusion. La tolérance au traitement a été appréciée par le biais des effets indésirables cliniques et paracliniques survenus au cours du traitement.

II.2.2. Description des données recueillies au cours de l'étude

II.2.2.1. Données épidémiologiques

Sur le plan épidémiologique, les données analysées étaient : le sexe, l'âge, l'origine géographique, l'ethnie, le statut matrimonial, le niveau d'étude et la profession.

II.2.2.2. Données diagnostiques

II.2.2.2.1. Le délai diagnostique

Le délai diagnostique représente la séquence entre l'apparition des signes et la date du diagnostic de la maladie. Les résultats ont été donnés en année.

II.2.2.2.2. Les pathologies inflammatoires

Les affections rhumatologiques inflammatoires sont classées entres autres en affections auto-immunes et auto-inflammatoires [131].

❖ Maladies auto-immunes

Font intervenir l'immunité innée et adaptative. Elles peuvent être spécifiques ou non spécifiques d'organe. Ces maladies auto-immunes regroupent plusieurs entités [131].

➤ Le syndrome de Gougerot-Sjögren

Le diagnostic a été établi en accord avec les critères de consensus américano-européens de 2002[57].

➤ La polyarthrite rhumatoïde

Le diagnostic de la PR a été posé en accord avec les critères de l'ACR-EULAR de 1987. [126].

➤ Le lupus érythémateux systémique

Le diagnostic a été retenu en accord avec les critères ACR de 1997 [101].

➤ La polymyosite

Le diagnostic a été établi en accord avec les critères de Bohan et Peter de 1972 [61].

➤ La sclérodermie systémique

Le diagnostic établi en accord avec les critères de L'ACR de 1980 (sclérodermie proximale, sclérodactylie, cicatrices déprimées ou ulcérations digitales et fibrose pulmonaire des 2 bases) [7].

❖ **Maladies auto-inflammatoires**

Les maladies auto-inflammatoires font intervenir seulement l'immunité innée :

➤ **Les spondyloarthrites**

Le diagnostic a été établi en accord avec les critères d'Amor de 1990[2].

➤ **La goutte**

Le diagnostic de la goutte a été retenu en accord avec les critères ACR de 1987. [92, 117].

➤ **Arthrite juvénile idiopathique**

Le diagnostic d'AJI a été retenu en accord avec les critères de classification d'Edmonton des AJI de 2001 [76].

❖ **Vascularite**

➤ **Maladie de Behçet**

Le diagnostic a été retenu en accord avec les critères de classification

Critères internationaux de diagnostic (1990) : sensibilité 91%, spécificité 96%

II.2.2.3. Données thérapeutiques

Les traitements de fond instaurés pour chaque patient s'intégraient dans le cadre d'une stratégie thérapeutique qui comprenait les moyens suivants [31].

❖ **Moyens non pharmacologiques**

Ils consistaient à informer et éduquer chaque patient sur les différentes modalités thérapeutiques, leur efficacité et leurs effets secondaires.

❖ **Moyens pharmacologiques**

➤ **Symptomatiques**

Ils comprenaient les moyens généraux et locaux.

✓ **Généraux**

Paracétamol, aspirine, AINS, co-analagésiques : corticoïdes, tranquillisants : diazépam, clanazépam.[31]

✓ **Locaux**

Les infiltrations de corticoïde et les topiques.

➤ **Traitements de Fond**

- Classiques : MTX, salazopyrine, azathioprine, corticoïde
- Innovants : rituximab [31].

❖ **Moyens physiques**

Kinésithérapie, ergothérapie.

❖ **Moyens chirurgicaux**

Chirurgie conservatrice, chirurgie radicale [31].

II.2.2.3.1. Les médicaments utilisés

La stratégie thérapeutique dépendait de l'âge du patient, du type de rhumatisme inflammatoire et de la sévérité du rhumatisme.

Le méthotrexate a été donné à une dose variant entre 10 et 25 mg par semaine chez les adultes ; les corticoïdes ont été donnés à une dose inférieure à 10mg par jour, la salazoprine à 2 g par jour, l'hydroxychloroquine à 400 mg par jour, l'allopurinol à une dose variant entre 100 et 300mg par jour, le rituximab a été donné en perfusion de 1g par 3 semaines.

Les doses utilisées chez les enfants étaient inférieures à celles de l'adulte.

Les posologies des traitements étaient variables d'une consultation à une autre en fonction de la sévérité de la maladie.

Les traitements étaient administrés par voie orale, intramusculaire et voie veineuse.

II.2.2.3.2. Les indications du traitement

Les indications étaient les maladies inflammatoires qui ont nécessité la mise sous traitement de fond et elles étaient représentées par les maladies auto-immunes, les maladies auto-inflammatoires.

❖ Pour les maladies auto-immunes

La stratégie thérapeutique combinait l'association d'hydroxychlorquine, de méthotrexate et de prednisone à faible dose ou de l'association hydroxychloroquine et prednisone.

La corticothérapie à faible dose est une corticothérapie à 0,1mg/kg/jour.

Le rituximab a été instauré chez 2 patients dont le traitement de fond classique n'était plus efficace.

❖ Pour les maladies auto-inflammatoires

La salazopyrine ou le MTX a été donné chez les patients ayant une spondyloarthrite, l'allopurinol chez les patients ayant une goutte.

Pour les patients présentant une maladie de behçet, une corticothérapie a été réalisée.

II.2.2.3.3. La durée du traitement

La durée du traitement était la durée pendant laquelle le patient est sous traitement de fond. Elle a été calculée à partir de la date de mise sous traitement de fond jusqu'à la quatrième évaluation et les résultats ont été donnés en année.

II.2.2.3.4. La dose cumulative

La dose cumulative correspondait à la quantité de médicaments pris par le patient durant le traitement. Pour chaque patient, un calcul de la dose cumulative moyenne du traitement de fond a été effectué et les résultats ont été donnés en mg.

II.2.2.4. Données évolutives

II.2.2.4.1. Données de l'efficacité du traitement de fond

Quatre évaluations trimestrielles ont été réalisées pour chaque patient entre l'inclusion et la fin de l'étude. Ces évaluations portaient sur des:

- Données cliniques ;
- Données des échelles d'évaluation ;
- Données biologiques ;
- Données des critères composites.

II.2.2.4.1.1. Données cliniques

L'évaluation clinique a été complète pour chaque patient. Elle a permis d'évaluer systématiquement : le nombre d'articulations douloureuses (NAD), le nombre d'articulations gonflées (NAG), l'intensité de la douleur et l'existence de signes extra-articulaires à chaque consultation. Les données recueillies pour la douleur à chaque consultation étaient les suivants :

- **Lesiège et la topographie** qui permettaient d'apprécier le nombre d'articulations douloureuses et gonflées ;
- **l'intensité** évaluée à l'aide de trois échelles :
 - **l'échelle verbale** : C'est une échelle d'auto-évaluation, composée de 5 items allant d'aucune douleur à douleur très sévère, en passant par douleur minime, modérée et sévère.
 - **l'échelle numérique** : C'est une échelle d'auto-évaluation. Le patient affecte à sa douleur une note comprise entre 0 (absence de douleur) à 10 (douleur extrême).

- **l'échelle visuelle analogique** : Elle se présente sous forme d'une ligne droite graduée de 0 mm (absence de douleur) à 100 mm (douleur la plus intense possible), présentée horizontalement au patient sous forme d'une règle avec un curseur. Le patient met le curseur au niveau correspondant à l'intensité de sa douleur. Ainsi, le niveau de la douleur est traduit en mm.
- **Le retentissement de la douleur** : Le retentissement de la douleur a été apprécié par des indices algo-fonctionnels, des échelles de qualité de vie génériques et spécifiques.

II.2.2.4.1.2. Données des indices algo-fonctionnels et de qualité de vie

L'évaluation des échelles de qualité de vie générique à savoir NHP et SF36 a été effectuée chez tous les malades. Concernant les indices algo-fonctionnels, l'évaluation a été effectuée par différents indices selon le type de rhumatisme inflammatoire.

❖ Pour la PR

Pour la PR ont été appliqués les indices algo-fonctionnels de Lee, les échelles de qualité de vie générique SF36, NHP.

➤ Le Lee

Il a été apprécié chez les patients atteints de PR.

L'indice de Lee apprécie la fonction articulaire dans les activités de la vie courante à l'aide de 17 questions auxquelles le patient répond.

Les indices de QDV utilisés étaient:

➤ **Le SF-36 (Medical Outcome Study Short Form 36)**

C'est un questionnaire auto-administré de 36 questions auxquelles le sujet est invité à répondre. Il est composé de 36 questions qui évaluent 8 dimensions

- Santé fonctionnement physique (PF) ;
- Limitation physique (RP) ;
- Douleur physique(BP) ;
- Santé générale(GH) ;
- Vitalité(VT) ;
- Fonctionnement social(SF) ;
- Limitation émotionnelle(RE) ;
- Santé mentale(MH) ;

Pour chacune, on obtient un score variant de 0 à 100. A partir de ces huit domaines, il est possible de calculer deux scores synthétiques qui ont été identifiés par analyse factorielle : un score agrégé de santé physique et un score agrégé de santé mentale.

➤ **Le NHP**

Il est composé de 38 items à réponses fermées (oui ou non). Un point est affecté à chaque réponse positive et 0 pour une réponse négative. Les items sont regroupés en 6 catégories :

- Douleur (8 questions) ;
- Mobilité (8 questions) ;
- Energie (3questions) ;
- Isolement social (5questions) ;
- Réactions émotionnelles (9questions) ;
- Sommeil (5questions).

Un coefficient est attribué à chaque question. En additionnant les coefficients correspondant à une même catégorie, un score compris entre 0 et 100 est obtenu pour chacune d'elles. Ce pourcentage correspond au degré de difficultés que perçoit la personne dans chaque domaine.

❖ Pour le Gougerot Sjögren

Pour le Gougerot Sjögren ont été appliqués :

- Le NHP ;
- Le SF36 ;
- L'ESSPRI ;

L'ESSPRI est un score évaluant 3 items : la douleur articulaire, la sécheresse et l'asthénie. Chaque item est coté de 0 à 10.

L'ESSPRI est la somme des réponses des 3 items.

❖ Pour le lupus

Pour le lupus ont été appliqués

- NHP ;
- SF36 ;
- Le SLEDAI.

Il s'agit d'un score qui évalue globalement l'activité de la maladie. Il comporte 24 items dont la cotation est variable allant de 1 à 8 et couvrant 9 domaines. Il mesure l'activité dans les 10 jours précédant l'évaluation.

SLEDAI est la somme des chiffres obtenus :

- SLEDAI = 0, pas d'activité ;
- SLEDAI entre 1 et 5, activité légère ;
- SLEDAI entre 6 et 10, activité moyenne ;
- SLEDAI entre 11 et 19, activité élevée ;
- SLEDAI \geq 20, très haute activité [129].

❖ Pour la sclérodermie

Pour la sclérodermie ont été appliqués :

- Le NHP ;
- Le SF36 ;

❖ Pour les AJI

Pour les AJI ont été appliqués :

- Le NHP ;
- Le SF36 ;

❖ Pour la maladie de Behçet

Ont été appliqués :

- Le NHP ;
- Le SF36 ;

❖ Pour la SPA

Pour la SPA ont été appliqués :

- Le NHP ;
- Le SF36 ;

➤ Le BASFI

BASFI (le Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Le BASFI évalue les aptitudes physiques et les capacités fonctionnelles du patient dans la maîtrise des tâches quotidiennes. Il comporte dix items remplis par le patient sous la forme d'échelles analogiques.

La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenues aux 10 questions. Le score va donc de zéro à cent.

➤ **Le BASDAI**

Il comporte six items remplis par le patient sous la forme d'échelles analogiques.

Méthode de calcul : en premier lieu on calcule la moyenne aux réponses 5 et 6 puis la moyenne des 5 valeurs (valeur de la moyenne 5 et 6 plus valeur des réponses aux 4 premières questions). Le score va de zéro à cent [22].

❖ **Pour la goutte**

- Le NHP
- Le SF36

❖ **Pour les autres maladies**

Pour les autres maladies, à savoir l'arthrite réactionnelle, le rhumatisme psoriasique, le rhumatisme des entérocolopathies, la maladie de Behçet, nous avons appliqué :

- Le NHP ;
- Le SF36 ;

II.2.2.4.1.3. Données paracliniques

L'évaluation des données paracliniques a été faite sur :

Vitesse de sédimentation (VS), la C-réactive protéine (CRP), l'hémogramme et l'électrophorèse des protéines sériques (EPS).

A été calculée la moyenne de la VS, la CRP et de EPS pour tous les malades à chaque consultation. Les données de l'hémogramme ont été utilisées dans le calcul du SLEDAI.

II.2.2.4.1.4. Données des critères composites

Pour certaines affections, il existe des critères dits composites (car combinant des critères cliniques et paracliniques) d'évolutivité ou d'activité.

C'est le cas de la PR dont l'activité est maintenant appréciée par le DAS28 ou le CDAI.

❖ Le DAS28

Il est calculé à partir du NAD, NAG, l'appréciation globale du patient et la VS. Il permet de déterminer 3 stades évolutifs de la PR :

- Activité forte lorsque le DAS 28 est $> 5,1$;
- Modérée si DAS compris entre 3,2 et 5,1 ;
- Faible lorsque le DAS28 est $\leq 3,2$;
- Rémission lorsque le DAS $< 2,6$ [87].

❖ Le CDAI

Le calcul repose sur le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations gonflées et l'échelle visuelle analogique. Il évalue l'activité de la PR en 3 stades :

- Activité faible lorsque le CDAI < 10 ;
- Activité modérée si $10 < \text{CDAI} \leq 22$;
- Forte lorsque le CDAI > 22 .

CDAI = Nombre d'articulations douloureuses + Nombre d'articulation gonflée + 2 (EVA globale du patient) [87].

II.2.2.4.2. Données de la tolérance du traitement de fond

Elles ont été appréciées par le biais des effets indésirables survenus au cours du traitement en se basant sur la clinique et sur la paraclinique.

II.2.2.4.2.1. Données cliniques

Les effets secondaires ont été classés en manifestations dermatologiques, digestives, cardiovasculaires, rénales, pulmonaires, neurologiques, oculaires, endocrinométaboliques, hématologiques et infectieuses.

❖ Manifestations dermatologiques

- Mineures : Prurit, vergetures, éruptions cutanées, amyotrophie, acné ;
- Majeures : toxidermie de type syndrome de Lyell, syndrome de Steven-Johnson.

❖ Manifestations digestives

- Mineures : dyspepsies, épigastralgies, troubles du transit ;
- Majeures : hémorragies, perforations, sténoses.

❖ Manifestations cardiovasculaires

- Mineures : palpitations, hypertension artérielle;
- Majeures : collapsus, choc, syncopes, arrêt cardiaque.

❖ Manifestations pulmonaires

- Mineures : toux, expectorations;
- Majeurs: insuffisance respiratoire aigüe, pneumopathies fibreuse pulmonaire.

❖ Manifestations rénales

- Majeures : insuffisance rénale aigue ou chronique.

❖ Manifestations neurologiques

- Mineures : vertiges, insomnie, céphalées, bourdonnement, acouphène
- Majeures : coma.

❖ Manifestations oculaires

- Mineures : conjonctivite, kératite;
- Majeures : baisse de l'acuité visuelle aigüe ou chronique, glaucome, cataracte, troubles des couleurs.

❖ **Manifestations hématologiques**

- Mineures : anémie, leucopénie et hyperleucocytose;
- Majeures : cytopénies, syndrome d'activation macrophagique.

❖ **Manifestations infectieuses**

- Mineures : bactériennes (pyodermites), virales (infections par le VHB, VHC, VIH), mycosiques (onyxis), parasitaires (helminthiases, amibiases, paludisme);
- Majeures : septicémie, choc septique;

❖ **Manifestations endocrinométaboliques**

- Majeure: diabète.

II.2.2.4.2.2. Données paracliniques

❖ **Les examens biochimiques**

Examen d'évaluation de la fonction hépatique, rénale, la glycémie à jeun

❖ **Les examens bactériologiques**

Crachat BAAR, examen cytot bactériologique des expectorations;

❖ **Autres**

Test au quantiféron, intradermoréaction à la tuberculine

❖ **Examen ophtalmologique**

❖ **Imagerie**

La radiographie du thorax de face, le scanner thoracique.

II.2.3. Gestion et analyse des données

Les données recueillies par l'enquête ont été stockées dans des fiches permettant l'identification du patient. La saisie et l'analyse des données ont été faites grâce au logiciel SPSS et la saisie du texte grâce au logiciel Word 2013.

III.RESULTATS

III.1. Donnés épidémiologiques

III.1.1. Fréquence

Durant la période d'étude, 400 patients recevant un traitement de fond ont été colligés dont 153 nouveaux (38%) et 247 anciens (62%) au sein de 5000 malades reçus dans le service de rhumatologie, soit une fréquence de 0,08%.

III.1.2. Sexe

La figure 48 représente la répartition des patients selon le sexe

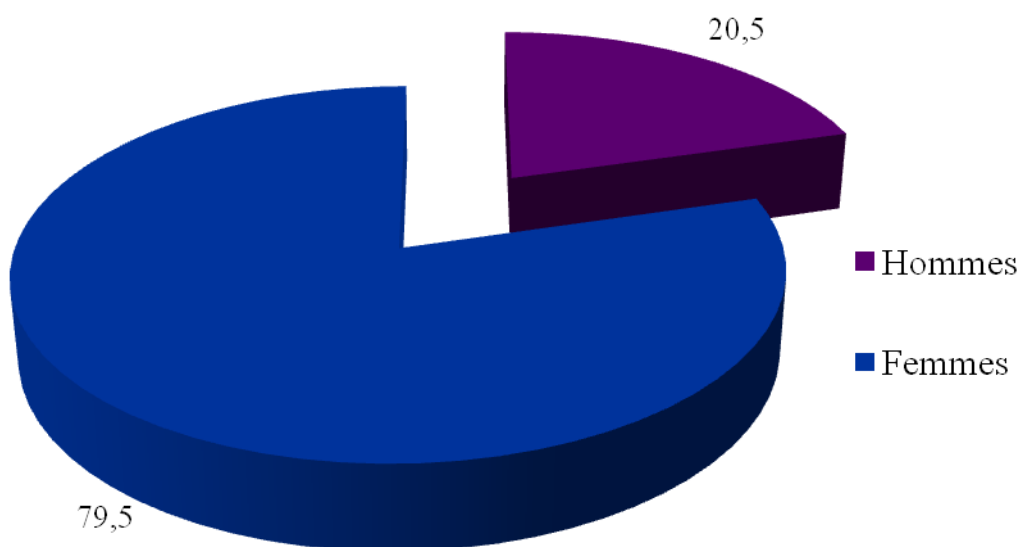


Figure 48 : Répartition des patients en fonction du sexe

L'analyse du cambabère sur la répartition des patients selon le sexe montre que les femmes étaient majoritaires constituant 318 des patients, soit 79, 5%, contre 82 hommes soit 20,5%, ce qui représentait 4 femmes pour 1 homme.

III.1.3. Age

L'âge moyen de nos patients était de 47,14ans au moment du diagnostic avec des extrêmes allant de 7 ans à 86 ans.

III.1.4. Origine géographique

Le tableau suivant montre la répartition des patients en fonction de leur origine géographique.

Tableau IX : Répartition des patients en fonction de leur origine géographique

Origine	Effectif	Pourcentage
Sénégal	393	98,25%
Pays limitrophes	7	1,75%
Total	400	100%

L'analyse du tableau montre que la majorité des patients (393) résidait au Sénégal, soit 98,25%. Les patients provenant des pays limitrophes étaient au nombre de 7 soit, 1,75%.

Le tableau X montre la répartition des patients selon le territoire sénégalais

Tableau X: Répartition des patients selon le territoire sénégalais

Origine	Effectif	Pourcentage
Dakar	316	80,40%
Autres Régions du Sénégal	77	19,60%
Total	393	100%

Le tableau X montre que parmi les sénégalais, la majorité 316 patients, soit 80,40% résidait à Dakar, les 19,60% restants provenaient des autres régions du Sénégal.

III.1.5. Ethnie

Le diagramme suivant montre la répartition des patients en fonction de leur ethnie

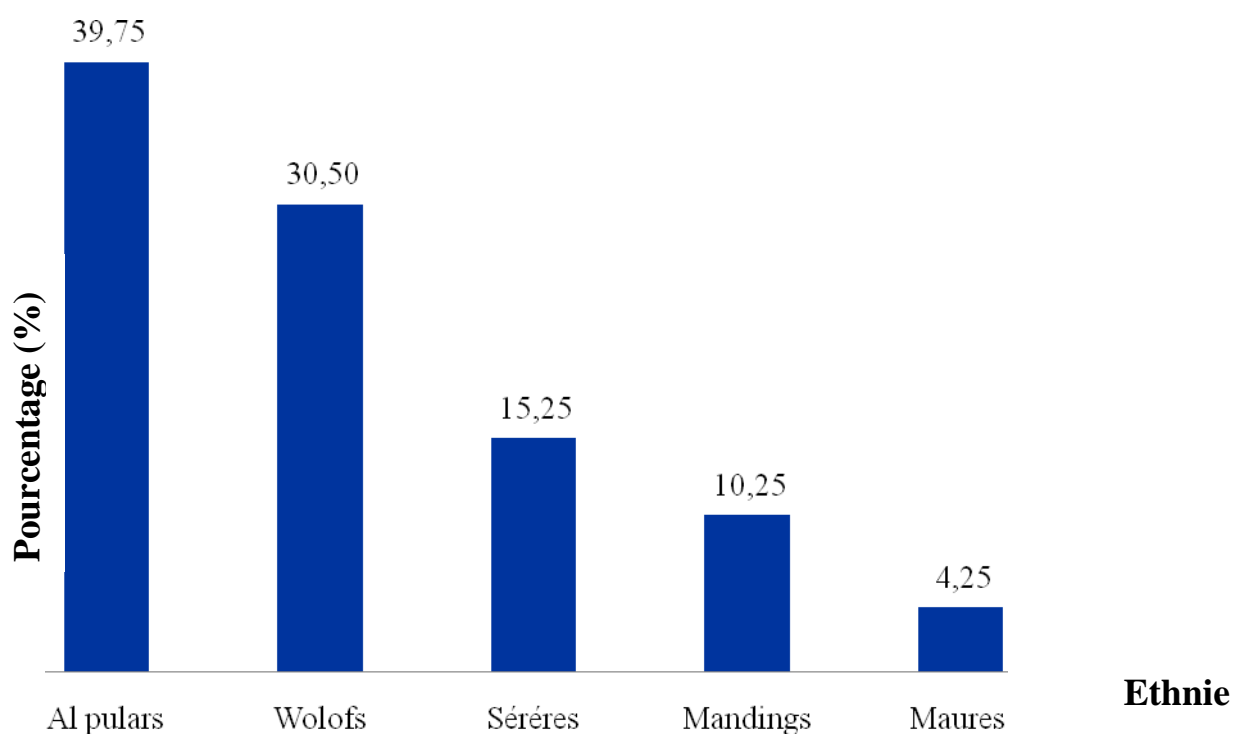


Figure 49 : Répartition des patients selon leur ethnie

Les patients Al pulars venaient en tête et étaient au nombre de 159, soit 39,75% ; suivis des Wolofs : 122 patients (30,50%), les Sérères venaient en troisième position et représentaient 61 patients, soit 15,25%.

III.1.6. Statut matrimonial

La figure 50 montre la répartition des patients selon le statut matrimonial

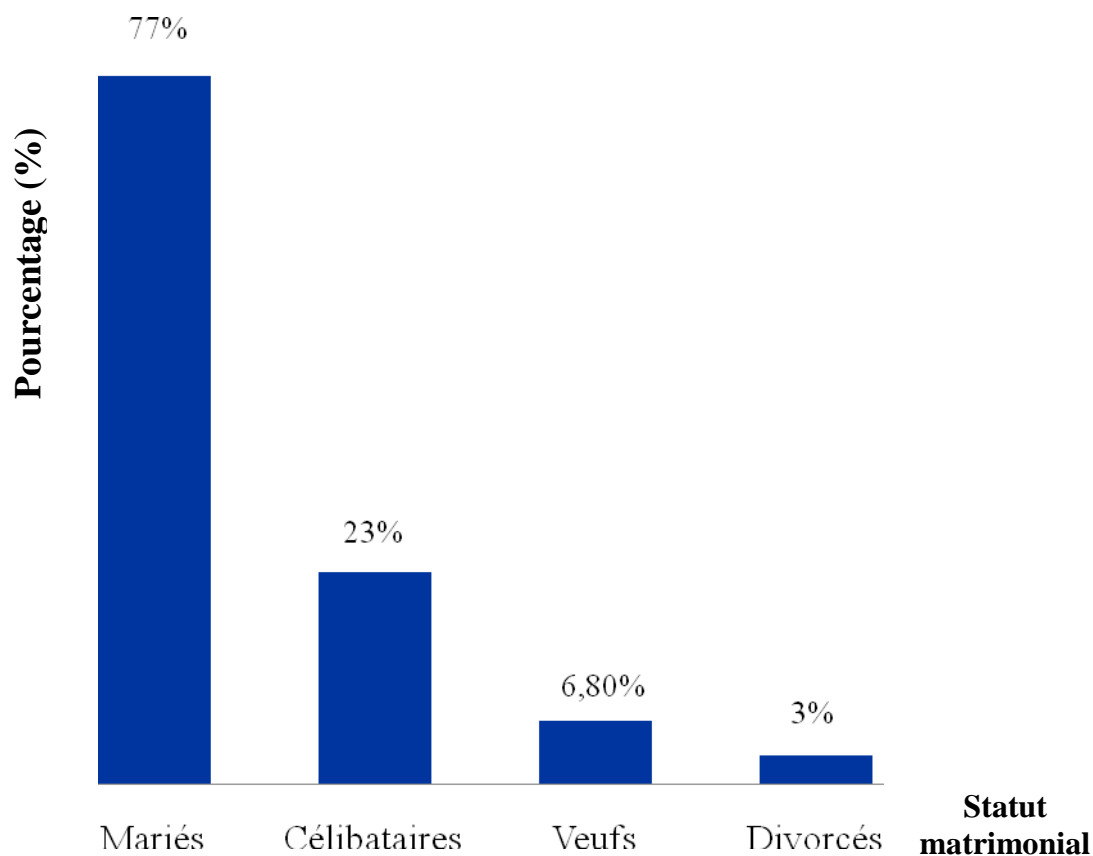


Figure 50 : Répartition des patients en fonction du statut matrimonial

L'analyse montre que les patients mariés prédominaient par rapport aux célibataires, soit 308 mariés (77%) versus 92 patients (23%).

Parmi les mariés, on notait à la fois la présence de veufs et de patients divorcés, dans respectivement 6,80% et 3% de la population étudiée.

III.1.7. Niveau d'étude

Le diagramme suivant montre la répartition des patients selon le niveau d'étude

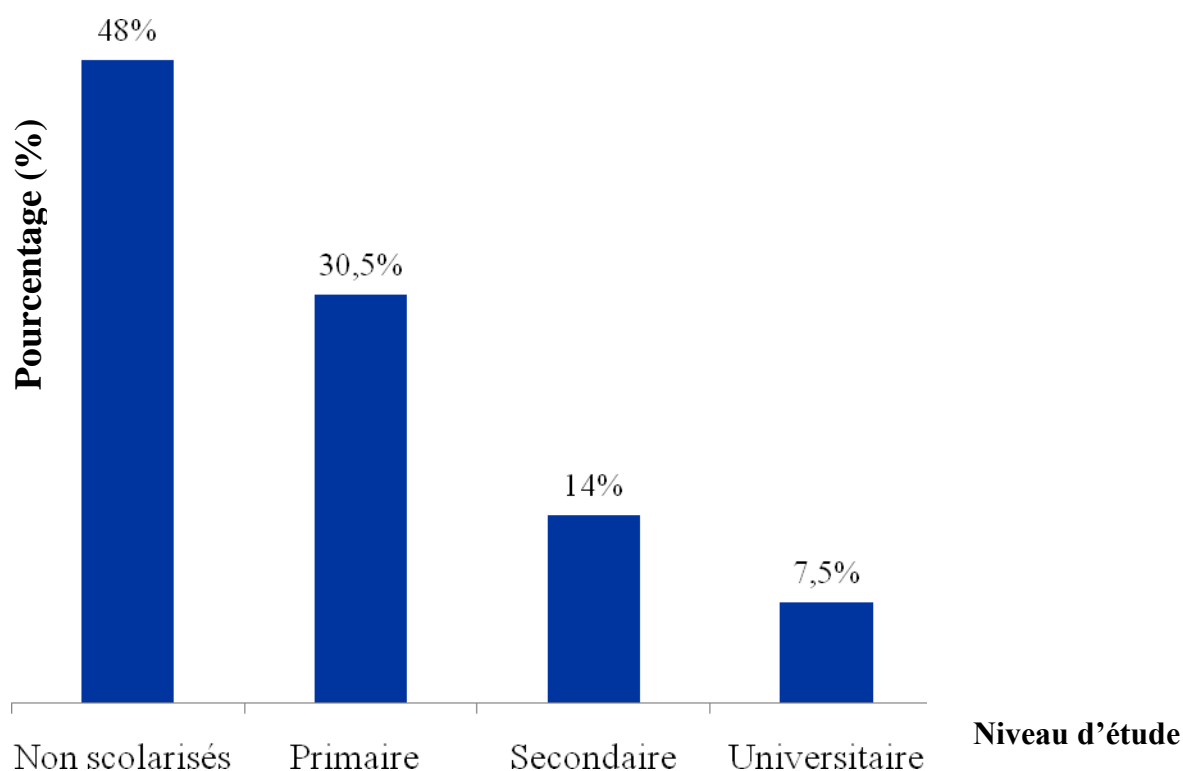


Figure 51 : Répartition des patients selon leur niveau d'étude

Dans notre cohorte, près de la moitié de nos patients 192 patients soit 48% n'était pas scolarisée à l'école française et parmi les scolarisés on notait une prédominance des patients qui avaient arrêté leurs études à l'école primaire 30,5%, suivis de ceux de l'école secondaire et enfin les universitaires ne représentaient que 7,5% de la population étudiée.

III.1.8. Profession

Le diagramme suivant montre la répartition des patients selon leur profession

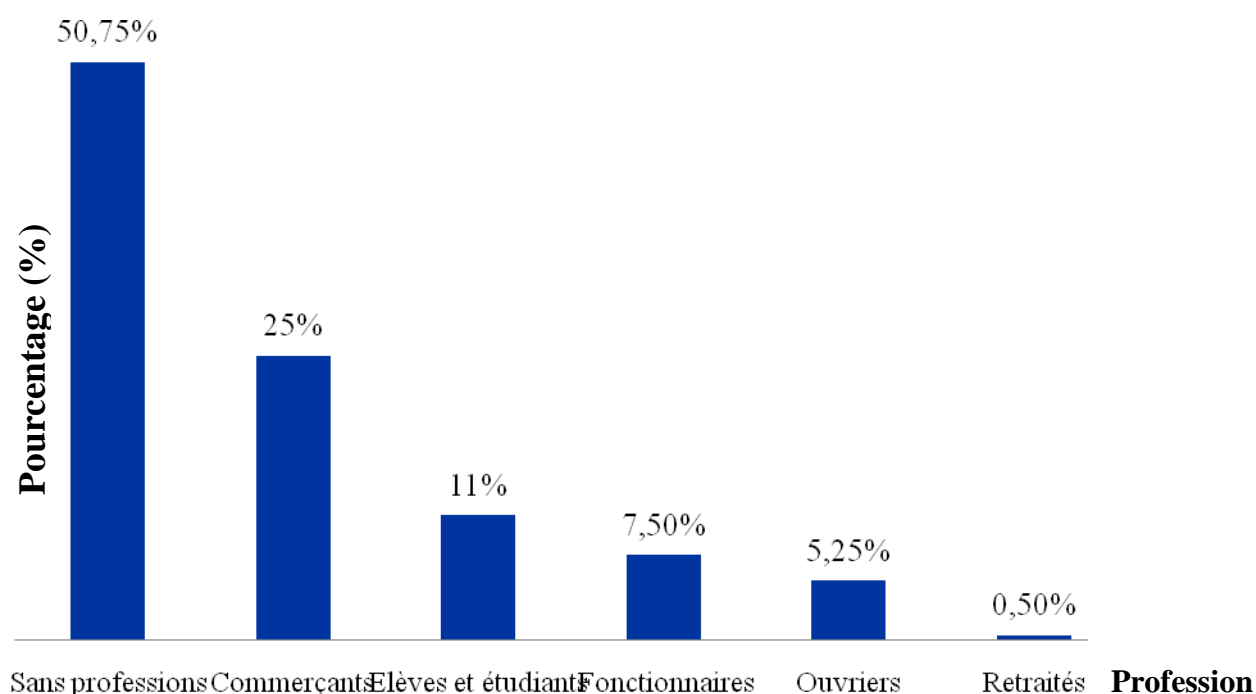


Figure 52 : Répartition des patients en fonction de la profession

Dans cette cohorte, l'analyse de la répartition des patients en fonction de la profession montre que la moitié des patients était sans profession, soit 50,75%. Parmi les patients qui avaient une profession, on notait une prédominance des commerçants, soit 25% et moins de 10% des patients avaient une activité salariale.

III.2. Données diagnostiques

III.2.1. Délai au diagnostic

La figure 53 montre la répartition des patients en fonction du délai diagnostic.

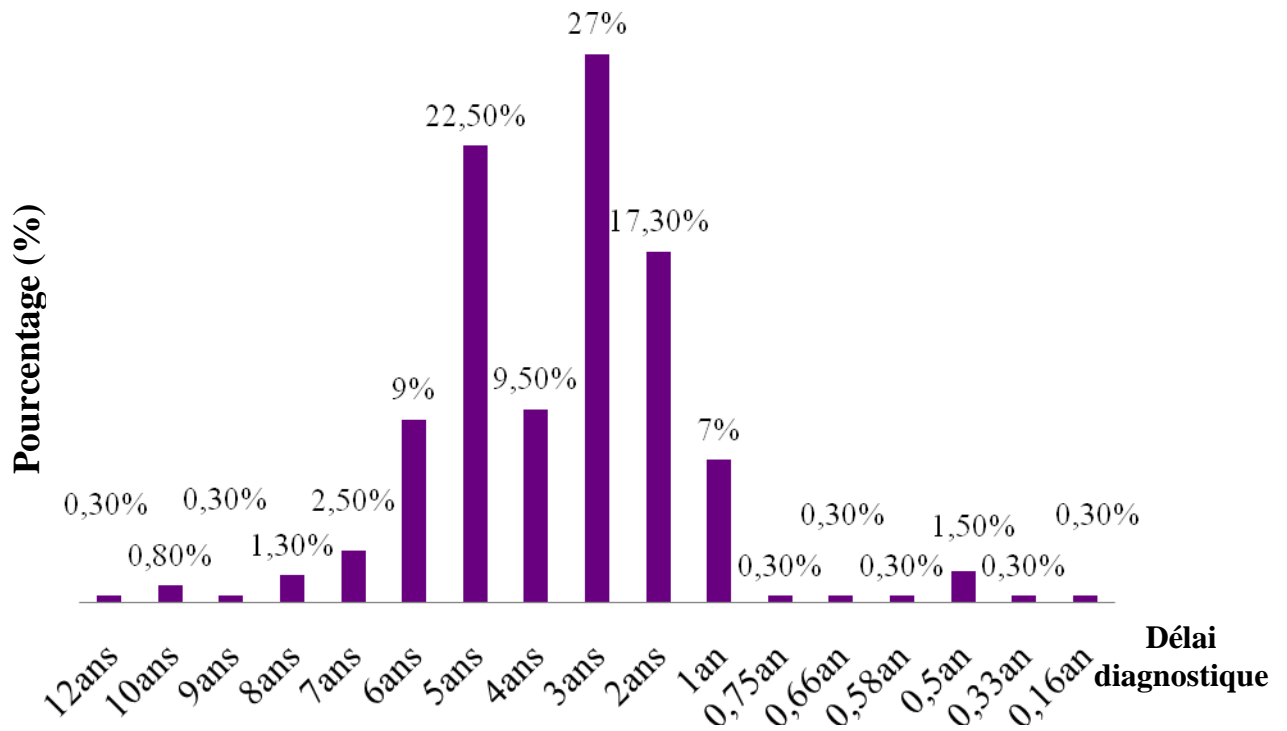


Figure 53 : Répartition des patients en fonction du délai diagnostic.

L'analyse du graphique sur le délai diagnostic montre que le délai diagnostic moyen de nos patients était de 3,7ans avec des extrêmes qui variaient entre 0,16 et 12ans.

III.2.2. Les pathologies retrouvées

Le diagramme suivant montre les différentes pathologies retrouvées au cours de l'étude.

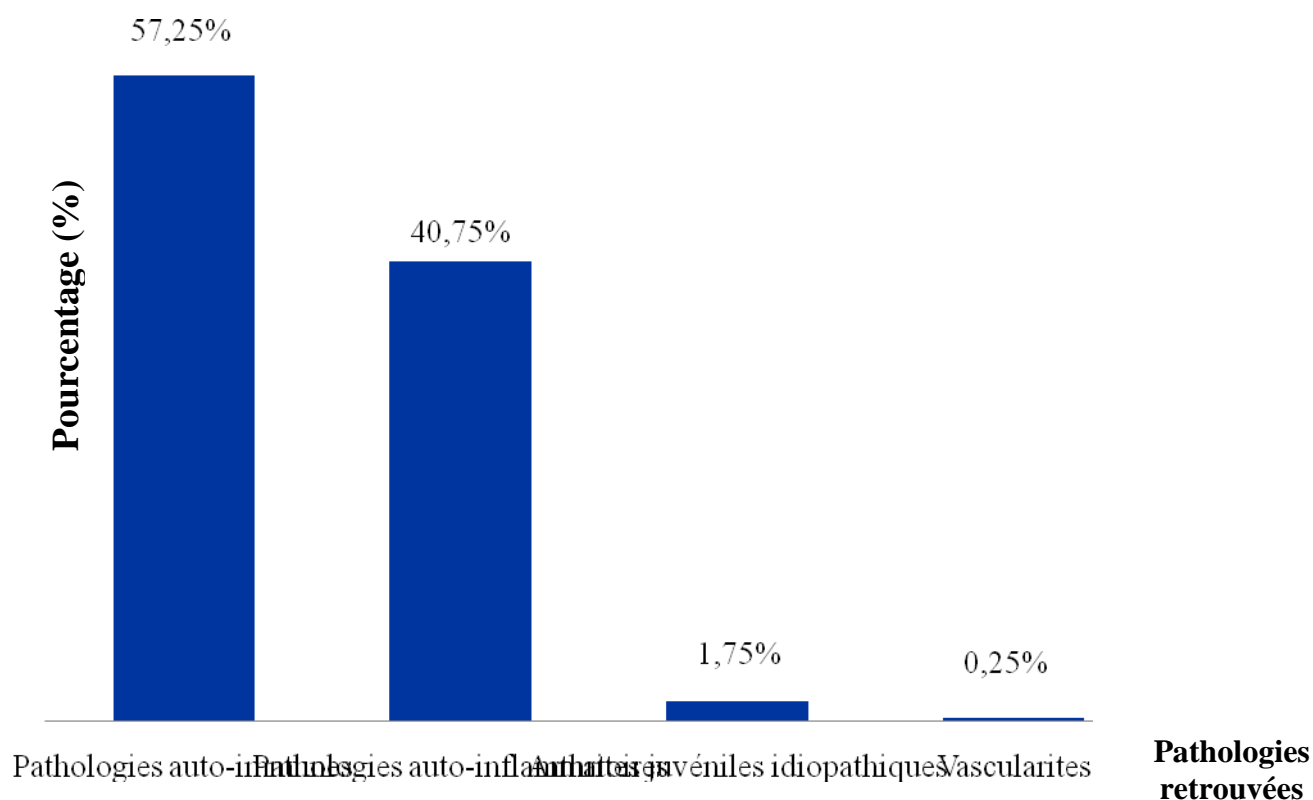


Figure 54 : Répartition des patients en fonction des pathologies retrouvées

Les pathologies justifiant la mise sous traitement de fond étaient dominées par les connectivites. Elles étaient retrouvées chez 229 patients, soit 57,25% de la population étudiée. Les pathologies auto-inflammatoires, les arthrites juvéniles idiopathiques et les vascularites étaient retrouvées respectivement dans 40.75%, 1,75% et 0,25% des cas.

III.2.2.1. Les connectivites retrouvées chez l'adulte

La figure 55 montre les différentes connectivites retrouvées chez nos malades et leurs effectifs.

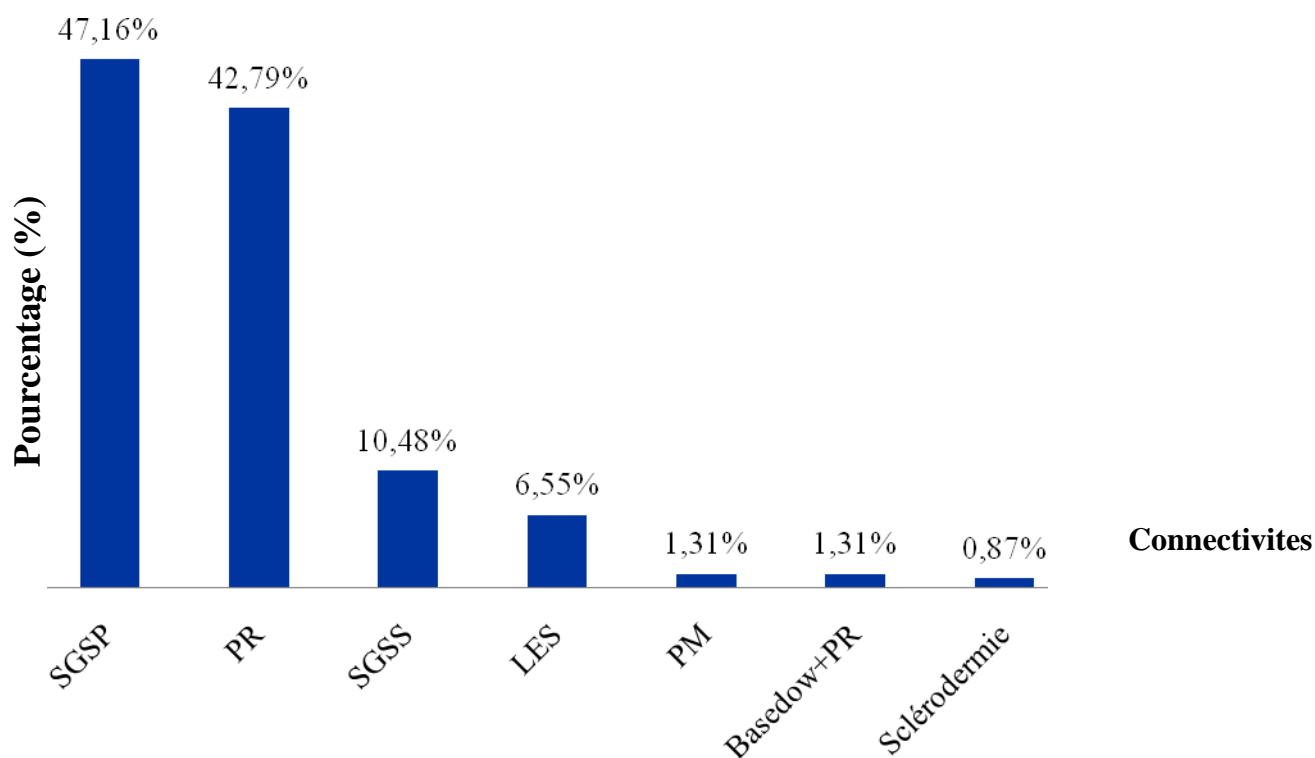


Figure 55 : Répartition des patients selon les connectivites

L'analyse du diagramme montre que les connectivites étaient dominées par le SGSP chez 108 patients, soit 47,16%, suivis de la PR chez 98 patients soit 42,79 % ; le LES a été retrouvé chez 15 patients soit 6,55%.

III.2.2.2. Maladies auto-inflammatoires retrouvées chez l'adulte

Le diagramme suivant montre les différentes pathologies auto-inflammatoires retrouvées chez nos malades.

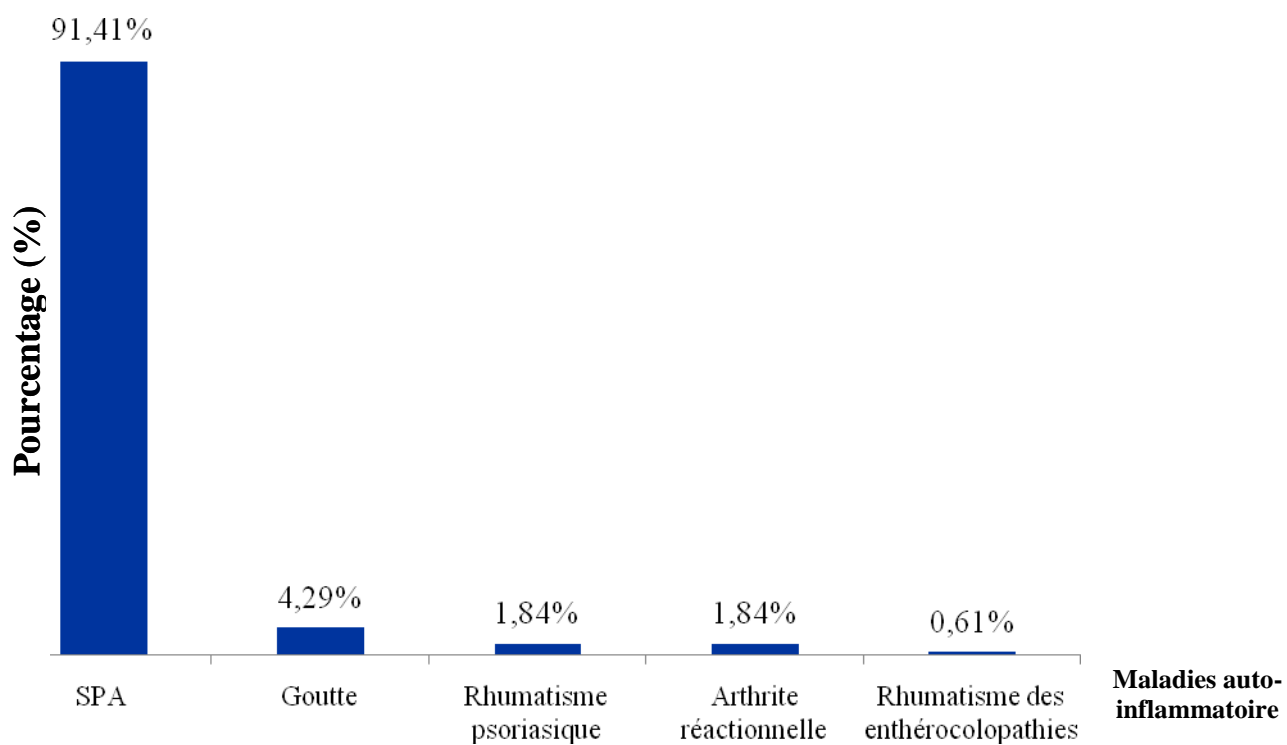


Figure 56 : Répartition des patients selon les maladies auto-inflammatoires

L'analyse de nos résultats montre que les spondyloarthrites constituaient les principales pathologies auto-inflammatoires retrouvées. Elles étaient retrouvées chez 156 patients soit 95,70%.

III.2.2.3. Arthrites juvéniles idiopathiques retrouvées

Le tableau XI montre la répartition des patients en fonction des AJI retrouvées.

Tableau XI : Répartition des patients selon les arthrites juvéniles idiopathiques.

Arthrite juvénile idiopathique	Effectif	Pourcentage
AJI dans sa forme enthésique	3	42,85%
AJI dans sa forme poly-articulaire à FR positif	2	28,57%
AJI dans sa forme poly-articulaire à FR négatif	2	28,57%

L'analyse du tableau montre que les AJI se répartissaient en forme enthésitique chez 3 patients soit 42,85%, en forme polyarticulaire avec FR trouvée chez 2 patients soit 28,57% et en forme polyarticulaire sans FR chez 2 patients soit 28,57%.

III.2.2.4. Vascularites retrouvées

Dans notre série la seule vascularite retrouvée était la maladie de Behçet chez 1 patient soit 0,25 de la population étudiée.

III.3. Données thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique instaurée chez nos patients combinait des moyens non pharmacologiques et pharmacologiques chez tous les patients. Les moyens physiques et chirurgicaux n'ont pas été utilisés chez nos patients.

III.3.1. Les médicaments utilisés

Le diagramme suivant représente les principaux médicaments administrés lors de l'étude et leurs pourcentages.

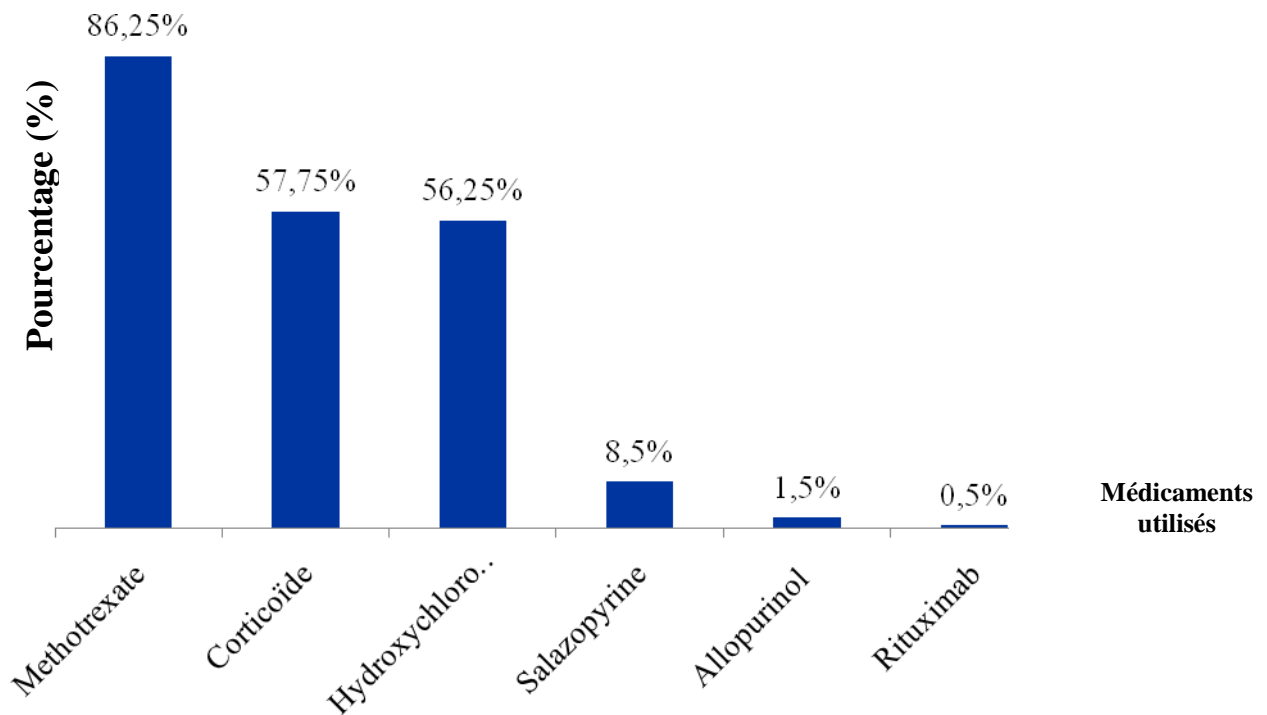


Figure 57 : Médicaments utilisés

L'analyse de nos résultats montre que parmi les traitements de fond classiques, le MTX représentait le médicament le plus indiqué 86,25% des patients, suivi des corticoïdes chez 57,75%, l'hydroxychloroquine a été utilisé chez 225 patients soit 56,25%, suivis de la salazopyrine, de l'allopurinol.

Le rituximab était le seul traitement de fond innovant utilisé dans notre étude chez 2 patients soit 0,5%.

III.3.2. Durée du traitement

Le tableau suivant représente la durée pendant laquelle les patients sont sous traitement de fond.

Tableau XII : Répartition des patients en fonction de la durée du traitement

Durée	Effectif	Pourcentage
< 5ans	270	67,5%
5 – 10 ans	127	31,75%
11 – 30 ans	3	0,75%

La prise en charge thérapeutique chez nos malades était celle d'un traitement au long cours dans tous les cas et l'analyse des résultats montre que plus de 1 patient sur 4 suivait le traitement depuis plus de 5 ans.

III.3.3. Dose cumulative des médicaments

Le tableau suivant montre les doses cumulatives moyennes de chaque traitement de fond.

Tableau XIII : La dose cumulative des médicaments utilisés en mg

Médicaments	Doses en mg		
	Moyenne	Minimale	Maximale
Salazopyrine	1198000	448000	6048000
Hydroxychloroquine	457836,33	7500	1478400
Corticoïde	11416,74	1260	36960
Allopurinol	67200	33600	100800
Methotrexate	3903,92	270	483000
Rituximab	4000		

L'analyse du tableau montre que la salazopyrine avait la dose cumulative moyenne la plus élevée, soit 1,198Kg, suivie de l'hydroxychloroquine 457,836g, la dose cumulative moyenne de corticoïdes était de 11,416g, le MTX avait une dose cumulative de 3,903g.

III.4. Données évolutives

III.4.1. Données de l'efficacité du traitement de fond

L'efficacité du traitement a été appréhendée par le biais d'une évaluation de l'état clinique, des indices algo-fonctionnels, des échelles de qualité de vie, de l'état paraclinique et des critères composites.

III.4.1.1. Données cliniques

❖ Evaluation du nombre d'articulations douloureuses

➤ Nouveaux malades

Le diagramme suivant montre les variations du nombre d'articulations douloureuses de la première à la quatrième évaluation.

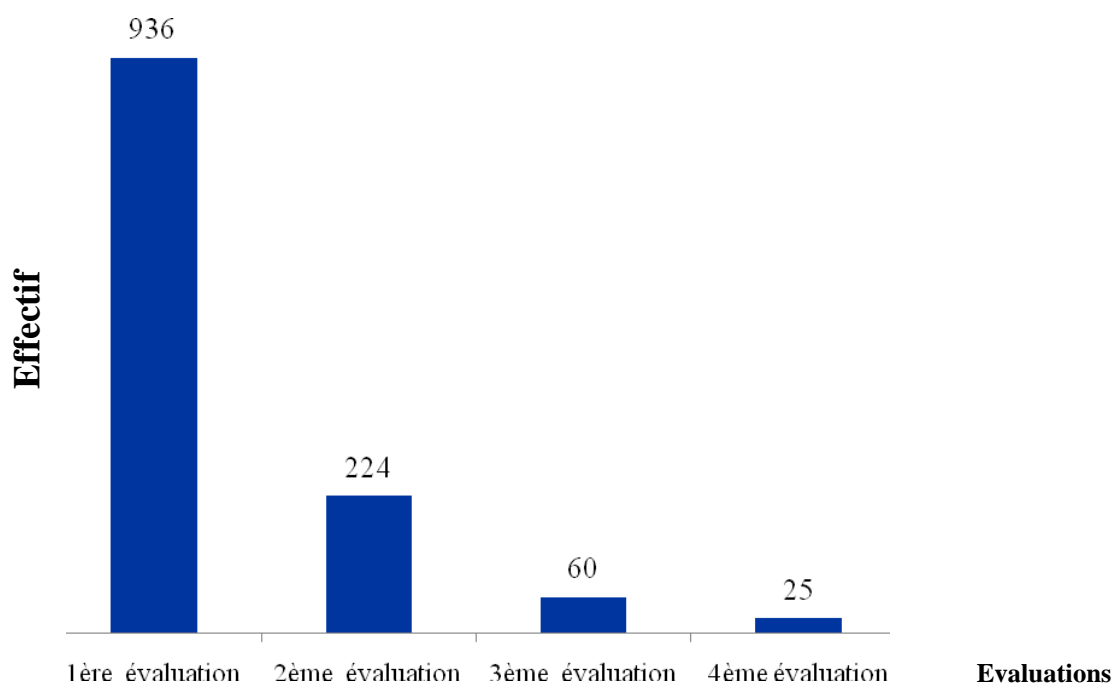


Figure 58 : Evaluation du nombre d'articulations douloureuses chez les nouveaux.

L'analyse du nombre d'articulations douloureuses chez les nouveaux malades, au nombre de 153 montre que celui-ci était très élevé lors de la 1^{ère} évaluation : 936 articulations, avec une diminution progressive sous traitements de fond :

224 articulations lors de la 2^{ème} évaluation, 60 articulations lors de la 3^{ème} et 25 articulations lors de la 4^{ème} évaluation.

➤ Les anciens malades

La figure 59 montre les variations du nombre d'articulation douloureuses de nos patients au cours de la période d'étude.

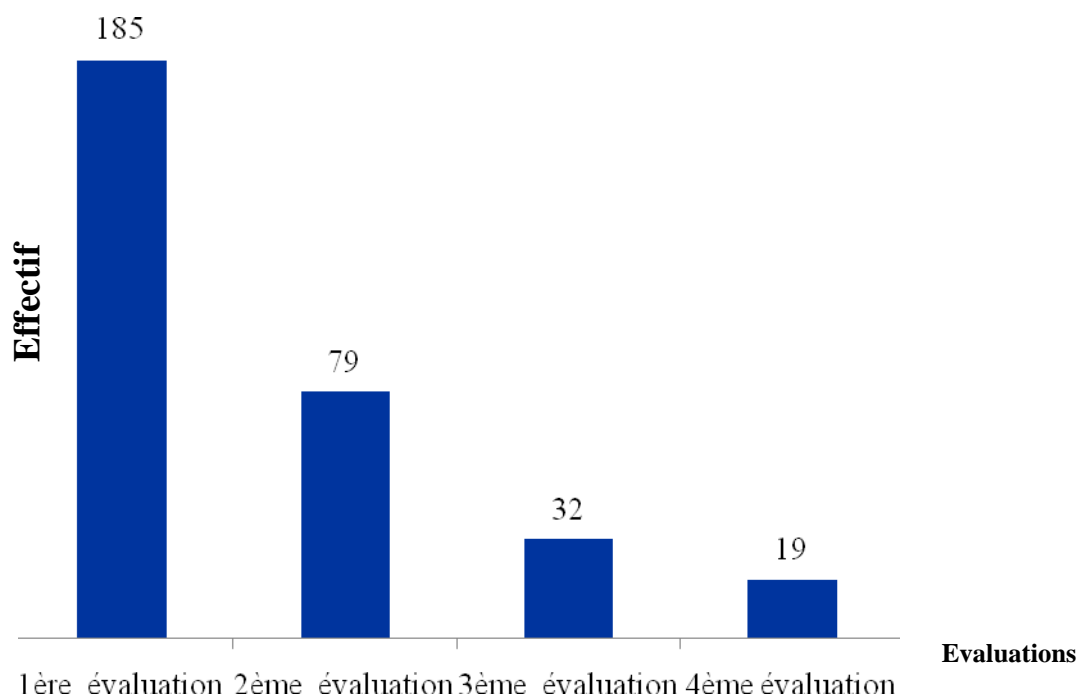


Figure 59 : Evaluation du NAD chez les anciens malades

Le même constat été fait pour les anciens malades au nombre de 247 patients qui, rappelons-le, étaient déjà sous traitement de fond, avec une moindre fréquence du NAD lors de l'inclusion de 185 articulations douloureuses à la 1^{ère} évaluation, 79 à la 2^{ème} évaluation, 32 lors de la 3^{ème}, et 19 lors de la 4^{ème} évaluation.

❖ Evaluation du nombre d'articulations gonflées

➤ Les nouveaux malades

Le diagramme suivant montre les articulations gonflées chez nos malades.

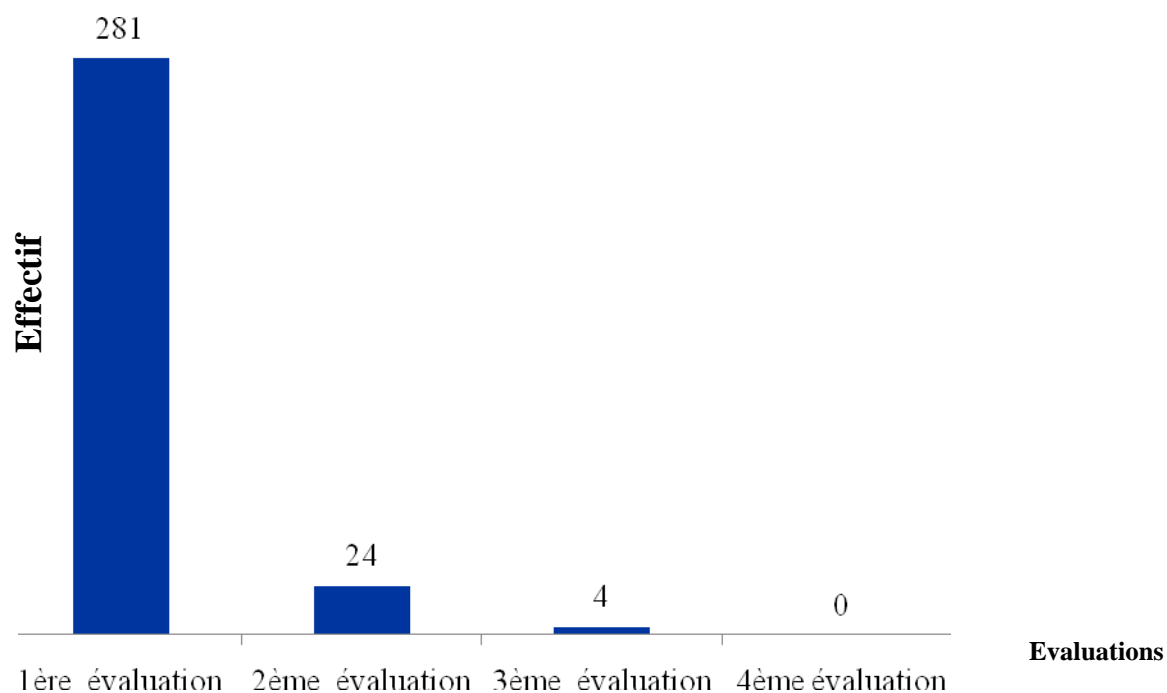


Figure 60 : Evaluation du NAG chez les nouveaux malades

Nous constatons une diminution progressive du nombre d'articulations gonflées chez les nouveaux malades. Le NAG était respectivement de la 1^{ère} à la 4^{ème} évaluation de 281, 24, 4 et 0 articulations gonflées.

➤ Les anciens malades

La figure 61 montre les différentes articulations gonflées observées chez nos malades au cours des évaluations.

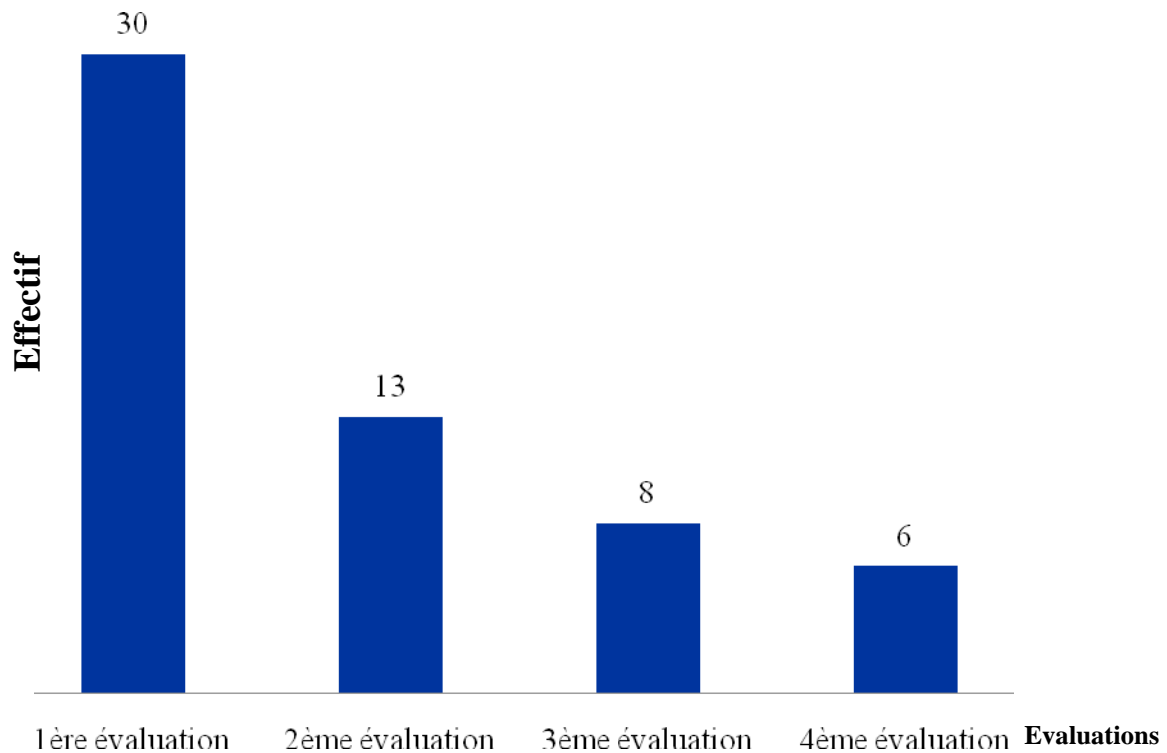


Figure 61 : Evaluation du nombre d'articulations gonflées pour les anciens

L'analyse des résultats retrouve la même chose pour les nouveaux malades, avec une moindre fréquence du NAD lors de l'inclusion : 30 NAD à la 1^{ère} évaluation, 13 NAD à la 2^{ème} évaluation, 8 lors de la 3^{ème} et 6 lors de la 4^{ème} évaluation.

III.4.1.2. Données des indices algo-fonctionnels et de qualité de vie

❖ Evaluation de la NHP pour les nouveaux et anciens malades

Le tableau XIV montre les variations du NHP moyen des deux groupes lors des évaluations.

Tableau XIV : Evaluation du NHP au cours des évaluations

Evaluations	Nouveaux	Anciens
1^{ère} évaluation	314,90	40,11
2^{ème} évaluation	116,98	24,97
3^{ème} évaluation	74,17	20,93
4^{ème} évaluation	53,02	13,35

Comme pour les articulations douloureuses et gonflées, nous constatons une baisse du NHP allant de 314,90 à la première évaluation à 53,02 à la quatrième évaluation pour les nouveaux malades et de 40,11 à 13, 35 pour les anciens malades.

❖ Evaluation de SF36

➤ Evaluation du SF36 pour les nouveaux malades

La figure 62 montre les variations du SF36 de nos patients lors de l'évaluation.

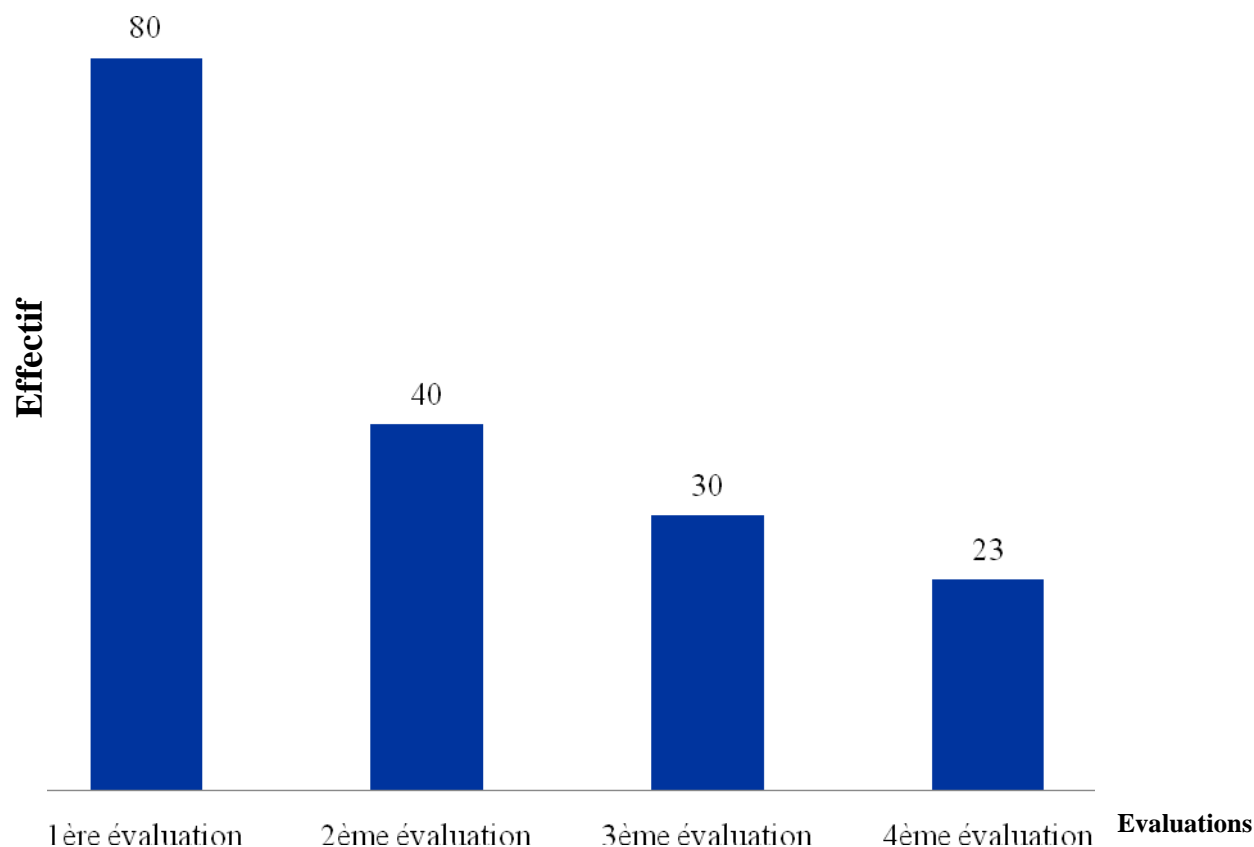


Figure 62 : Evaluation du SF36 des anciens malades

L'analyse du diagramme montre une diminution progressive du SF36 moyen des patients de la 1^{re} à la 4^{re}.

➤ Evaluation du SF36 pour les anciens malades

Le diagramme suivant montre les différentes valeurs obtenues pour l'indice SF36 pour nos malades.

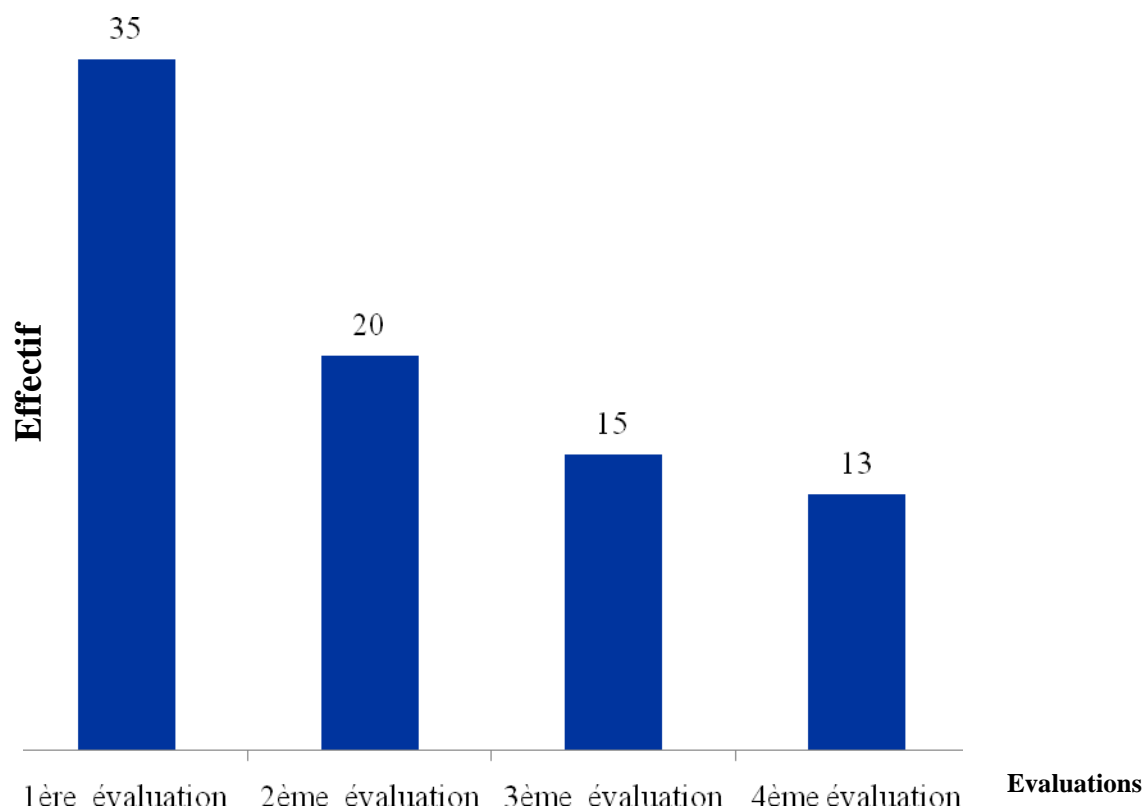


Figure 63 : Evaluation du SF36 des anciens malades

Nous constatons une baisse du SF36 chez les anciens malades lors de l'étude.

❖ Evaluation des indices algo-fonctionnels

L'évaluation a été effectuée par différents indices selon le type de rhumatisme inflammatoire :

➤ Evaluation de l'indice de Lee pour les nouveaux et anciens malades

Ce tableau montre les chiffres de l'évaluation de l'indice de Lee retrouvés chez nos patients.

Tableau XV : Evaluation de l'indice de Lee

Evaluations	Nouveaux	Anciens
1^{ère} évaluation	26,69	4,03
2^{ème} évaluation	12,86	3,02
3^{ème} évaluation	7,54	2,17
4^{ème} évaluation	3,86	1,47

L'analyse de l'évaluation de l'indice de Lee montre une diminution significative des chiffres lors de l'évaluation ; ainsi de 26,69 à la première évaluation, le Lee est passé de 3,86 à la quatrième pour les nouveaux malades. Concernant les anciens, le Lee était respectivement de la première 1^{ère} à la quatrième évaluation de 4,03 et 1,47.

❖ Evaluation de BASFI pour les nouveaux et anciens malades

Ce tableau montre les chiffres du BASFI de nos patients lors de l'étude pour les nouveaux et les anciens malades.

Tableau XVI : Evaluation du BASFI

Evaluations	Nouveaux	Anciens
1^{ère} évaluation	54,33	4,03
2^{ème} évaluation	22,99	1,99
3^{ème} évaluation	9,85	0,65
4^{ème} évaluation	1,79	0,23

L'analyse des résultats du tableau montre une diminution progressive du BASFI qui allait de 54,33 à 1,79 de la première à la quatrième évaluation pour les nouveaux. En ce qui concerne les anciens les résultats étaient de 4,03 et 0,23.

❖ Evaluation de BASDAI pour les nouveaux et anciens malades

Le tableau suivant montre les valeurs de l'indice de BASDAI de nos patients lors de la période d'étude.

Tableau XVII : Evaluation du BASDAI

Evaluations	Nouveaux	Anciens
1^{ère} évaluation	49,5	2,08
2^{ème} évaluation	19,22	1,4
3^{ème} évaluation	7,4	0,23
4^{ème} évaluation	0,79	0,23

Les résultats montrent de la même manière que pour le BASFI, on notait une diminution progressive du BASDAI qui est allé de 49,5 à la première évaluation à 0,79 pour les nouveaux, en ce qui concerne les anciens les résultats passaient de 2,08 à 0,23.

❖ Evaluation de L'ESSPRI pour les nouveaux et anciens malades

Le tableau suivant montre les variations de l'ESSPRI de nos malades de la première à la quatrième évaluation.

Tableau XVIII : Evaluation de l'ESSPRI

Evaluations	Nouveaux	Anciens
1^{ère} évaluation	18,92	4,54
2^{ème} évaluation	10,54	3,72
3^{ème} évaluation	6,54	2,74
4^{ème} évaluation	4,02	1,92

Comme pour les indices précédents, il a été constaté une amélioration de l'ESSPRI au cours de l'évaluation. C'est ainsi que l'ESSPRI moyen était passé de 18,92 à 4,02 pour les nouveaux et de 4,54 à 1,92 pour les anciens malades.

❖ Evaluation de SLEDAI pour les nouveaux et anciens malades

Ce tableau montre les valeurs moyennes de SLEDAI de nos patients au cours de la période d'évaluation.

Tableau XIX : les valeurs moyennes de SLEDAI de nos patients au cours de la période d'évaluation.

Evaluations	Nouveaux	Anciens
1^{ère} évaluation	12,83	5,14
2^{ème} évaluation	7,5	5,14
3^{ème} évaluation	5,67	3,57
4^{ème} évaluation	4,67	3

L'analyse du tableau de l'évaluation du SLEDAI montre une diminution significative de la moyenne des chiffres respectivement pour les nouveaux et anciens malades de la première à la quatrième évaluation de 12,83 à 4,67 et de 5,14 à 3.

III.4.1.3. Données paramètres

❖ Evaluation de la vitesse de sédimentation pour les nouveaux et anciens malades

Les deux courbes suivantes montrent les variations de la vitesse de sédimentation moyenneddes nouveaux et anciens malades lors de la période d'étude.

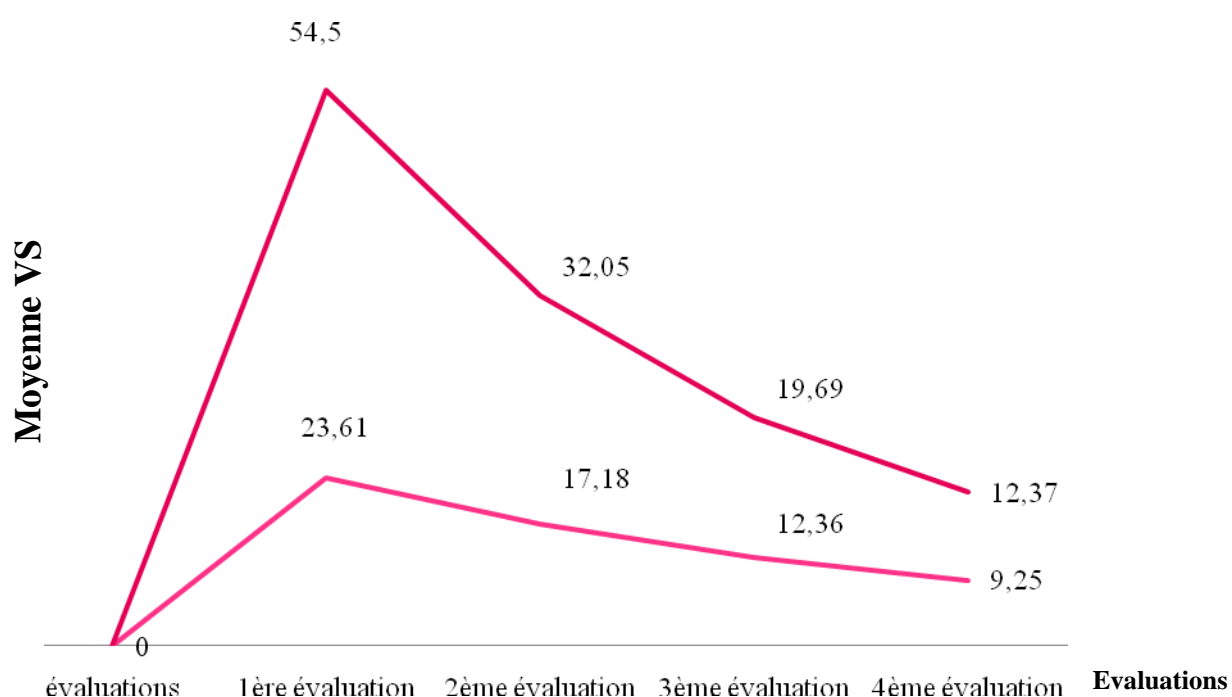


Figure 64 : Evaluation de la vitesse de sédimentation moyenne chez nos patients

L'analyse de la vitesse de sédimentation moyenne chez les nouveaux malades, montre que celle-ci était très élevée lors de la 1^{ère} évaluation : 54,5 mm, diminution progressive sous des traitements de fond: 32,05 mm lors de la 2^{ème} évaluation, 19,69 mm de la 3^{ème} et 12,37 mm lors de la 4^{ème} évaluation. Parallèlement à la diminution de la moyenne de la VS pour les nouveaux malades, on notait une diminution de la moyenne de la VS pour les anciens malades.

❖ Evaluation de la C-réactive protéine pour les nouveaux et anciens malades

Les courbes suivantes montrent les valeurs de l'évaluation de la C réactive protéine de nos patients lors de l'étude.

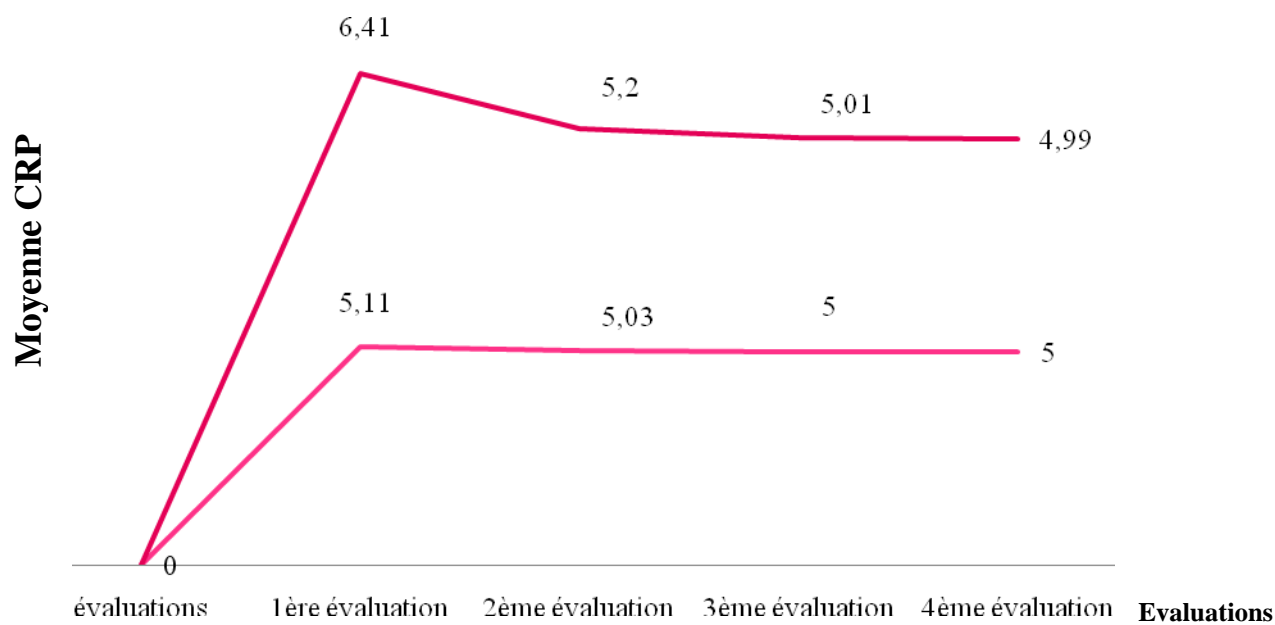


Figure 65 : Evaluation de la C réactive protéine lors de l'étude.

Comme pour la VS, nous avons constaté une diminution progressive des deux courbes représentant la valeur de la CRP des nouveaux et anciens malades.

❖ Evaluation de l'électrophorèse des protéines sériques

Le tableau suivant montre les valeurs de l'électrophorèse des protéines sériques des patients lors de l'évaluation.

Tableau XX: Evaluation de l'électrophorèse des protéines sériques

Evaluations	Nouveaux	Anciens
1ère Evaluation	14,01	12,62
4ème Evaluation	12,68	12,05

L'analyse du tableau sur l'évaluation de l'EPS montre une baisse de l'électrophorèse des protéines sériques des malades lors de la période d'étude pour les deux groupes.

III.4.1.4. Données des critères composites

❖ Evaluation de DAS 28

➤ Pour les nouveaux malades

L'analyse de nos résultats montre que tous les PR avaient une forte activité de la maladie avec un DAS 28 supérieur à 5,1 au moment de l'inclusion et à la quatrième évaluation 93,5% des PR étaient en rémission (c à d) le DAS 28 inférieur à 2,6.

➤ Pour les anciens malades

L'analyse de nos résultats montre qu'au moment de l'inclusion 30% des PR avaient une activité forte, 50% une activité modérée et 20% une activité faible, à la quatrième évaluation 75, 7% avaient une activité faible.

❖ **Evaluation de CDAI**

➤ **Pour les nouveaux malades**

L'analyse de nos résultats montre que tous les PR avaient une activité forte de la maladie avec CDAI supérieur à 22 au moment de l'inclusion et à la quatrième évaluation 89,75% des PR étaient en rémission (c à d) le CDAI inférieur à 10.

➤ **Pour les anciens malades**

L'analyse de nos résultats montre qu'au moment de l'inclusion 36,5% des PR avaient une activité forte, 46,8% une activité modérée et 16,7% une activité faible et à la quatrième évaluation 87% avaient une activité faible avec un CDAI inférieur à 10.

III.4.2. Données de la tolérance du traitement de fond

Les effets secondaires étaient individualisés en effets secondaires mineurs et effets secondaires majeurs.

❖ **Manifestations infectieuses**

➤ **Mineures**

Nous avons noté chez nos patients une pneumopathie à germe banal chez 15 patients.

➤ **Majeures**

Une pneumopathie à germe spécifique (tuberculose pulmonaire) était observée chez 3 patients, tous étant d'anciens malades, la lèpre a été observée chez une patiente diabétique après un mois de traitement de fond et une pneumopathie interstitielle chez 2 anciens patients.

❖ Manifestations cardiovasculaires

➤ Majeures

Une hypertension artérielle était notée chez 7 de nos patients tous d'anciens malades.

❖ Manifestations endocriniennes

➤ Majeures

Un diabète était noté chez 3 patients tous d'anciens malades.

❖ Manifestations oculaires

Une rétinopathie a été observée chez 2 patients.

La figure suivante montre les principaux effets secondaires observés.

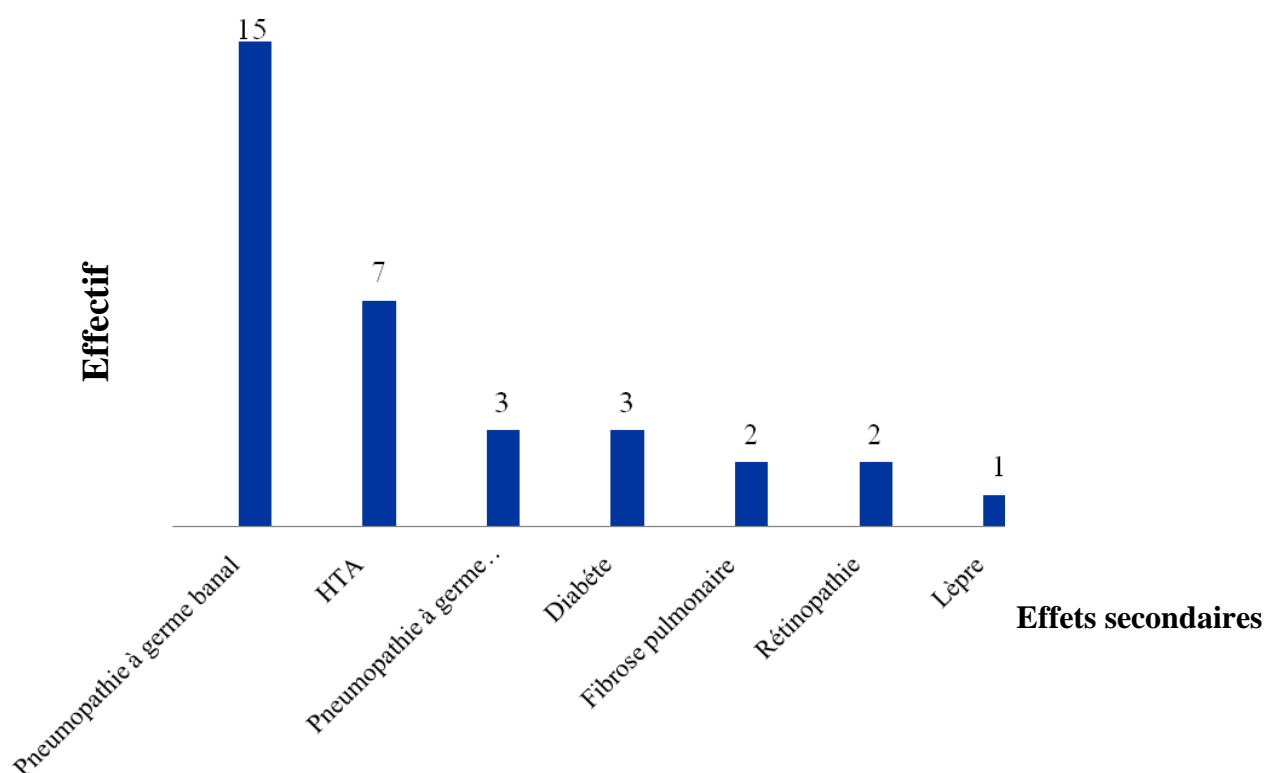


Figure 66 : Effets secondaires observés

L'analyse du diagramme montre que les complications infectieuses étaient au-devant du tableau, suivies de l'hypertension artérielle et du diabète.

IV. DISCUSSION

IV.1. Données épidémiologiques

IV.1.1. Sexe ratio

Nous avons colligé 400 patients, dominés par les patients de sexe féminin, soit 79,5%, avec un sexe ratio de 0,25. Une pareille prédominance (0,31) avait été trouvée par **Ancichino C** en Italie [3]. La fréquence des rhumatismes plus élevée chez la femme peut être liée à :

➤ Des facteurs hormonaux :

Les œstrogènes, principales hormones de la femme aggravent la réaction inflammatoire en produisant des cytokines pro-inflammatoires

➤ Une inégalité des sexes face à la douleur

La femme aurait un seuil de douleur plus bas par rapport à l'homme. Cette inégalité des sexes dans la douleur serait aussi sous-tendue par des facteurs hormonaux ; la testostérone réduirait les activités nociceptives excitatrices, tandis que l'œstrogène et la progestérone (hormones prédominantes chez la femme) seraient pronociceptives par la réduction de la composante inhibitrice de la douleur [55,71].

Cette inégalité des sexes face à la douleur fait que les femmes se présentent en consultation plus que les hommes.

IV.1.2. Age

La moyenne d'âge de notre série est de 47,14 ans avec des extrêmes compris entre 7 et 86 ans. Des résultats comparables ont été trouvés en Afrique par **Owino BO et al**, **Lekpa FK et al**, **Benbouazza K et al** et **Diallo M**, respectivement en 2009, 2012, et 2014 où l'âge moyen était de 41,38 ; 44 ; 46,9 et 47,5ans [10, 35, 89 ,110].

Des études similaires à la nôtre ont été réalisées en Occident en particulier en France et en Italie, respectivement par **Pistor et Anechino C** qui ont trouvé un âge moyen supérieur au nôtre de 56ans et de 53,8 [3, 59, 114].

Cette différence d'âge moyen retrouvée dans notre étude et ceux de l'Occident peut être expliquée par le fait que l'espérance de vie augmente en Occident ce qui fait que le nombre de personnes âgées souffrant de maladies rhumatismales inflammatoires va continuer à croître.

IV.1.3. L'origine géographique

L'origine géographique de nos patient est hétérogène avec une prédominance des patients originaires de Dakar, soit 79% des sénégalais. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la plupart des études réalisées au Sénégal par **Dieye CT, Diallo M, KA MF et Lekpa FK**. Ils avaient retrouvé respectivement 63%, 70%, 70%, 79,4%. Les données de la littérature ont fait état en Afrique noire, notamment pour les connectivites d'une inégalité de répartition, celle-ci apparaissant rare en zone rurale sud- africaine, alors qu'en zone urbaine, elle apparait fréquente [35, 36, 72, 78, 89].

La rareté des maladies rhumatismales en zone rurale peut être expliquée par le niveau faible d'alphabétisation faisant que ces populations ont recours à la médecine traditionnelle au lieu de venir se faire consulter à l'hôpital.

IV.1.4. L'ethnie

La répartition ethnique de nos patients se superpose à celle de la population sénégalaise, caractérisée par son hétérogénéité avec cependant une prédominance des Al pulars qui représentent 39,8% de la population étudiée, suivis des Wolofs 30,5%, les Sérères 15,30%, les Mandings 10,3% et les Maures 4,3%. Les études de **Mark Zborowski et Irving Zola**, menées dans les années 1950-1960, ont montré qu'il existait une dimension culturelle de la douleur en se

basant sur 81 patients, hospitalisés, originaires de 3 groupes d'ethnies : américains de souche, italiens et juifs. Les italiens et les juifs tendaient à réagir de façon émotionnelle à la douleur et à exagérer l'expression de leur douleur en contraste avec l'attitude des américains de souche [25].

IV.1.5. Le niveau d'étude

Un patient sur deux dans notre étude n'est pas scolarisé à l'école française, soit 48% des patients. Nos résultats sont inférieurs à ceux retrouvés par **Benbouazza K** au Maroc en 2011 où 68,6% étaient des analphabètes [9].

Ce taux d'alphabétisation très faible en Afrique contraste avec les résultats retrouvés en Occident, en France où une étude réalisée en 2013 portant sur 43 patients a trouvé 75% scolarisés et qui ont une compétence en informatique. Cette différence du taux de scolarisation dans notre étude et en Occident peut s'expliquer par le manque de moyens chez la majorité des populations dans les pays sous-développés, un déficit du système de gouvernance politique dans nos pays. Cette différence peut être liée également à certaines considérations culturelles des populations qui sont contre l'alphabétisation à l'école française, en général, et en particulier celles des filles.

IV.2. Les données diagnostiques

IV.2.1. Délai diagnostique

Dans notre étude le délai diagnostique moyen est de 3, 14 ans. De pareils résultats sont retrouvés en Afrique par **Malemba JJ** au Congo dans une étude réalisée entre 2008-2010. Dans cette étude, le délai diagnostique moyen était de 3,2 ans [96]. En Occident **Van Nies JA** et al ont trouvé un délai diagnostique qui est largement inférieur à nos résultats. Dans leur série le délai retrouvé est de 18,7 semaines et 21,3 semaines dans une étude réalisée en France entre 2002 et 2005 [138].

Le retard diagnostique constaté dans notre étude peut être expliqué par le recours à la médecine parallèle, la consignation parfois liée à des facteurs ethnologiques et culturels. Il peut également être expliqué par l'insuffisante couverture de nos structures sanitaires, leur sous-équipement, la complexité sémiologique des rhumatismes inflammatoires dont le diagnostic exige souvent le recours au spécialiste. Ce retard diagnostique rend, entre autres, compte de la découverte de la maladie à un stade évolué et sévère de la maladie avec un retentissement fonctionnel important et une altération de la qualité de vie.

IV.2.2. Pathologies indiquant la mise sous traitement de fond

Les indications de la mise sous traitement de fond de nos patients sont les rhumatismes inflammatoires dont les principaux sont les connectivites chez 229 patients, les maladies auto-inflammatoires chez 163 patients et une vascularite chez un patient. Nos indications sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature [96].

IV.2.3. Les médicaments utilisés

Les traitements de fond utilisés chez nos malades sont : le MTX chez 345 patients, les corticoïdes chez 231, l'hydroxychloroquine chez 225 malades, la salazopyrine chez 34 malades, l'allopurinol chez 7 malades et le rituximab chez 2 malades. 223 patients ont bénéficié d'une association MTX, corticoïde et hydroxychloroquine. En Afrique nos résultats sont comparables à ceux trouvés par **Owino BO** en 2009 à l'hôpital de Kenyatta, **Benbouazza K** en 2011. **Ndong S et al** dans une étude rétrospective réalisée au Sénégal de 2005 à 2009 ont utilisé les corticostéroïdes chez 205 patients, l'hydroxychloroquine, le méthotrexate respectivement chez 190 et 137 patients et enfin la sulfasalazine chez 11 patients. L'association MTX, corticoïde et hydroxychloroquine chez 122 patients et association corticoïde et hydroxychloroquine chez 63 patients. Nos

résultats contrastent avec ceux retrouvés en Occident où les biothérapies sont plus utilisées que les DMARD dans le traitement des rhumatismes inflammatoires réfractaires au traitement de fond classique [3,9].

Cette différence d'utilisation en Occident et dans notre étude des traitements de fond des rhumatismes inflammatoires peut s'expliquer par l'inaccessibilité aux biothérapies sur le plan financier. Elle peut également s'expliquer par l'utilisation inadéquate des biothérapies dans nos conditions de travail vu que ce sont des traitements qui entraînent beaucoup de complications infectieuses.

IV.3. Evaluation de l'efficacité du traitement de fond

Chez nos malades, nous avons noté une efficacité du traitement puisqu'une amélioration significative a été constatée sur les paramètres cliniques (NAD NAG), les indices de qualité de vie et les indices algofonctionnels et sur la paraclinique de la première à la quatrième évaluation. Cette efficacité du traitement de fond est rapportée par **Van Nies** en France, **Kristensen LE** et al en Suède sur une période de 5ans, **Prioreschi A** et al par **Benbouazza K el al**, **Ibn Yacoub Y** et al au Maroc et par **Ka MM et al** au Sénégal. [10,68, 80, 82, 116,138]

Concernant les critères composites, dans notre étude, nous avons noté une amélioration du DAS 28 pour les nouveaux malades. Ainsi 93,5% de nos patients présentant une PR sont en rémission à la quatrième évaluation avec un DAS 28 inférieur à 2,6. Pour les anciens malades, le taux de rémission est passé de 30% à la première évaluation à 75,5% à la quatrième évaluation. Nos résultats sont supérieurs à ceux retrouvés par **Malemba JJ** au Congo entre 2008 et 2010 dans une étude prospective évaluant l'efficacité du MTX. Dans cette étude, une amélioration du score DAS28 et fonctionnel handicap est observée chez 35,3% des patients atteints de PR. Ces mêmes résultats ont été trouvés par **Ndongo** et al au Sénégal [96,109].

Cette différence retrouvée entre notre étude et celle de **Malemba JJ** sur les critères composite DAS28 peut être expliquée par le fait que nous avons d'emblée instauré une trithérapie chez nos patients ayant une PR alors que **Malemba JJ** a instauré une monothérapie faite de MTX.

IV.4. Evaluation de la tolérance

IV.4.1. Complications infectieuses

Dans notre étude, nous avons noté en cours de traitement une infection à germe banal chez 15 patients, une tuberculose pulmonaire chez 3 patients et une lèpre chez 1 patiente. Des complications infectieuses supérieures aux nôtres ont été retrouvées par **Nassar K et al** dans une étude réalisée au Maroc. Nos résultats sont supérieurs à ceux retrouvés en Occident par **Pouchieu C** où les complications sont surtout représentées par la tuberculose [115].

La différence observée entre notre étude et celle de **Nassar K et al** peut être liée au fait que ce dernier a utilisé de fortes doses de corticoïdes exposant ainsi à plus de complications infectieuses.

La différence notée entre notre étude et en occident peut être expliquée par l'absence de dépistage systématique de toute infection avant la mise sous traitement de fond en particulier pour les biothérapies. Les complications infectieuses doivent rester la principale hantise quand on utilise les DMARD ou les biothérapies en milieu tropical comme le nôtre. Elles sont multifactorielles, liées à l'affection inflammatoire elle-même ou aux traitements de fond. Dans ce dernier cas, elles correspondent à une réaction d'infections latentes.

IV.4.2. Diabète, hypertension artérielle

Dans notre étude, nous avons noté une hypertension artérielle chez 7 patients et un diabète chez 3 patients. L'hypertension et le diabète sont imputables à la corticothérapie puis que le P est inférieur à 0,05. Des résultats similaires sont

trouvés par **Malemba JJ** dans une étude réalisée au Congo portant sur le traitement par MTX et les corticoïdes entre 2008 et 2010.

Nos résultats sont inférieurs à ceux retrouvés par **Nassar K et al** dans une étude au Maroc réalisée auprès de 125 patients recevant une corticothérapie prolongée avec une dose moyenne prescrite de 45 mg/jour. Dans cette étude 23 patients ont eu un diabète, 18 une hypertension artérielle. La différence des effets secondaires observés entre notre étude et celle de **Nassar** est due au fait que ce dernier a utilisé de fortes doses de corticoïde 45mg/j alors que nous n'avons pas dépassé 10mg par jour de corticoïde.

IV.4.3. Rétinopathie

La rétinopathie a été constatée chez 2 de nos patients. Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Dans cette dernière son incidence varie entre 0,08 et 0,68% selon une étude portant sur 4000 patients recevant de l'HCQ [32,36]. Le risque de survenue des complications oculaires sont : la minimisation d'un risque visuel théorique comparé à l'évolution d'une pathologie rhumatologique handicapante, le manque de surveillance, le manque d'examens adaptés pour diagnostiquer la rétinopathie de façon précoce.

IV.4.4. Fibrose pulmonaire

Dans notre étude, nous avons noté 2 cas de fibrose pulmonaire tous étant d'anciens malades. Les cas de fibrose pulmonaire que nous avons constaté ne sont pas imputables au MTX malgré une dose moyenne administrée de 3,903g, le P est égal à 0,1. Des travaux ont tenté de faire une corrélation entre la fibrose pulmonaire et le MTX. Malheureusement, tous ces travaux ont présenté des résultats décevants en raison de plusieurs limitations. Premièrement, leurs puissances statistiques étaient trop faibles, liées principalement à des collectifs limités. Deuxièmement, le diagnostic de fibrose pulmonaire pouvait paraître délicat à poser sur la seule base des fonctions pulmonaires en l'absence de

scanner thoracique ou d'examen histologique. Finalement, l'absence de groupe contrôle était peut-être le biais le plus important compte tenu d'une maladie de base pouvant par elle-même occasionner la fibrose pulmonaire. La production excessive d'adénosine chez les patients sous MTX reste la principale hypothèse dans le développement de la fibrose pulmonaire au niveau de l'organe dans lequel ses concentrations sont plus élevées [38]. Cependant une pneumopathie immun allergisante nécessitant l'admission en milieu de réanimation liée au MTX est d'écrit dans la littérature.

CONCLUSION

Les affections en rhumatologie sont individualisées en deux grandes catégories : les rhumatismes inflammatoires et les rhumatismes dégénératifs ou mécaniques. Les rhumatismes inflammatoires comme leur nom l'indique sont sous-tendus par un processus inflammatoire.

La prise en charge est multidisciplinaire et a pour objectif de contrôler la maladie. Les moyens utilisés sont multiples mais individualisables en 4 volets complémentaires : les moyens non médicamenteux, les moyens médicamenteux comprenant le traitement symptomatique et le traitement de fond, les moyens physiques et les moyens chirurgicaux.

Les traitements de fond sont caractérisés par leur capacité à freiner l'évolution de la maladie, avec un effet symptomatique retardé et un effet structural permettant l'arrêt ou la limitation de la dégradation radiographique. Ces traitements de fond classiques comme innovants certes efficaces, peuvent être à l'origine de complications pouvant engager le pronostic fonctionnel et vital d'où l'intérêt d'une indication précise, d'une surveillance pour évaluer leur efficacité et leur tolérance.

Notre étude avait comme objectif d'étudier les indications, l'efficacité et la tolérance des traitements de fond chez les patients présentant un rhumatisme inflammatoire chronique, suivis dans le service de rhumatologie de L'HALD. Il s'agit d'une étude transversale, descriptive réalisée sur une période de 9 mois, allant du 1^{er} Février 2012 au 31 Octobre 2012.

Durant la période étudiée, 400 patients ont été colligés dont 153 nouveaux patients (38,25%) et 247 anciens (61,75%) au sein de 5000 malades reçus dans le service de rhumatologie, soit une prévalence de 0,08%.

Les patients se répartissent en 318 femmes, soit 79,5% et en 82 hommes soit 20,5% soit un sexe ratio de 0,25. L'âge moyen de nos patients est de 47,14 au moment du diagnostic avec des extrêmes compris entre 7 et 86 ans.

Le délai au diagnostique moyen est de 3,7ans avec des extrêmes qui varient entre 0,16 ans et 12ans.

Les indications du traitement sont dominées par les pathologies auto-immunes chez 229 patients soit 57,25% des malades, suivies par les pathologies auto-inflammatoires chez 163 patients, soit 41% ; les arthrites juvéniles idiopathiques sont au nombre de 7, soit 1,75% ; enfin une vascularite chez 1patient soit 0,25% de la population étudiée.

Les connectivites sont dominées par le SGSP retrouvé chez 108 patients soit 47,16%, suivis de la PR chez 98 patients soit 42,79 %, le LES retrouvé chez 15 patients soit 6,55%. La PM, la sclérodermie, la PR plus la maladie de Basedow sont retrouvés respectivement, chez 3 patients, 2 et 3 patients.

Les pathologies auto-inflammatoires sont représentées par des spondyloarthrites retrouvées chez 156 de nos patients et elles sont dominées par la spondylarthrite ankylosante chez 149 patients, soit 91,41% des maladies auto-inflammatoires. La goutte est observée chez 7 de nos patients.

Concernant le traitement de fond classique, le MTX a été utilisé chez 345 patients, soit 86,25% des patients, les corticoïdes chez 231 patients soit 57,75%, l'hydroxychloroquine chez 225 patients soit 56,25%. La salazopyrine et l'allopurinol sont utilisés respectivement chez 34 et 7 patients.

La biothérapie utilisée dans notre étude est le Rituximab chez 2 patients, soit 0,5%.

La durée du traitement est inférieure à 5ans chez 270 patients, comprise entre 5 et 10ans chez 127 patients, entre 11 et 30ans chez 3 patients.

La dose cumulative moyenne de MTX est de 3,903g, corticoïde 11,416g, l'hydroxychloroquine est de 457,83g, la salazopyrine 1,198kg, l'allopurinol est de 67,2g.

Sur le plan de l'efficacité, le nombre d'articulations douloureuses est passé en moyenne de 936 de la première évaluation à 25 à la quatrième évaluation pour les nouveaux malades et de 285 à 19 articulations douloureuses pour les anciens malades.

Le nombre d'articulations gonflées est passé en moyenne de 281 à 0 articulations gonflées et de 30 à 6 articulations gonflées respectivement pour les nouveaux et anciens malades. Cette même amélioration est observée pour les indices algo-fonctionnels, de qualité de vie, des paramètres biologiques et des critères composites.

Au plan de la tolérance, aucun décès corrélé aux traitements de fond n'est constaté.

Chez nos patients on retrouve une pneumopathie à germe banal chez 15 patients, une tuberculose pulmonaire chez 3 patients, une lèpre chez 1 patient, une fibrose pulmonaire chez 2 patients, une hypertension secondaire chez 7 patients, un diabète secondaire chez 3 patients, une rétinopathie chez 2 patients.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous suggérons les recommandations suivantes :

En direction des autorités

- Améliorer le taux de scolarisation de la population ;
- Organiser des campagnes de sensibilisation sur la nécessité de consultations médicales précoces, surtout au niveau des zones rurales ;
- Assurer une formation du personnel médical en rhumatologie et par décentralisation les affecter dans les zones rurales ;
- Rendre plus accessibles les outils de diagnostic et de suivi de ces rhumatismes inflammatoires pour permettre au médecin de poser de bonnes indications du traitement de fond.

A l'endroit du personnel soignant

- Sensibiliser sur la nécessité d'un diagnostic précoce des inflammatoires car un retard diagnostic expose à un risque de complications ;
- Instaurer d'emblée une trithérapie avec des doses intensives, si nécessaire voire même l'utilisation des biothérapies si possible pour améliorer le pronostic des malades ;
- Nécessité d'une surveillance des patients sous traitement de fond pour guetter les complications.

En direction des malades

- Expliquer la nécessité d'une meilleure adhésion au suivi médical ;
- Nécessité d'une meilleure formation à l'iatrogénie avec le respect des posologies.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abbal M.

L'immunité innée partenaire essentiel de l'immunité adaptative.
Rev française d'allergologie. 2013;53:598-600.

2. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M.

Critères de classification des spondyloarthropathies.
Rev Rhum. 1990;57:85-89.

3. Anecchino C, Fanizza C, Marino V et al.

Drug outcome survey to evaluate anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis:
an Italian observational study (the DOSE study).
Clin Exp Rheumatol. 2015.

4. Arnaud L, Amour Z.

Lupus systémique et biothérapies: mise au point en 2010.
Rev Med Int. 2010;31:296-303.

5. Assiera E, Boissiera MC, Day JM.

Interleukine-6 : de la découverte de la cytokine au développement d'un
traitement ciblé.
Rev Rhum. 2010;77:16-22.

6. Aubrun F, Barouk D.

Prise en charge de la douleur: Intégration de la démarche qualité/coût
Prat Anest Réan. 2008;9:15-20.

7. Avouac J, Kahan A, Allanore Y.

Sclérodermie systémique: critères diagnostique et de suivi.
Rev Rhum Mono. 2010;77:103-107.

8. Bannwarth B.

Manifestations iatrogènes des traitements rhumatologiques et manifestations rhumatologiques des thérapeutiques.

EMC.14- 292- A- 10.

9. Benbouazza K, Benchekroun B, Rkain H et al.

Essakalli M, Abouqal R, Dougados M, Hajjaj-Hassouni N. Profile and course of early rheumatoid arthritis in Morocco: a two-year follow-up study.

BMC Musculoskel et Disord. 2011;23:12-266.

10. Benbouazza K, Rkain H, Benchekroun B et al.

Remission in early rheumatoid arthritis treated with conventional DMARDs
Results of a two-year follow-up study of El Ayachi Moroccan cohort.

Joint Bone Spine. 2012;79:43-46.

11. Bijlsma JWW.

Le Méthotrexate est toujours le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum. 2009;76:819-822.

12. Blain H, Jouzeau Y, Netter P et al.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2: intérêt et perspectives.

Rev Med Int. 2000;21:978-988.

13. Boanencot JF, Sgro C, Zilio S et al.

Effets secondaires inhabituels de l'hydroxychloroquine.

Rev Med Int. 1998;19:4

14. Boissel N, Ranque B.

Réaction inflammatoire: aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir
Collection Hippocrate Epreuves Classantes Nationales 2003-2005.

15. Bonnotte B.

Réaction inflammatoire: aspects biologiques et cliniques- Conduite à tenir.
Rev Prat. 2003;53:1371-1380.

16. Bonnotte B.

Physiopathologie des maladies auto-immunes.
Rev Med Int. 2004;25:648-658.

17. Boué F.

Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques-Conduite à tenir.
Rev Prat. 2007;57:775-780.

18. Boué F.

Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir.
Rev Prat. 2011;61:1-6.

19. Breton G.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immune.
Med Sciences. 2010;26:281-289.

20. Brick C, Atouf O, Benseffaj N et al.

Rejet de la greffe rénale : mécanisme et prévention.
Néphr et Thérapeutique. 2011;7:18-26.

21. Brousse C.

Inhibiteurs du TNF α .

Rev Med Int. 2003;24:123–126.

22. Calin A.

Définir l'évolution de la spondylarthrite ankylosante: d'où venons-nous, où en sommes-nous, où allons-nous ?

Rev Rhum. 2002 ; 69 : 183-187.

23. Carli P, Landais C, Aletti M et al.

Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Med Int. 2009;30:1067-1079.

24. Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E et al.

Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies.

Joint Bone Spine.2014;81:471-477.

25. Cathébras P.

Diversité culturelle et expression de la douleur en rhumatologie.

Rev Rhum. 2009;76:517-521

26. Chalumeau NC, Leroux G, Amoura Z et al.

Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus : le nouveau.

Rev Med Int. 2008;29:735-737.

27. Chast F.

Histoire de la corticothérapie.

Rev Med Int. 2013;34:258-263.

28. Chatenoud L.

Immunité innée et immunité adaptative: un flirt bénéfique?

Clin Exp Rheumatol. 2015;33:602-610.

29. Clot J

Introduction à l'immunologie.

EMC. 14-012-A-10.

30. Colson A, Toquet C, Michel M et al.

Cardiotoxicité de l'hydroxychloroquine (HCQ) : entité à ne pas méconnaître dans l'atteinte cardiaque du lupus érythémateux disséminé (LED).

Ann pathol. 2006;26:135-164.

31. Combe B.

Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement.

EMC. 2006;14-220-A-20.

32. Costedoat-Chalumeau N, Ingster-Moati I , Leroux G et al.

Lecture critique des nouvelles recommandations américaines sur le suivi ophtalmologique des patients traités par hydroxychloroquine (Plaquénil®).

Rev Med Int. 2012;33:265-267.

33. Davila L, Ranganathan P.

Pharmacogenetics : implications for therapy in rheumatic diseases.

Rev Rhum. 2011;7:537-550.

34. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P.

Immunité Naturelle Structure et fonction des Toll-like receptors.

Med Sciences. 2007;23:67-73.

35. Diallo M.

Traitement symptomatique en rhumatologie : indications, l'efficacité et la tolérance à propos de 274 cas.

Thèse de Médecine-Dakar 2014 N°285.

36. Dieye C T.

Compliance au traitement par le sulfate d'hydroxychloroquine dans le traitement des connectivites portant sur 87patients.

Thèse de Médecine - Dakar 2015 N°236.

37. Diouf ML, Diallo S, Mbengue M et al.

Méthotrexate, le foie et la polyarthrite rhumatoïde dans les zones tropicales.

Med Santé Trop. 2001;11:195-200.

38. Dorian Schaller, Mathieu Nendaz, Cem Gabay.

Polyarthrite rhumatoïde, Méthotrexate et fibrose pulmonaire : quelles évidences ?

Rev Med Suisse. 2010;547-554

39. Ebbo M, Grados A, Schleinitz N et al.

Infections et immunité, nouveaux concepts : cellules Natural Killer, cellules lymphoïdes innées et immunité innée.

Rev Med Int. 2013;34:19-23.

40. Endert PV.

Apprêtement des antigènes présentés par les molécules de classe I du CMH.

Med Sciences.2006;22:727-32.

41. Essakalli M, Brick C Bennani N et al.

Le lymphocyte TH17 dernier-né de la famille des lymphocytes TCD4+.
Path Biol. 2010;58:437–443.

42. Fain O.

Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.
Rev Prat. 2009;59:559-571.

43. Falgarone G, Dhote R, Boissier MC.

Biothérapies anti-B du lupus: le chemin compte autant que le but.
Rev Rhum. 2012;79:297-300.

44. Falgarone G, Jaen O, Boissier M C.

Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde.
Rev Rhum. 2005;72:17-26.

45. Falgarone G, Jaen O, Boissier MC et al.

Dialogue entre les lymphocytes et les cellules dendritiques au cours de l'inflammation rhumatoïde.
Rev Rhum. 2005;72:563-571.

46. Fardet JR.

Antipaludéens de synthèse.
Ann Dermatol Venereol. 2005;132:665-74.

47. Fardet L.

Glucocorticoïdes.
Med-Sciences. 2007;1:18-25.

48. Faure S.

Anti-inflammatoires stéroïdiens.

Actualités pharmaceutiques. 2009;7:51-55.

49. Frenzel L, Hermine O.

Mastocytes et inflammation.

Rev Rhum. 2013;80:111-115.

50. Frenzel L.

Biothérapies ciblant le système immunitaire.

Rev Prat. 2015;65:12-20.

51. Gabay C, Céline L, amacchia C Palmer G.

IL-1 pathways in inflammation and human Diseases.

Rev. Rheum. 2010;6:232-241.

52. Gaël I, Gervais R, Lamarre D et al.

Comment le virus de l'hépatite C détourne la réponse immunitaire adaptative orchestrée par les cellules dendritiques.

Med Sciences. 2010;26:869-874.

53. Garay RP, El-Gewely MR, Labaune JP et al.

Therapeutic perspectives on uricases for gout.

Joint Bone Spine. 2012;79:237-242.

54. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al.

Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum. 2014;81:303-312.

55. Gaumond I, Spooner MF, Marchand S.

Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test.

Neuroscience. 2007;146:366-374.

56. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF et al.

Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden.

Ann Rheum Dis. 2002;61:793-798.

57. Gottenberg JE , Chatelus E ,Chiffot H.

Syndrome de Sjögren primitif : critères diagnostiques et de suivi.

Rev Rhum Mono. 2010;77:108-113.

58. Gottenberg JE, Mariette X.

Actualités sur la physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Rev Rhum. 2007;74:732-736.

59. Goupille P, Logeart I, Combe B.

Naturalistic survey on nonsteroidal antiinflammatory treatment in patients with musculoskeletal pain.

Joint Bone Spine. 2003;70:219-225.

60. Guellec D, Nocturne G, Tatar Z et al.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent-ils être utilisés de manière continue dans la spondylarthrite ankylosante ?

Rev Rhum. 2014;81:368–373.

61. Guis S, Mattei JP, Bendahan D.

Dominique Figarella-Branger Myopathies inflammatoires idiopathiques de l'adulte : critères de diagnostic et de classification.

Rev Rhum Mono. 2010;77:99-102.

62. Hachulla E.

Biothérapies hors AMM dans les maladies systémiques.

Rev Med Int. 2010;31:307-314.

63. Harifi G, Chatelus E, Sordet C. et al.

De nouvelles cibles cytokiniques dans la polyarthrite rhumatoïde : le tocilizumab et les autres inhibiteurs des cytokines.

Rev Rhum. 2010;77:32-40.

64. Hayem G.

Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique.

Rev Rhum. 2005;72:297-302.

65. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I et al.

Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry.

Ann Rheum Dis. 2009;68:519-25.

66. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T et al.

The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis.

Ann Rheum Dis. 2004;63:1638-1644.

67. Hulin A.

Mécanismes moléculaires de l'activité des immunosuppresseurs actuels en transplantation : rôles du pharmacien.

Ann Pharm Françaises. 2008;66:102-114

68. Ibn Yacoub Y, Rostom S, Laatiris A et al.

Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life.

Rheumatol Int. 2012;32:2637-2643.

69. Imler JL, Ferrandon D.

Le printemps de l'immunité innée couronné à Stockholm.

Med Sciences. 2011;27:1019-1024.

70. Jamilloux y, Sèvea p Henry T

Les inflammasomes et les maladies humaines.

Rev Med Int. 2014;177-181.

71. Javier RM, Perrot S.

Les hommes et les femmes sont-ils différents face à la douleur ? Quel impact pour la pratique du rhumatologue ?

Rev Rhum. 2010;77:227-229.

72. Jeandel P, Roux H.

Epidémiologie des affections rhumatologiques en Afrique subsaharienne.

Rev Rhum. 2002;69:764-776.

73. Jeannin P, Jaillon S, Delneste Y.

Biologie des récepteurs de l'immunité innée: applications cliniques et thérapeutiques.

Rev francophone des laboratoires. 2010;424:41-51.

74. Jéru I Amselem S.

Inflammasome et interleukine1.

Rev Med Int. 2011 ; 32 :218-224.

75. Jéru I.

L'inflammasome : un élément au cœur des maladies auto inflammatoires.

Rhumatos. 2012;9:138-139.

76. Job-Deslandre C.

Arthrite juvénile idiopathique : critères de classification.

Rev Rhum Mono. 2010;77:93–95.

77. Johanet C.

Lymphocytes : morphologie et fonction in Hématologie précis des maladies du sang Tome I.

Paris : éditeur des préparations grandes Ecoles Médecine. 1994;149- 151p

78. .Ka MF.

Evaluation de la compliance au traitement par le Méthotrexate : étude multicentrique portant sur 60 patients.

Thèse de Médecine - Dakar 2015 N°135.

79. Ka MM, Diallo S, Mbengue M et al.

Traitement de la Polyarthrite rhumatoïde par le MTX à Dakar: les écueils potentiels.

Rev Rhum. 1998;65:799-800.

80. Ka MM, Diallo S, Ka EF et al.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le Méthotrexate à Dakar : efficacité, la tolérance et le coût.

Med Santé Trop. 2000;10:65-68.

81. Koné-Paut I.

Maladies auto-inflammatoires: de l'anomalie génétique à la présentation clinique.

Rhumatos. 2012;9:131-134.

82. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P.

The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden.

Arthritis Rheum. 2006;54:600-606.

83. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ et al.

Overview of biologic treatments in the elderly.

Joint Bone Spine.2015;82:154-160.

84. Lanfant-Weybela K, Michot C, Daveaua R. et al.

L'expression synoviale de CD20 représente un nouveau facteur prédictif potentiel de la progression des érosions osseuses lors d'une arthrite très récente traitée par DMARD en monothérapie séquentielle – étude pilote à partir de la cohorte.

Rev Rhum. 2012;79:436-443.

85. Le Goff B, Blanchard F, Berthelot JM et al.

Rôle de l'interleukine-6 dans les destructions ostéo-articulaires et la perte osseuse systémique au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum. 2010;77 :201-205.

86. Le Jeunne C.

Pharmacologie des glucocorticoïdes.

Presse Med. 2012;41:370-377.

87. Le Loët X, Kozyreff Meurice M, Lequerré T.

Polyarthrite rhumatoïde : définitions de la réponse, des différents niveaux d'activité et de la rémission.

Rev Rhum Mono. 2010;77:22-27.

88. Legendre C, Zuber D, Anglicheau D.

Immunosuppression en transplantation rénale.

Ann d'urologie. 2007;41:276-284.

89. Lekpa FK, Ndongo S, Tiendrebeogo J et al.

Rheumatoid arthritis in Senegal: a comparison between patients coming from rural and urban areas, in an urban tertiary health care center in Senegal.

Clin Rheumatol. 2012;3:1617-1620.

90. Lequerré T, Vittecoq O.

Examens biologiques en pathologie articulaire exploration pratique de l'immunité innée et adaptative (immorale et cellulaire).

EMC. appareil locomoteur. 2015;10:2-3.

91. Lioté F, Bardin T.

Traitement de la goutte.

Rev Rhum. 2007;74:160-167.

92. Lioté F, Nguyen C.

Goutte: Critères de diagnostic, de classification et de qualité de vie.

Rev Rhum Mono. 2010;77:144-147.

93. Lioté F.

Traitements et stratégies thérapeutiques de la polyarthrite Rhumatoïde.

Rev Prat. 2005;55:2146-2160.

94. Liu Z, Davidson A.

BAFF inhibition: A new class of drugs for the treatment of autoimmunity.

Experimental cellresearch. 2011;317:1270-1277.

95. M'rad MB, Gherissi D, Mouthon Let al.

Risque de tuberculose au cours des maladies systémiques.

Presse Med. 2009;38:274-290.

96. Malemba JJ, Mbuyi-Muamba JM, Mukaya J et al.

The phenotype and genotype of rheumatoid arthritis in the Democratic Republic of Congo.

Arthritis Res Ther. 2013;19:15-89.

97. Mariette X.

Anticytokines (anti-TNF) et risque infectieux.

Rev Prat. 2007;57:1681-1682.

98. Mariette X.

Biothérapies émergentes dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum. 2004;71:848-853.

99. Marlène Bouillon M, Mourad WM.

Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II : diversité fonctionnelle.

Med Sciences. 2003;19:988-93.

100. Martel C, Jauberteau MO, Vidal E et al.

Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.

Rev Med Int. 2014;35:524-530.

101. Meyer. O.

Lupus et syndrome des anticorps antiphospholipides. Critères de diagnostic et de suivi.

Rev Rhum Mono. 2010;77:82-88.

102. Miossec P.

Physiopathologie de l'inflammation.

Rev Prat. 2003;53:482-488.

103. Moingeon P, Zimmer A, Baron-Bodo V et al.

L'immunothérapie spécifique agit-elle sur l'immunité innée ?

Rev française d'allergologie. 2010;50:207-210.

104. Moltó A , Olivé A.

Les anti-IL-1 : nouvelles molécules et nouvelles indications.

Rev Rhum. 2010;77:124-130.

105. Morel J, Berenbaum F.

Les voies de signalisation intracellulaire : de nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum. 2004;71:1104-1113.

106. Morel J, Gottenberg JE, Sibilia J.

Lymphocyte B: cible thérapeutique privilégiée dans les maladies auto-immunes.

Rev Rhum. 2007;74:745-750.

107. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C et al.

Optimisation de l'usage du Méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde : analyse systématique de la littérature.

Rev Rhum. 2009;76:22-29.

108. Mugnier B, Bouvenot G.

Anticorps monoclonaux anti-TNF- α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Med Int. 2000;21:854-862.

109. Ndongo S, Pouye A, Lekpa FK et al.

Disease-modifying treatment for inflammatory rheumatism insub-Saharan Africa: outcome at 6 months of 205 Senegalese patient's withrheumatoid arthritis.

Med Santé Trop. 2012;22:385-389.

110. Owino BO, Oyoo GO, Otieno CF.

Socio-demographic and clinical aspects of rheumatoid arthritis.
Afr Med J. 2009;86:204-2011.

111. Perdriger A, Rihouey D, ClémenceVerdier M.

Pharmacogénomique et traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev Rhum Mono. 2010;77:341-345.

112. Pestre V, Mouthon L.

Manifestations pulmonaires associées aux immunosuppresseurs utilisés dans les transplantations et les maladies auto-immunes.
Presse Med. 2010; 39: 878-886.

113. Pétrilli V, Martinon F.

L'inflammasome, les maladies auto-inflammatoires et la goutte.
Rev Rhum. 2007;74:1240-1246.

114. Pistor OM, Fantino B, Piot-Fantino F et al.

Diagnostic et prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde en Rhône-Alpes : une enquête « vrai vie » en 2010.
Rev Rhum. 2013;80:130-135.

115. Pouchieu C, Méjean C, Andreeva VA.

How computer literacy and socioeconomic status affect attitude toward a Web-based cohort: results from the NutriNet-Santé study.
J Med Int Res. 2015;17:34.

116. Prioreschi A, Hodkinson B, Tikly M et al.

Changes in physical activity measured by accelerometry following initiation of DMARD therapy in rheumatoid.

Arthritis Rheum.2014;53:923-926.

117. Punzi L, Oliviero F.

Diagnostic pratique des arthropathies microcristallines.

Rev Rhum. 2007;74:138-146.

118. Rat AC, EL Adssi H.

Epidémiologie des maladies inflammatoires.

EMC. Maladies de l'appareil locomoteur. 2013;8 :1-14.

119. Régent A, Bussone G, Kaveri SV.

Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie.

Rev Med Int. 2009;30:1-8.

120. Revillard JP.

Mécanismes de l'auto-immunité et implications thérapeutiques.

Rev prat. 2001;51:1528-1533.

121. Richette P.

Goutte: mise en place et suivi du traitement hypo-uricémiant.

Rev Rhum. 2011;78:142-147.

122. Richez C, Blanco P, Rifkin I et al.

Implication des Toll-like récepteurs dans les maladies auto-immunes :exemple du lupus érythémateux systémique.

Rev Rhum. 2011;78:18-25.

123. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, et al.

Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German registry(GRAID).

Jone Rheumatol. 2012;39:2153-2156.

124. Şahin A, Karakuş S, Durmaz Y et al.

Evaluation of Ovarian Reserve with Anti-Müllerian Hormone in FamilialMediterranean Fever.

Jone Rheumatol Int. 2015;2015:380354.

125. Samson M, Lakomy D, Audia S.

Les lymphocytes TH17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine

Rev Med Int. 2011;32:292-301.

126. Saraux A Tobon G, Jousse-Joulin S et al.

Les critères de classification et/ou de prédiction de la polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum Mono. 2010;77:12-16.

127. Saraux A, Nowak E, Devauchelle-Pensec V.

Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab.

Ann Int Med. 2014;161:377-378.

128. Semerano LR, Koné-Paut I.

Focus sur les inhibiteurs de l'interleukine1.

Rev Rhum Mono. 2012;79:46-51.

129. Seror R.

Evaluation thérapeutique dans le lupus érythémateux systémique.
Paris:2012;209-221.

130. Sibilia J.

Rituximab une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes.
Rev Med Int. 2005;26:485-500.

131. Sibilia J.

Comment définir et classer les maladies inflammatoires?
Rev Rhum. 2007;74:714-725.

132. Soumaia B.

Evaluation de la tolérance du MTX portant sur 50 patients.
Thèse de médecine - Dakar 1999.

133. Susan A. Krum, JC, Miranda-Carboni G et al.

Novel functions for nFkB: inhibition of bone formation.
Rev. Rheumatol. 2010;6:607-611.

134. Tayel MY, Soliman E, El Baz WF et al.

Registry of the clinical characteristics of spondyloarthritis in a cohort of
Egyptian population.
Rheumatol Int. 2012;32:2837-2842.

135. Thervet E, Zuber J, Sberro R et al.

Traitements immunosuppresseurs: mécanismes d'action et utilisation clinique.
Néphr et Thérapeutique. 2011;7:566-581.

136. Toussiro E, Pertuiset E.

Agents anti-TNF α et sarcoïdose.

Rev Med Int. 2010;31:828-837.

137. Valleala H, Korpela M, Möttönen T et al.

Rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumour necrosis factor drugs: real-life experience in Finnish patients Scand.

Jone Rheumatol. 2009;38:323-327.

138. Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C et al.

Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts.

Ann Rheum Dis. 2015;74:806-812.

139. Varin MM, Le Pottier L Youinou P et al.

B-cell tolerance breakdown in Sjögren's syndrome: focus on BAFF.

Rev Autoimmun. 2010;9:604-608.

140. Viallard JF, Lacombe F, Belloc J.

Mécanismes moléculaires contrôlant le cycle cellulaire: aspects fondamentaux et implications en cancérologie.

Canc Rad. 2001;5:109-29.

141. Vincent FB, Morand EF, Schneider P et al.

The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis.

Rev Rheumatol. 2014;10:365-373.

142. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Exarchou SA et al.

Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients : a 3-year long-term study.

Semin Arthritis Rheum. 2008;37:293-298.

143. Wadhwa S, Mumper RJ.

D-penicillamine and other low molecular weight thiols: Review of anticancer effects and related mechanisms.

Cancer Letters. 2013;337:8-21.

144. Wendling D.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont-ils un traitement de fond des spondyloarthrites.

Rev Rhum. 2013;80:541-543.

145. Wendling D, Godfrin-Valnet M.

Rémission et poussée dans la spondyloarthrite.

Rev Rhum Mono. 2014;81:249-252.

146. Wendling D. Médicament à action anti-inflammatoire lente. in : traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007. p. 36-37.

147. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in : traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007. P. 38-39.

148. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in : traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion; 2007. P. 39-40.

149. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in : traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007. P. 35-36.

150. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in : traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007. P. 30.

151. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in : traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion. 2007.p. 31- 33.

152. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in:traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007. P. 26.

153. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in:traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007. P. 27-28.

154. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in:traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007.p. 35.

155. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in:traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007. P. 40.

156. Wendling D.

Médicament à action anti-inflammatoire lente. in:traité de thérapeutique rhumatologique.

Paris:Flammarion;2007. P. 39.

157. Wendling D.

Stratégie de prise en charge de la spondyloarthrite

Rev Rhum Mono. 2014 in press

ANNEXES

Les critères ACR 1987 de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde et les modifications proposées par Liao et al.

a- Les critères ACR 1987

1. Raideur articulaire matinale supérieure à 1 heure
2. Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires
3. Arthrite des articulations de la main
4. Arthrites symétriques

Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis plus de 6 semaines pour être considérés comme présent

5. Nodules rhumatoïdes
6. Facteur rhumatoïde sérique
7. Modifications radiologiques typiques (érosions et/ou déminéralisation en bande) aux mains

b- Les critères modifiés par Liao sont au nombre de trois

Critères ACR + anti-CCP (ACPA)

Critères ACR sans les nodules + anti-CCP (ACPA)

Critères ACR sans les nodules ni les érosions + anti-CCP (ACPA)

Critères ARA retenus en 1982 et modifiés en 1997 pour la classification de la maladie lupique

Eruption malaire en ailes de papillon

Eruption de lupus discoïde

Photosensibilité

Ulcérations buccales ou nasopharyngées

Polyarthrite non érosive

Pleurésie ou péricardite

Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/24 heures (ou +++) ou cylindres urinaires

Atteinte neurologiques : convulsions ou psychose

Atteinte hématologique :

Aanémie hémolytique ou hyperréticulocytose ou

Leucopénie <4000/mm³ ou

Lymphopénie <1500/mm³ ou

Thrombopénie < 100000/mm³

Désordre immunologique : présence

D'anticorps anti-ADN natif ou

D'anti-Sm ou

D'anticorps antiphospholipides par l'un des tests suivants

- Taux anormal d'IgG ou d'IgM anticardiolipine
- Présence d'un anticoagulant circulant de type lupique avec une méthode standard
- Fausse sérologie syphilitique depuis plus de 6mois, confirmée par un test de Nelson ou une immunofluorescence absobvée

Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

Quatre critères « lupus érythémateux systémique » simultanés ou successifs sans limitation de temps sont nécessaires et suffisants pour classer un patient.

Critères ACR de 1987 de la goutte.

A. des cristaux d'urate de sodium sont présents dans le liquide articulaire

B. ou des cristaux d'urate de sodium sont présents dans un tophus

C. ou au moins six des 11 critères restants

1. plus d'un accès d'arthrite aiguë

2. développement maximal d'inflammation articulaire en 24 h

3. accès de monoarthrite

4. rougeur péri-articulaire

5. douleur ou gonflement de la 1^{re} articulation métatarsophalangienne

6. accès inflammatoire unilatéral de la 1^{re} articulation
métatarsophalangienne

7. accès inflammatoire unilatéral du tarse

8. hyperuricémie

9. gonflement articulaire asymétrique d'une articulation sur une
radiographie

10. image kystique sous-corticale sans érosion sur une radiographie
standard

11. liquide articulaire stérile lors d'un accès

Un sujet est goutteux si A ou B ou C est présent :

Classification d'Edmonton des AJI

Critères d'exclusions

- a- Psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent de premier degré
 - b- Arthrite chez un garc, on HLAB 27 débutant après l'âge de 6 ans
 - c- Spondylarthrite ankylosante, arthrite et enthésite, sacroiliite avec entéropathie inflammatoire, ou uvéite antérieure aiguë ou antécédent de l'une de ces affections chez un parent de 1er degré
 - d- Présence de facteur rhumatoïde IgM à deux reprises à 3 mois d'intervalle
 - e- Présence d'une arthrite systémique chez le patient
- Arthrite systémique

Arthrite systémique

Définition :

Arthrite touchant une ou plusieurs articulations, précédée ou accompagnée d'une fièvre quotidienne de durée > 2 semaines et de un ou plusieurs des symptômes suivants : éruption fugace, adénopathies, hépato-splénomégalie, épanchements séreux.

Exclusions : a, b, c, d

Oligoarthrite

Définition :

Arthrite affectant 1 à 4 articulations durant les 6 premiers mois de la maladie.

Deux sous-groupes sont identifiés : oligoarthrite persistante et oligoarthrite extensive à 5 articulations et plus après 6 mois

Exclusions : a, b, c, d, e

Polyarthrite facteur rhumatoïde négative

Définition :

Arthrite touchant 5 articulations ou plus dès le début. Absence de facteurs rhumatoïdes

Exclusions : a, b, c, d, e

Polyarthrite avec facteurs rhumatoïdes

Définition :

Arthrite touchant 5 articulations ou plus dès le début. Présence de facteurs rhumatoïdes à 2 tests effectués durant les 6 premiers mois

Exclusions : a, b, c, e

Arthrite en rapport avec une enthèse (ERA)

(correspond en fait à la dénomination française de spondylarthropathie)

Définition :

Arthrite et enthésite ou Arthrite et au moins 2 des critères suivants : douleurs sacro-iliaques et/ou rachialgie inflammatoire, uvéite antérieure aiguë, présence de l'Ag HLA B27, antécédents familiaux de : uvéite, spondylarthropathie, sacroiliite avec entéropathie inflammatoire chez un parent du 1er degré

Exclusions : a, d, e

Arthrite psoriasique

Définition :

Arthrite et psoriasis ou arthrite et 2 des critères suivants : dactylite, piqueté unguéal ou onicholyse, antécédent familial de psoriasis chez un parent du 1er degré

Exclusions : b, c, d, e

Arthrite ne répondant à aucune des catégories

Arthrite ne répondant à aucune des catégories ci-dessus ou entrant dans 2 catégories ou plus.

Critères internationaux du diagnostic de Gougerot Sjögren

1. Signes oculaires subjectifs

Une réponse positive à au moins une des questions.

Avez-vous une sensation d'œil sec de façon gênante, persistante et quotidienne depuis trois mois ?

Avez-vous fréquemment la sensation d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?

Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?

2. Signes buccaux subjectifs.

Une réponse positive à au moins une des questions.

Avez-vous quotidiennement et depuis plus de trois mois la sensation d'avoir la bouche sèche ?

Avez-vous eu de façon récidivante ou permanente un gonflement des parotides à l'âge adulte ?

Buvez-vous souvent pour aider à avaler les aliments ?

3. Signes oculaires objectifs.

L'un des tests au moins doit être positif.

Test de Shirmer ≤ 5 mm en 5 minutes.

Test au rose Bengale ≥ 4 selon le score de Van Bijsterveld.

4. Signes histologiques

Focus score ≥ 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire

(focus score = nombre de foyers par surface glandulaire examinée de 4 mm²).

On définit un foyer comme une accumulation focale de plus de 50 cellules mononucléées.

5. Signes d'atteinte salivaire objectifs.

Positivité de l'un des trois tests suivants.

Scintigraphie salivaire

Sialographie parotidienne.

Plux salivaire non stimulé ($< 1,5$ ml en 15 min).

6. Autoanticorps

Présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi :

Anticorps anti-SSA (Ro)

Anti-SSB (La).

- Le syndrome de Gougerot Sjögren primaire peut se définir par la présence de quatre des six critères à condition d'avoir soit le critère 4 (histologie) soit le critère 6 (sérologie) présent et de ne pas avoir de maladie inflammatoire chronique associée.

Si un patient répond à trois critères objectifs sur quatre (items 3, 4, 5, 6) sans signe subjectif, on garde le diagnostic de SGS primitif « probable

- Le syndrome de Gougerot Sjögren secondaire peut se définir par

La présence chez un patient présentant une maladie pouvant être à l'origine d'un SGS secondaire, le diagnostic sera retenu s'il existe un critère subjectif (critère 1 ou 2) et deux critères parmi les critères 3, 4 et 5.

Critères de Bohan et Peter de diagnostic de la polymyosite

Déficit musculaire bilatéral et symétrique des ceintures scapulaire et pelvienne

Élévation du taux sérique des enzymes musculaires (CPK++ ; transaminases, LDH, ou aldolases)

3 Triade à l'électromyogramme : potentiels moteurs courts et polyphasiques, fibrillations et décharges répétées à haute fréquence, ondes positives pointues

4 Biopsie musculaire d'un muscle proximal caractéristique avec nécrose des fibres musculaires, foyers de régénération et infiltrats inflammatoires mononucléés

5 Rash cutanés typiques (érythème liliacé des paupières, érythème en bande du dos des mains et des doigts, du pourtour unguéal, papules de Gottron)

Le diagnostic de PM est affirmé avec certitude par la présence des trois critères (hors critère dermatologique), incluant nécessairement la présence du critère histologique.

Le diagnostic de dermatomyosite, nécessite outre les trois critères précédents, la présence des manifestations cutanées.

Le diagnostic est définitif, s'il existe au moins quatre critères sur cinq et probable si trois critères sur cinq.

Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'American Rheumatism Association

Critère majeur

Sclérodermie cutanée proximale remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarsophalangiennes

Critères mineurs

Sclérodactylie (épaississement cutané limité aux doigts et aux orteils)

Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale

Fibrose pulmonaire des bases

Le diagnostic de la sclérodermie peut être porté si le patient a un critère majeur ou deux critères mineurs.

Spondyloarthrites

Le diagnostic a été établi en accord avec les critères d'Amor de 1990 et de New York de 1984.

Lombalgies, dorsalgies nocturnes ou raideur matinale

Oligoarthritis asymétrique

Douleurs fessières unilatérales ou bilatérales à bascule

Dactylite (doigt ou orteil en saucisse)

Talalgie ou autre enthésopathie périphérique

Iritis

Urétrite non gonococcique ou cervicite < 1 mois avant le début d'une arthrite,

Diarrhée < 1 mois avant le début d'une arthrite

Psoriasis et/ou balanite et/ou maladie inflammatoire intestinale

Sacro-iliite

HLA-B27

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs Pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque ! »

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et *Permis d'imprimer*

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Et par délégation

Le doyen

Traitements de fond des rhumatismes inflammatoires: indications, efficacité et tolérance à propos de 400 patients.

RESUME

Introduction

Les traitements de fond sont des moyens médicaux encore appelés médicaments de seconde ligne ou médicaments anti-rhumatismaux à action lente. Leur objectif est de stabiliser ou de mettre en rémission la maladie.

L'objectif de notre étude était de déterminer les indications, l'efficacité et la tolérance des traitements de fond des maladies inflammatoires dans le service de rhumatologie du CHU Aristide Le Dantec de Dakar.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans le service de rhumatologie du CHU Aristide Le Dantec sur une période de 9 mois allant de Février à Octobre 2012 où nous avons colligé les observations des patients présentant une pathologie inflammatoire. Le diagnostic de l'affection inflammatoire a été établi sur des arguments épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques, en accord avec les critères de classification internationaux usuels. Pour chaque observation, ont été analysées les données épidémiologiques, les données diagnostiques, les données thérapeutiques et les données évolutives. Quatre évaluations trimestrielles ont été réalisées pour chaque patient entre l'inclusion et la fin de l'étude.

L'efficacité, appréciée sur le nombre d'articulations douloureuses, gonflées, les échelles d'évaluation, le syndrome inflammatoire et les critères composites. La tolérance des traitements de fond instaurés, appréciée par la survenue de complications iatrogènes.

Résultats

Ainsi, 400 observations ont été colligées dont 318 de sexe féminin soit 79,5%, et 82 patients de sexe masculin soit 20,5%. L'âge moyen à l'inclusion est de 47,14 avec des extrêmes compris entre 7 et 86 ans. Les indications du traitement de fond étaient des connectivites chez 229 dont 108 SGSP, 98 PR isolée, 15 LES, 3 PM, 3 Basedow plus PR, 2 sclérodermie. Les rhumatismes auto-inflammatoires étaient au nombre de 163 dont 149 SPA, 7 cas de goutte, 3 cas de rhumatisme psoriasique, arthrite réactionnelle chez 3 patients, rhumatisme des entérocolopathies chez 1 patient, AJI chez 7 patients et maladie de Behçet chez 1 patient. Les traitements de fond composés de l'association de MTX, d'hydroxychloroquine et de prednisone ou d'hydroxychloroquine et de prednisone. Le rituximab avait été donné chez 2 patients dont le traitement de fond classique n'était plus efficace. Pour les spondylarthrites, les traitements de fond étaient constitués selon les patients de méthotrexate et de salazopyrine. Les patients atteints de goutte avaient bénéficié d'un traitement à base d'allopurinol. La dose cumulative moyenne de MTX était de 3,903g, corticoïde 11,416g, l'hydroxychloroquine 457,836g, la salazopyrine 1,198kg, l'allopurinol 67,2g, le rituximab 4000g. Une efficacité globale a été notée chez tous les patients. Au plan de la tolérance, aucun décès corrélé aux traitements de fond n'était constaté.

Cependant on retrouvait une pneumopathie à germe banal chez 15 patients, une tuberculose pulmonaire chez 3 patients, une lèpre lépromateuse chez une patiente, une fibrose pulmonaire chez 2 patients, une HTA secondaire chez 7 patients, un diabète secondaire chez 3 patients, une rétinopathie chez 2 patients.

Conclusion :

Les traitements de fond sont des moyens médicaux permettant de stabiliser ou de mettre en rémission la maladie. Rarement étudiés en Afrique, ils permettent d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital. Cependant, ils comportent des complications d'où l'intérêt d'un suivi régulier. Les traitements de fond innovants ont aujourd'hui révolutionné la prise en charge de ces maladies.

Mots clés : traitements de fond, rhumatismes inflammatoires, indications, efficacité, tolérance