

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 octobre 2025  
Par M. TONG JérémY**

---

**« Lien entre Polyarthrite rhumatoïde et Ostéoporose :  
une revue systémique de la littérature »**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Docteur HERMANN Emmanuel  
Maître de conférences des Universités, Immunologie, Université de Lille

**Assesseur(s) :** Madame le Docteur DEMARET Julie  
Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Immunologie, Université  
de Lille, CHU de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur KONG Christopher, Docteur en pharmacie,  
Pharmacien titulaire de la pharmacie du Métro Michel Bizot, Paris

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 2/108                                 |

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GREEE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 3/108                                 |

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom          | Prénom    | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie                                              | 82          |
| M.   | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie                                            | 82          |
| Mme  | GOFFARD      | Anne      | Bactériologie - Virologie                              | 82          |
| M.   | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | ODOU         | Pascal    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | POULAIN      | Stéphanie | Hématologie                                            | 82          |
| M.   | SIMON        | Nicolas   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | STAELS       | Bart      | Biologie cellulaire                                    | 82          |

#### Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom         | Prénom       | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-------------|--------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | ALIOUAT     | El Moukhtar  | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | ALIOUAT     | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | AZAROUAL    | Nathalie     | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BERLARBI    | Karim        | Physiologie                                            | 86          |
| M.   | BERTIN      | Benjamin     | Immunologie                                            | 87          |
| M.   | BLANCHEMAIN | Nicolas      | Pharmacotechnie industrielle                           | 85          |
| M.   | CARNOY      | Christophe   | Immunologie                                            | 87          |
| M.   | CAZIN       | Jean-Louis   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | CUNY        | Damien       | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 4/108                                 |

|     |               |                 |                                                       |    |
|-----|---------------|-----------------|-------------------------------------------------------|----|
| Mme | DELBAERE      | Stéphanie       | Biophysique - RMN                                     | 85 |
| Mme | DEPREZ        | Rebecca         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | DEPREZ        | Benoît          | Chimie bio inorganique                                | 85 |
| Mme | DUMONT        | Julie           | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| M.  | ELATI         | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 27 |
| M.  | FOLIGNÉ       | Benoît          | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | FOULON        | Catherine       | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | GARÇON        | Guillaume       | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | GOOSSENS      | Jean-François   | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | HENNEBELLE    | Thierry         | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LIPKA         | Emmanuelle      | Chimie analytique                                     | 85 |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie physique                                       | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol | 86 |
| M.  | MOREAU        | Pierre-Arthur   | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie                                             | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | RIVIÈRE       | Céline          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                             | 87 |

|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |                                                    | Page 5/108                                 |

|     |             |          |                                  |    |
|-----|-------------|----------|----------------------------------|----|
| Mme | SAHPAZ      | Sevser   | Pharmacognosie                   | 86 |
| M.  | SERGHARAERT | Éric     | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M.  | SIEPMANN    | Juergen  | Pharmacotechnie industrielle     | 85 |
| Mme | SIEPMANN    | Florence | Pharmacotechnie industrielle     | 85 |
| M.  | WILLAND     | Nicolas  | Chimie organique                 | 86 |

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom      | Prénom          | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|-----------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | CUVELIER | Élodie          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| Mme  | DANEL    | Cécile          | Chimie analytique                                      | 85          |
| Mme  | DEMARET  | Julie           | Immunologie                                            | 82          |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| Mme  | GENAY    | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| Mme  | GILLIOT  | Sixtine         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume       | Biochimie                                              | 82          |
| Mme  | HENRY    | Héloïse         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | MASSE    | Morgane         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| Mme  | ODOU     | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                              | 82          |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 6/108                                 |

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom             | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien  | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo   | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme     | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BEDART          | Corentin   | ICPAL                                                  | 86          |
| M.   | BOCHU           | Christophe | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BORDAGE         | Simon      | Pharmacognosie                                         | 86          |
| M.   | BOSC            | Damien     | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| Mme  | BOU KARROUM     | Nour       | Chimie bioinorganique                                  |             |
| M.   | BRIAND          | Olivier    | Biochimie                                              | 87          |
| Mme  | CARON-HOUDE     | Sandrine   | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| Mme  | CARRIÉ          | Hélène     | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| Mme  | CHABÉ           | Magali     | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | CHARTON         | Julie      | Chimie organique                                       | 86          |
| M.   | CHEVALIER       | Dany       | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| Mme  | DEMANCHE        | Christine  | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | DEMARQUILLY     | Catherine  | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | DHIFLI          | Wajdi      | Biomathématiques                                       | 27          |
| M.   | EL BAKALI       | Jamal      | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| M.   | FARCE           | Amaury     | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86          |
| M.   | FLIPO           | Marion     | Chimie organique                                       | 86          |
| M.   | FRULEUX         | Alexandre  | Sciences végétales et fongiques                        |             |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 7/108                                 |

|     |                       |                 |                                                           |    |
|-----|-----------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|----|
| M.  | FURMAN                | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX           | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | HELLEBOID             | Audrey          | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | HERMANN               | Emmanuel        | Immunologie                                               | 87 |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA       | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique                                         | 85 |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | LIBERELLE             | Maxime          | Biophysique - RMN                                         |    |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | MARTIN MENA           | Anthony         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et<br>hospitalière      |    |
| M.  | MENETREY              | Quentin         | Bactériologie - Virologie                                 | 87 |
| M.  | MORGENROTH            | Thomas          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | MUSCHERT              | Susanne         | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC           | Lydia           | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 8/108                                 |

|     |            |           |                                             |    |
|-----|------------|-----------|---------------------------------------------|----|
| Mme | PINÇON     | Claire    | Biomathématiques                            | 85 |
| M.  | PIVA       | Frank     | Biochimie                                   | 85 |
| Mme | PLATEL     | Anne      | Toxicologie et Santé publique               | 86 |
| M.  | POURCET    | Benoît    | Biochimie                                   | 87 |
| M.  | RAVAUX     | Pierre    | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ      | Séverine  | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| Mme | ROGEL      | Anne      | Immunologie                                 |    |
| M.  | ROSA       | Mickaël   | Hématologie                                 | 87 |
| M.  | ROUMY      | Vincent   | Pharmacognosie                              | 86 |
| Mme | SEBTI      | Yasmine   | Biochimie                                   | 87 |
| Mme | SINGER     | Elisabeth | Bactériologie - Virologie                   | 87 |
| Mme | STANDAERT  | Annie     | Parasitologie - Biologie animale            | 87 |
| M.  | TAGZIRT    | Madjid    | Hématologie                                 | 87 |
| M.  | VILLEMAGNE | Baptiste  | Chimie organique                            | 86 |
| M.  | WELTI      | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques             | 87 |
| M.  | YOUS       | Saïd      | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| M.  | ZITOUNI    | Djamel    | Biomathématiques                            | 85 |

#### Professeurs certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais                |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais                |
| Mme  | KUBIK    | Laurence  | Anglais                |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais                |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 9/108                                 |

### Professeurs Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | BAILLY   | Christian  | ICPAL                            | 86          |
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique             | 86          |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie pharmaceutique | 86          |

### Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom       | Prénom      | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|-------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M    | AYED      | Elya        | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | COUSEIN   | Etienne     | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |             |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata  | Biomathématiques                                       | 85          |
| Mme  | DANICOURT | Frédérique  | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | DUPIRE    | Fanny       | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | DUFOSSEZ  | François    | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | FRIMAT    | Bruno       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85          |
| Mme  | GEILER    | Isabelle    | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | GILLOT    | François    | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M.   | MITOUMBA  | Fabrice     | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86          |
| M.   | PELLETIER | Franck      | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M    | POTHIER   | Jean-Claude | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | ROGNON    | Carole      | Pharmacie officinale                                   |             |

|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |                                                    | Page 10/108                                |

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom       | Prénom   | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | BOUDRY    | Augustin | Biomathématiques                                       |             |
| Mme  | DERAMOUDT | Laure    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | GISH      | Alexandr | Toxicologie et Santé publique                          |             |
| Mme  | NEGRIER   | Laura    | Chimie analytique                                      |             |

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

|     | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement        | Section CNU |
|-----|----------|------------|-------------------------------|-------------|
| M.  | DESVAGES | Maximilien | Hématologie                   |             |
| Mme | LENSKI   | Marie      | Toxicologie et Santé publique |             |

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom      | Prénom  | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|---------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | BERNARD  | Lucie   | Physiologie                                            |             |
| Mme  | BARBIER  | Emeline | Toxicologie                                            |             |
| Mme  | COMPAGNE | Nina    | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | COULON   | Audrey  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | DUFOSSEZ | Robin   | Chimie physique                                        |             |
| Mme  | FERRY    | Lise    | Biochimie                                              |             |
| M    | HASYEOUI | Mohamed | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | HENRY    | Doriane | Biochimie                                              |             |
| Mme  | KOUAGOU  | Yolène  | Sciences végétales et fongiques                        |             |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GERE                                         | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 11/108                                |

|     |                 |         |                                                   |  |
|-----|-----------------|---------|---------------------------------------------------|--|
| M   | LAURENT         | Arthur  | Chimie-Physique                                   |  |
| M.  | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |  |
| Mme | RAAB            | Sadia   | Physiologie                                       |  |

#### Enseignant contractuel

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | DELOBEAU | Iris      | Pharmacie officinale   |
| M    | RIVART   | Simon     | Pharmacie officinale   |
| Mme  | SERGEANT | Sophie    | Pharmacie officinale   |
| M.   | ZANETTI  | Sébastien | Biomathématiques       |

#### LRU / MAST

| Civ. | Nom            | Prénom        | Service d'enseignement                                 |
|------|----------------|---------------|--------------------------------------------------------|
| Mme  | FRAPPE         | Jade          | Pharmacie officinale                                   |
| M    | LATRON-FREMEAU | Pierre-Manuel | Pharmacie officinale                                   |
| M.   | MASCAUT        | Daniel        | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |

## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements**

### **A Monsieur Emmanuel HERMANN,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse et je vous prie de bien vouloir recevoir en cette occasion l'expression de ma reconnaissance.

### **A Madame Julie DEMARET,**

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer au cours de la réalisation de cette thèse, du temps que vous m'avez accordé ainsi que pour vos conseils avisés.

### **A Monsieur Christopher KONG,**

Merci d'avoir accepté d'intégrer le jury de ma thèse, d'avoir pris le temps pour vous être déplacé et de m'avoir accueilli dans votre équipe.

### **A mes parents,**

Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel, pour les belles valeurs de la vie que vous m'avez transmises. Je vous en suis éternellement reconnaissant et vous êtes pour moi une vraie source d'inspiration.

### **A ma sœur Emilie,**

Merci pour ton soutien et toute l'attention que tu me portes, pour notre complicité. Je te remercie particulièrement pour ta présence et ta disponibilité dans les moments où j'en ai le plus besoin. Merci d'être la meilleure grande sœur qui soit possible d'avoir.

### **A mon acolyte de pharma Grégoire et à Marianne,**

Merci de toujours me faire autant rire et pour ces sessions de kitesurf / snowboard. Je vous serai toujours reconnaissant pour votre bienveillance tant quand il s'agit de m'héberger pour un week-end sur Lille ou pour votre soutien lors de ma reconversion professionnelle.

### **A mon autre acolyte de pharma Emma,**

Merci pour toutes ces soirées, ces moments de complicité partagés tout au long de nos études, j'espère qu'on arrivera à s'organiser des vacances à l'autre bout du monde prochainement.

**A Yémi,**

Merci de toujours faire partie de ma vie après toutes ces années, pour nos appels trimestriels de 3h et pour nos retrouvailles annuelles que j'attends toujours avec impatience.

**A mon ancienne coloc Camille,**

Merci pour tous ces moments de fou rire, ces moments de partage, de m'avoir réconcilié avec les chats.

**A mes amis de pharma,**

Merci pour tous ces souvenirs que je chérirais jusqu'à la fin de mes jours.

**A mes amis de Paris,**

Merci pour tous ces moments privilégiés que nous passons, les activités insolites que nous avons essayé et de toujours être partant pour découvrir de nouvelles adresses culinaires.

**A toute l'équipe de la pharmacie Daguerre,**

Merci de m'avoir accueilli après ma reconversion professionnelle, de m'avoir guidé et pour tous les bons moments partagés.

**A toute l'équipe de la pharmacie du Métro Michel Bizot,**

Merci pour votre gentillesse, votre accueil et votre bonne humeur quotidienne. Vous êtes réellement une équipe en or.

# Table des matières

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Remerciements .....</b>                                    | <b>13</b> |
| <b>Liste des abréviations .....</b>                           | <b>18</b> |
| <b>Liste des figures.....</b>                                 | <b>20</b> |
| <b>Liste des tableaux.....</b>                                | <b>22</b> |
| <b>Introduction .....</b>                                     | <b>23</b> |
| <b>Partie 1 : La polyarthrite rhumatoïde.....</b>             | <b>24</b> |
| <b>1. Définitions.....</b>                                    | <b>24</b> |
| <b>2. Épidémiologie.....</b>                                  | <b>26</b> |
| 2.1. Prévalence .....                                         | 27        |
| 2.2. Incidence .....                                          | 28        |
| <b>3. Étiologie .....</b>                                     | <b>28</b> |
| 3.1. Facteurs génétiques.....                                 | 28        |
| 3.1.1. Héritéité.....                                         | 28        |
| 3.1.2. Gènes de prédisposition.....                           | 29        |
| 3.1.2.1. Système HLA.....                                     | 29        |
| 3.1.2.2. Gène Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) .....     | 30        |
| 3.1.2.3. Autres gènes.....                                    | 31        |
| 3.2. Facteurs hormonaux.....                                  | 31        |
| 3.3. Facteurs environnementaux.....                           | 33        |
| 3.3.1. Tabac .....                                            | 33        |
| 3.3.2. Pollution.....                                         | 34        |
| 3.3.3. Microbiote.....                                        | 34        |
| <b>4. Physiopathologie .....</b>                              | <b>35</b> |
| 4.1. Phase d'initiation .....                                 | 35        |
| 4.2. Phase d'inflammation .....                               | 36        |
| 4.3. Phase de destruction.....                                | 38        |
| <b>5. Clinique .....</b>                                      | <b>39</b> |
| 5.1. Polyarthrite en phase débutante.....                     | 39        |
| 5.2. Polyarthrite en phase d'état.....                        | 40        |
| 5.2.1. Manifestations ostéoarticulaires .....                 | 40        |
| 5.2.2. Manifestations extra-articulaires.....                 | 44        |
| <b>6. Diagnostic.....</b>                                     | <b>46</b> |
| 6.1. Clinique .....                                           | 47        |
| 6.2. Critères de diagnostic.....                              | 47        |
| 6.3. Marqueurs biologiques .....                              | 48        |
| 6.3.1. Syndrome inflammatoire.....                            | 48        |
| 6.3.2. Facteur Rhumatoïde (FR).....                           | 48        |
| 6.3.3. Auto-anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA)..... | 49        |
| 6.3.4. Analyse du liquide synovial.....                       | 49        |
| 6.4. Signes d'imagerie .....                                  | 49        |
| 6.4.1. Radiographie .....                                     | 49        |
| 6.4.2. Échographie .....                                      | 50        |
| 6.5. Diagnostic différentiel .....                            | 51        |

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7. Évaluation de l'activité de la maladie .....</b>                   | <b>51</b> |
| <b>8. Prise en charge thérapeutique .....</b>                            | <b>53</b> |
| 8.1. Objectifs .....                                                     | 53        |
| 8.2. Traitements symptomatiques .....                                    | 53        |
| 8.2.1. Antalgiques.....                                                  | 54        |
| 8.2.2. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens .....                         | 55        |
| 8.2.3. Corticothérapie .....                                             | 56        |
| 8.3. Traitements de fond.....                                            | 57        |
| 8.3.1. csDMARDs.....                                                     | 57        |
| 8.3.1.1. Méthotrexate.....                                               | 57        |
| 8.3.1.2. Sulfasalazine.....                                              | 58        |
| 8.3.1.3. Léflunomide .....                                               | 59        |
| 8.3.1.4. Hydroxychloroquine .....                                        | 60        |
| 8.3.2. Traitement de fond biologique : bDMARDs .....                     | 61        |
| 8.3.3. Traitement de fond synthétique ciblé : tsDMARDs .....             | 62        |
| <b>Partie 2 : L'ostéoporose .....</b>                                    | <b>65</b> |
| <b>1. Définition.....</b>                                                | <b>65</b> |
| 1.1. Ostéoporose primaire .....                                          | 65        |
| 1.2. Ostéoporose secondaire .....                                        | 65        |
| <b>2. Épidémiologie.....</b>                                             | <b>66</b> |
| <b>3. Le tissu osseux .....</b>                                          | <b>67</b> |
| 3.1. La matrice extracellulaire.....                                     | 68        |
| 3.1.1. Partie organique .....                                            | 68        |
| 3.1.2. Partie minérale .....                                             | 69        |
| 3.2. Les cellules osseuses.....                                          | 69        |
| 3.2.1. Ostéoblastes.....                                                 | 69        |
| 3.2.2. Cellules bordantes.....                                           | 70        |
| 3.2.3. Ostéocytes.....                                                   | 70        |
| 3.2.4. Ostéoclastes.....                                                 | 70        |
| <b>4. Le remodelage osseux.....</b>                                      | <b>70</b> |
| 4.1. Les étapes du remodelage osseux.....                                | 71        |
| 4.1.1. Phase d'activation .....                                          | 71        |
| 4.1.2. Phase de résorption .....                                         | 72        |
| 4.1.3. Phase de réversion.....                                           | 72        |
| 4.1.4. Phase de formation .....                                          | 72        |
| 4.1.5. Phase de minéralisation .....                                     | 72        |
| 4.1.6. Phase de quiescence .....                                         | 73        |
| 4.2. Régulation du remodelage osseux .....                               | 73        |
| 4.2.1. Système RANK/RANK-L.....                                          | 73        |
| 4.2.2. OPG .....                                                         | 73        |
| 4.2.3. Facteurs hormonaux.....                                           | 74        |
| 4.3. Homéostasie phosphocalcique.....                                    | 75        |
| <b>5. Diagnostic de l'ostéoporose .....</b>                              | <b>76</b> |
| 5.1. Facteurs de risque.....                                             | 77        |
| 5.2. Ostéodensitométrie .....                                            | 77        |
| 5.3. Le FRAX® .....                                                      | 80        |
| 5.4. Examens biologiques .....                                           | 81        |
| <b>Partie 3 : Lien entre polyarthrite rhumatoïde et ostéoporose.....</b> | <b>83</b> |

|                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. Prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteintes de PR .....</b> | <b>83</b>  |
| <b>2. Mécanismes physiopathologiques et facteurs de risque .....</b>          | <b>84</b>  |
| 2.1. Sédentarité .....                                                        | 84         |
| 2.2. Auto-anticorps et microenvironnement osseux.....                         | 85         |
| 2.3. Inflammation chronique .....                                             | 86         |
| 2.3.1. Activation de l'ostéoclastogenèse.....                                 | 86         |
| 2.3.2. Cytokines pro-inflammatoires .....                                     | 86         |
| 2.3.2.1. TNF- $\alpha$ et IL-1 .....                                          | 86         |
| 2.3.2.2. IL-6.....                                                            | 87         |
| 2.3.2.3. IL-17 et LcT Th17.....                                               | 87         |
| 2.4. Iatrogénie liée à la prise de glucocorticoïdes.....                      | 88         |
| 2.4.1. Effets sur les ostéoblastes.....                                       | 88         |
| 2.4.2. Effets sur les ostéoclastes.....                                       | 89         |
| 2.4.3. Effets sur les ostéocytes.....                                         | 89         |
| <b>3. Mesures préventives non pharmacologiques.....</b>                       | <b>89</b>  |
| 3.1. Dépistage systématique .....                                             | 89         |
| 3.2. Activité physique.....                                                   | 90         |
| 3.3. Sevrage tabagique .....                                                  | 91         |
| 3.4. Calcium et vitamine D.....                                               | 91         |
| <b>4. Stratégies de prise en charge thérapeutique.....</b>                    | <b>93</b>  |
| 4.1. Minimiser l'utilisation des GC .....                                     | 93         |
| 4.2. Contrôle optimal de la PR.....                                           | 93         |
| 4.3. Traitements anti-ostéoporotiques .....                                   | 95         |
| 4.3.1. Biphosphonates.....                                                    | 96         |
| 4.3.2. Tériparatide .....                                                     | 98         |
| <b>Conclusion.....</b>                                                        | <b>99</b>  |
| <b>Bibliographie .....</b>                                                    | <b>101</b> |

## Liste des abréviations

ACPA= Auto-anticorps anti-peptide citrullinés

ACR= American college of rheumatology

AINS= Anti-inflammatoire non-stéroïdien

AIS= Anti-inflammatoire stéroïdien

Anti-CCP= Anti-peptides cycliques citrullinés

APS= Antipaludéen de synthèse

bDMARDs= DMARDs ciblés biologiques

BMP2= Protéine morphogénique osseuse 2

csDMARDs= DMARDs conventionnels synthétiques

CI= Intervalle de confiance

CMH= Complexe majeur d'histocompatibilité

COX= Cyclo-oxygénase

CPA= Cellules présentatrices d'Antigènes

DDK-1= Dickkopf-1

DEXA = Dual-energy X-ray absorptiometry

DHODH= Dihydroorotate déshydrogénase

DMARDs= Disease-modifying antirheumatic drugs

DMO= Densité minérale osseuse

EFSA= European food safety agency

EULAR= Alliance Européenne des associations de rhumatologie

Fc= Fragment cristallisable

FGF23 = Fibroblast growth factor 23

FR= Facteur rhumatoïde

FRAX = Fracture risk assessment tool

FT4= Thyroxine libre

GC= Glucocorticoïdes

G6PD= Glucose-6-phosphate déshydrogénase

HbA1c= Hémoglobine glyquée

HLA= Human leucocyte antigen

IOF= International osteoporosis Foundation

IgG= Immunoglobuline G

IL= Interleukine

iPTH= intact parathyroid hormone

JAK= Janus kinase  
JAKi= Inhibiteur de janus kinase  
LcB= Lymphocyte B  
LcT= Lymphocyte T  
MEC= Matrice extracellulaire  
MTX= Méthotrexate  
NK= Natural killer  
OMS= Organisation mondiale de la santé  
OPG= Ostéoprotégérine  
OR= Odds Ratio  
PAD= Peptidyl-arginine désiminase  
PNN= Polynucléaire neutrophile  
PR= Polyarthrite rhumatoïde  
PTH= Parathormone  
PTPN22= Protein Tyrosine Phosphatase 22  
RANK-L (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand)  
RA= Rheumatoid Arthritis  
RE= Random effect  
RR= Risque relatif  
SE= Shared Epitope  
SFR= Société française de rhumatologie  
SI= Système immunitaire  
STAT= Signal transducer and activator of transcription  
TGF- $\beta$ = Facteur de croissance transformant  $\beta$   
TNF- $\alpha$ = Tumour necrosis factor alpha  
tsDMARDs= DMARDs ciblés synthétiques  
TSH= Hormone thyroïdienne  
UI= Unité internationale  
UMB= Unité multicellulaire de base  
VIH= Virus de l'immunodéficience humaine  
25OH= Calcifédiol

## Liste des figures

|                                                                                                                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Figure 1: Articulation saine.....</i>                                                                                                                                                                 | <i>24</i> |
| <i>Figure 2 : Destruction de l'articulation suite à une inflammation chronique articulaire<br/>.....</i>                                                                                                 | <i>25</i> |
| <i>Figure 3 : Atteintes extra-articulaires de la PR.....</i>                                                                                                                                             | <i>26</i> |
| <i>Figure 4 : Prévalence mondiale standardisée selon l'âge en 2020 .....</i>                                                                                                                             | <i>27</i> |
| <i>Figure 5 : Présentation antigénique par les molécules HLA aux récepteurs TCR des<br/>lymphocytes T CD4+ et CD8+.....</i>                                                                              | <i>30</i> |
| <i>Figure 6 : Graphique en forêt du risque de PR chez la femme pare et nullipare ;.....</i>                                                                                                              | <i>32</i> |
| <i>Figure 7 : Réaction de citrullination par la PAD.....</i>                                                                                                                                             | <i>36</i> |
| <i>Figure 8 : Initiation de la PR.....</i>                                                                                                                                                               | <i>36</i> |
| <i>Figure 9 : Réponse immunitaire de la PR.....</i>                                                                                                                                                      | <i>37</i> |
| <i>Figure 10 : Déviation ulnaire en coup de vent.....</i>                                                                                                                                                | <i>40</i> |
| <i>Figure 11 : Déformation en maillet .....</i>                                                                                                                                                          | <i>41</i> |
| <i>Figure 12 : Déformation en col de cygne.....</i>                                                                                                                                                      | <i>41</i> |
| <i>Figure 13 : Déformation en boutonnière.....</i>                                                                                                                                                       | <i>42</i> |
| <i>Figure 14 : Déformation du pouce en Z.....</i>                                                                                                                                                        | <i>42</i> |
| <i>Figure 15 : Nodules rhumatoïdes (pied).....</i>                                                                                                                                                       | <i>44</i> |
| <i>Figure 16 : Radiographie des mains : érosion du radius, de l'ulna et des os du carpe<br/>(main gauche) ; et dislocation de la deuxième articulation métacarpophalangienne<br/>(main droite) .....</i> | <i>50</i> |
| <i>Figure 17 : Échographie transversale du deuxième métacarpien : ténosynovite des<br/>tendons extenseurs de la main.....</i>                                                                            | <i>51</i> |
| <i>Figure 18 : Schéma des 28 articulations évaluées par le DAS28.....</i>                                                                                                                                | <i>52</i> |
| <i>Figure 19: Arbre décisionnel dans la prescription de JAKi en regard du risque<br/>cardiovasculaire .....</i>                                                                                          | <i>63</i> |
| <i>Figure 20 : Fractures ostéoporotiques les plus fréquentes en France.....</i>                                                                                                                          | <i>67</i> |
| <i>Figure 21 : Les 5 types d'os .....</i>                                                                                                                                                                | <i>68</i> |
| <i>Figure 22 : Cycle du remodelage osseux.....</i>                                                                                                                                                       | <i>71</i> |
| <i>Figure 23 : Système RANK/RANK-L/OPG .....</i>                                                                                                                                                         | <i>74</i> |
| <i>Figure 24 : Indications de l'ostéodensitométrie .....</i>                                                                                                                                             | <i>79</i> |
| <i>Figure 25 : Questionnaire FRAX.....</i>                                                                                                                                                               | <i>80</i> |
| <i>Figure 26 : Seuil d'intervention thérapeutique chez les femmes .....</i>                                                                                                                              | <i>81</i> |

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Figure 27: Réseau de signalisation entre la membrane synoviale et l'os dans la PR</i>          | 85 |
| <i>Figure 28: Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique de la PR</i>                  | 94 |
| <i>Figure 29: Arbre décisionnel de prise en charge de l'ostéoporose en cas de corticothérapie</i> | 95 |
| <i>Figure 30: Action des biphosphonates azotés sur la résorption osseuse</i>                      | 96 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Tableau 1: Etude du risque relatif (RR) de PR chez des travailleurs exposés à de la silice ou d'autres poussières inorganiques (38) ; RA= Rheumatoid Arthritis .....</i> | <i>34</i> |
| <i>Tableau 2 : Critères de classification ACR-EULAR .....</i>                                                                                                               | <i>47</i> |
| <i>Tableau 3 : Niveau d'activité de la PR en fonction du Score DAS28.....</i>                                                                                               | <i>52</i> |
| <i>Tableau 4 : Principaux antalgiques utilisés dans le cadre de la PR .....</i>                                                                                             | <i>54</i> |
| <i>Tableau 5: Les bDMARDs et leurs modalités d'administration.....</i>                                                                                                      | <i>62</i> |
| <i>Tableau 6: Caractéristiques des tsDMARDs .....</i>                                                                                                                       | <i>64</i> |
| <i>Tableau 7 : Classification diagnostique de l'ostéoporose .....</i>                                                                                                       | <i>78</i> |
| <i>Tableau 8 : Résumé des résultats de la méta-analyse.....</i>                                                                                                             | <i>83</i> |
| <i>Tableau 9: Résumé des effets des cytokines sur l'os.....</i>                                                                                                             | <i>87</i> |
| <i>Tableau 10 : Apports en calcium cibles en fonction de l'âge .....</i>                                                                                                    | <i>92</i> |
| <i>Tableau 11: Caractéristiques du Risédronate et du Zolédronate .....</i>                                                                                                  | <i>97</i> |

## Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune systémique, chronique et invalidante. Elle se caractérise par une inflammation persistante des articulations synoviales générant des symptômes tels que de la douleur, des raideurs et des gonflements, conduisant à la destruction progressive des articulations. L'inflammation chronique, la douleur et une perte de mobilité impactent profondément la qualité de vie des patients et constituent un enjeu majeur en santé publique.

Parallèlement, l'ostéoporose est une maladie métabolique osseuse définie par une diminution de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture, entraînant une fragilité osseuse accrue et un risque élevé de fractures. Sa prévalence augmente avec l'âge et touche particulièrement les femmes ménopausées, mais elle peut également être secondaire à des pathologies chroniques ou à certains traitements médicamenteux.

La coexistence fréquente de la PR et de l'ostéoporose représente un double fardeau pour les patients, majorant le risque de fractures ostéoporotiques, elles-mêmes responsables d'une morbidité et d'une mortalité accrues. Malgré la disponibilité d'outils diagnostiques et de stratégies thérapeutiques efficaces, la prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints de PR demeure encore élevée.

Cette situation pose la question d'une meilleure approche intégrée permettant à la fois de contrôler l'inflammation articulaire et de prévenir la perte osseuse.

Ainsi, l'étude du lien entre la PR et l'ostéoporose se révèle importante afin d'améliorer la détection et la prise en charge thérapeutique précoce de ces pathologies, essentielles pour limiter leur aggravation et la morbidité qu'elles impliquent.

Dans ce contexte, cette thèse se propose d'explorer les mécanismes physiopathologiques des deux pathologies, d'analyser les facteurs de risque cliniques les reliant, et de discuter des mesures préventives adaptées.

# Partie 1 : La polyarthrite rhumatoïde

## 1. Définitions

La polyarthrite rhumatoïde (PR) fait partie des maladies rhumatismales qui regroupent plus d'une centaine de maladies ayant des causes, des évolutions et des conséquences différentes.

Les rhumatismes désignent l'ensemble des affections osseuses, articulaires et périarticulaires qui vont impacter le tissu conjonctif et l'appareil locomoteur. Il est possible de distinguer 2 types de rhumatismes :

- Les rhumatismes non-inflammatoires telle que l'arthrose
- Les rhumatismes inflammatoires telle que la polyarthrite rhumatoïde (1)

En effet, la polyarthrite rhumatoïde est considérée comme une maladie inflammatoire chronique d'origine auto-immune évoluant par poussée et pouvant atteindre toutes les articulations avec une prédilection pour la main, le poignet et le genou. Au cours de cette pathologie, le système inflammatoire va être stimulé en continu au niveau de la membrane synoviale.

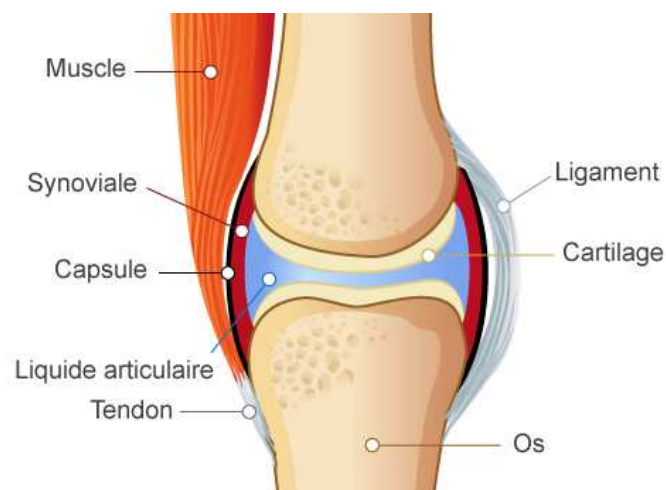
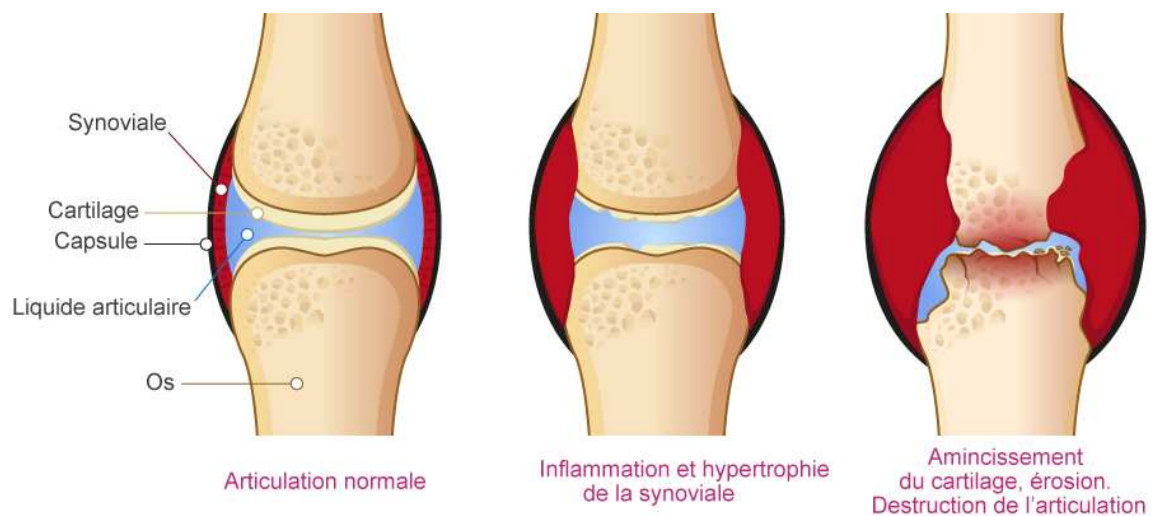


Figure 1: Articulation saine (2)

Une articulation correspond au point d'adhérence entre au moins deux os (Figure 1). Lorsqu'elle est saine, on y pourra retrouver sur les os une couche de cartilage qui aura pour rôle de favoriser les mouvements et d'amortir les chocs. La capsule articulaire va délimiter la zone de l'articulation, elle sera tapissée sur sa face interne par la membrane synoviale responsable de l'élimination des corps étrangers contenus au

sein de l'articulation mais surtout de la sécrétion du liquide synovial permettant la lubrification de l'articulation (2).



*Figure 2 : Destruction de l'articulation suite à une inflammation chronique articulaire*  
*(3)*

Dans le cas de la PR, il existe un dérèglement du système immunitaire (SI) qui va perdre sa capacité à distinguer les cellules du soi et du non-soi. Le SI se retourne alors contre les tissus sains de l'organisme provoquant une réaction inflammatoire au niveau de la membrane synoviale des articulations et une sécrétion importante de liquide synovial. L'articulation va alors gonfler, les tissus adjacents durcissent et une sensation douloureuse est ressentie (Figure 2).

Bien que ce phénomène soit commun aux rhumatismes inflammatoires d'une articulation, ce qui va caractériser la PR est le phénomène de multiplication cellulaire anormal au niveau de la membrane synoviale. On parle alors d'hypertrophie de la membrane synoviale ou de pannus rhumatoïde (4).

Si cette inflammation n'est pas prise en charge, le pannus va à la fois éroder les éléments de l'articulation (os et cartilage) mais également léser les éléments qui vont l'entourer (ligaments et tendons) pouvant amener à une destruction irréversible de l'articulation (Figure 2) (3).

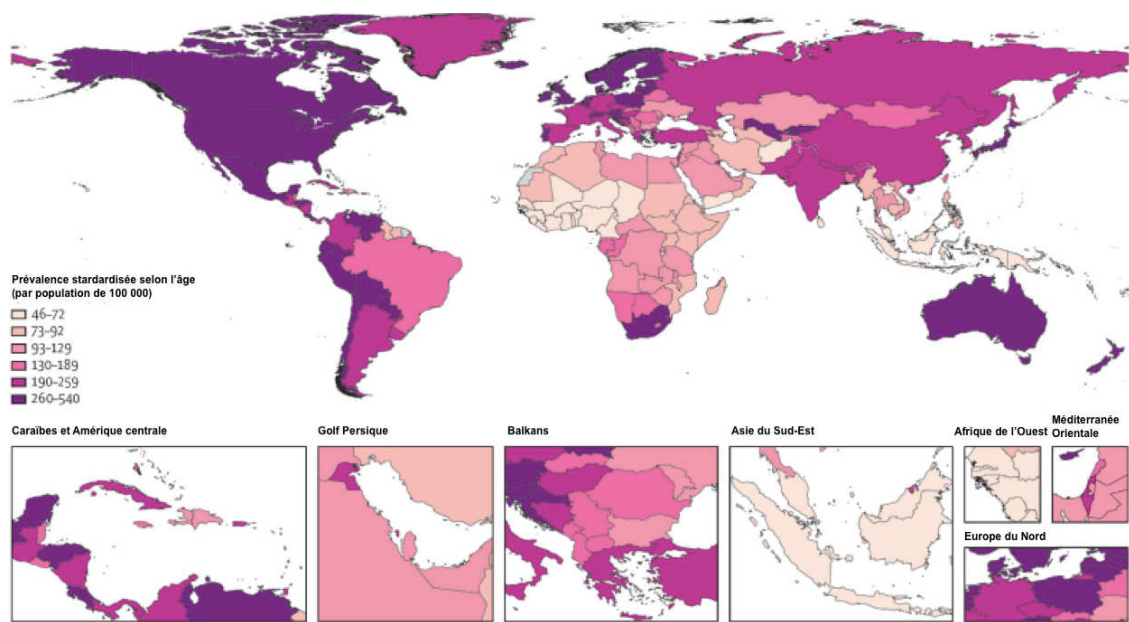
- Neurologique: mononévrite multiplex, polyneuropathie sensitive, neuropathie de compression (tunnel carpien), atteinte centrale
- Dermatologique: nodules rhumatoïdes, érythème, ulcères, gangrène/ nécrose, purpura, phénomène de Raynaud
- Pulmonaire: pleurite, épanchement pleural, nodules pulmonaires, *bronchiolitis obliterans*, fibrose pulmonaire interstitielle
- Cardiaque: péricardite, myocardite, coronaropathie
- Hématologique: anémie inflammatoire, thrombocytose, syndrome de Felty
- Ophtalmologique/ORL: syndrome de Sjörger, épisclérite, sclérite, uvéite, kératite avec ulcérations, vasculite rétinienne
- Amyloïdose secondaire (AA)
- Vascularite rhumatoïde

Figure 3 : Atteintes extra-articulaires de la PR (5)

D'autre part la PR est considérée comme une maladie systémique puisqu'elle peut toucher tous les organes. Les atteintes extra-articulaires de la PR sont très variables en fonction des cas ; elles peuvent se traduire par une atteinte neurologique, dermatologique, pulmonaire, cardiaque, hématologique ou encore ophtalmique (Figure 3) (5).

## 2. Épidémiologie

Au cours de ces 30 dernières années, de nombreuses études épidémiologiques de la PR ont été réalisées. C'est une pathologie qui peut affecter tout type de population (toutes les ethnies, âges et sexes) cependant la prévalence et l'incidence vont varier de manière plus ou moins importante en fonction de l'origine géographique ou ethnique de la population étudiée (Figure 4) (6).



*Figure 4 : Prévalence mondiale standardisée selon l'âge en 2020 (6)*

## 2.1. Prévalence

La prévalence (nombre de cas par rapport à la population totale à un moment donné) de la PR est estimée entre 0,5% et 1,0% de la population mondiale avec une prédominance chez les femmes qui ont plus de chances de développer la maladie que les hommes (7).

Une étude épidémiologique menée en 2019 par Epi-Phare (8) a estimé la prévalence à 0,47% (0,66% pour les femmes et 0,28% pour les hommes) sur le territoire français soit environ 320 000 cas.

Aux États-Unis les cas de PR chez l'adulte sont estimés à environ 1,3 millions, ce qui représente quasiment 1% de leur population adulte (9). La prévalence de la PR en Asie est généralement plus faible que pour les pays Occidentaux. Une étude a rapporté une prévalence de 0,10% pour l'Asie du Sud-Est (10).

A travers ces études, on peut observer que la pathologie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes bien que cette disparité tend à disparaître pour les populations de plus de 70 ans (11). La pathologie se déclare généralement entre 30 et 50 ans avec un pic de fréquence aux alentours de 45 ans (12).

## 2.2. Incidence

L'incidence (nombre de nouveaux cas observés sur une période donnée) de la PR est retrouvée dans quelques études. Parmi celles-ci, on retrouve les données d'une étude au Royaume-Uni où l'incidence annuelle est estimée à 54 nouveaux cas pour 100 000 chez les femmes tandis qu'elle est de 25 pour les hommes (13). En France, la dernière étude d'incidence nationale identifiée date de 1989, celle-ci a estimé l'incidence à 8,8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants (14).

## 3. Étiologie

A ce jour, comme la plupart des maladies auto-immunes, la PR reste une pathologie pour laquelle les causes font l'objet de questionnements. On sait que son étiologie est multifactorielle, elle est la résultante de l'interaction de divers facteurs de risques : génétiques, hormonaux ou encore environnementaux (12).

### 3.1. Facteurs génétiques

#### 3.1.1. Héritéité

Par définition, une maladie héréditaire est une pathologie due à une ou plusieurs mutations génétiques transmises à la descendance par l'intermédiaire des gamètes.

Selon certaines études, avoir de la famille apparentée au 1<sup>er</sup> degré (parents, enfants, frères et sœurs) atteinte de PR serait l'un des facteurs de risque les plus importants de développer la maladie. Le risque serait multiplié de 2 à 5 fois (15).

De plus, il a été estimé que le risque familial contribuerait à 40-50% des PR séropositives, c'est-à-dire les cas où le FR (facteur rhumatoïde) et des ACPA (auto-anticorps anti-peptide citrullinés) sont retrouvés dans le sang (16).

Bien que de nombreux facteurs génétiques soient associés à la survenue de la pathologie, la PR n'est pas considérée comme étant une maladie héréditaire (17) dans le sens où il n'y a pas une transmission directe de la maladie à la descendance. On a ici la transmission d'un terrain génétique propice à la maladie qui va augmenter la probabilité de la développer.

### 3.1.2. Gènes de prédisposition

La prédisposition génétique tient un rôle important dans la survenue de la maladie car c'est la combinaison de plusieurs allèles de prédisposition qui est à l'origine du développement de la PR. Plus de 150 polymorphismes génétiques ont été identifiés pour la PR (18), la génétique serait ainsi responsable de plus de 50% des cas, selon certaines études scientifiques (19) sans qu'il n'y ait de différence significative entre les PR séropositives et séronégatives (20).

#### 3.1.2.1. Système HLA

Le facteur de risque génétique le plus important se trouve au sein du système HLA (Human Leucocyte Antigen) qui est le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) chez l'Homme. Celui-ci est localisé sur le bras court du chromosome 6 et va intervenir dans les réponses immunes (à la fois adaptatives et innées) avec sa fonction de présentation de l'antigène.

Le système HLA va se distinguer en deux groupes (Figure 5):

- Les molécules CMH de classe I qui sont présentes sur toutes les cellules nucléées et dont la chaîne lourde sera codée par les gènes HLA-A, HLA-B ou HLA-C. Ces molécules vont permettre la présentation d'un antigène aux lymphocytes T CD8+.
- Les molécules CMH de classe II qui sont présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dites « professionnelles » (macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes B). Ces molécules vont comporter 2 chaînes polypeptidiques (alpha et bêta) qui seront codées par des gènes HLA-DP, HLA-DQ ou HLA-DR. Celles-ci vont permettre la présentation d'un antigène aux lymphocytes T CD4+ (21).

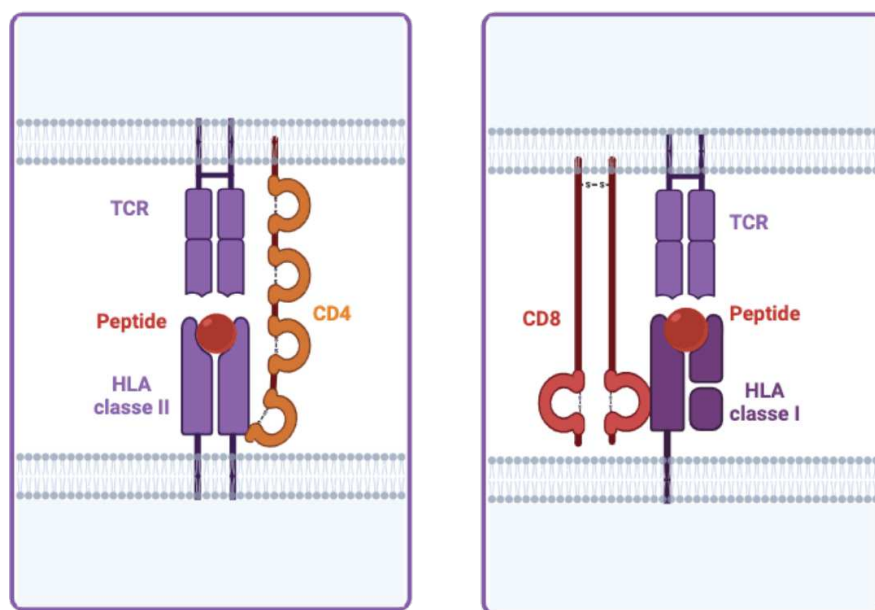


Figure 5 : Présentation antigénique par les molécules HLA aux récepteurs TCR des lymphocytes T CD4+ et CD8+ (22)

L'épitope partagé ou Shared Epitope (SE) en anglais est une séquence de 5 acides aminés (QKRAA, QRRRA, RRRRA) retrouvée sur la chaîne bêta du gène HLA-DRB1 et a été découverte chez la plupart des patients atteints de PR. Cette séquence contribuerait à 40% du risque génétique de développer la PR. Plusieurs allèles du gène HLA-DRB1 sont associés à un risque élevé de PR séropositive notamment les allèles HLA-DRB1\*04 et HLA-DRB1\*10 caractérisés par la valine en position 11 de leur séquence protéique (18).

Ces séquences SE vont induire un risque accru de développer la pathologie mais également de la développer de manière plus précoce, avec des érosions osseuses et des concentrations sériques d'ACPA plus importantes.

De nombreux autres facteurs de risque génétiques ont été associés à la PR. Des études génomiques ont permis de mettre en évidence plus d'une centaine de loci. Bien que la plupart n'ait qu'un effet très faible, en les rassemblant ils comptabiliseraient environ 5% de l'association génétique avec la PR (23).

### 3.1.2.2. Gène Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22)

L'un des plus grands facteurs génétiques est le polymorphisme du gène PTPN22 qui va coder pour une protéine tyrosine phosphatase. Cette protéine va diminuer le seuil d'activation des lymphocytes T (24).

De nouvelles études suggèrent que le polymorphisme de ce gène va également modifier son interaction avec la peptidyl-arginine désiminase (PAD) ce qui entraîne alors une hypercitrullination qui joue un rôle clé dans la physiopathologie de la PR (25).

### 3.1.2.3. Autres gènes

Des études d'association pangénomiques (GWAS en anglais) (26) ont permis d'associer la variation de certains gènes à l'apparition de la maladie. Parmi les gènes identifiés on retrouvera les gènes : TRAF1, CTLA4, IRF5, STAT4, CCR6, PADI4 qui sont impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire et de l'inflammation.

De plus, des polymorphismes dans les gènes codant des cytokines comme TNF- $\alpha$  (Tumour Necrosis Factor alpha), IL (Interleukine) 1, IL6, IL8, IL15, IL17, IL18 et IL23) ont été associés à des variations quant à la susceptibilité, la sévérité et la réponse aux traitements de la PR, bien que l'impact semblerait varier en fonction de l'ethnie et du contexte clinique (27).

## 3.2. Facteurs hormonaux

Nous avons vu précédemment que la PR est une maladie à prédominance féminine. Plusieurs études ont alors évalué et suggéré l'implication des facteurs hormonaux et liés à la reproduction dans le développement de la PR.

Des données soulignent l'importance de la ménopause dans le développement de la PR chez certaines femmes. Cette période, qui survient généralement aux alentours de 50 ans, se caractérise par l'arrêt définitif des cycles de menstruations. Selon certaines études, la ménopause et en particulier son arrivée précoce peut être accompagnée d'un risque accru de développer une PR (28).

Une revue portant sur 20 études a été effectuée en 2020. Celle-ci a démontré qu'il n'y avait pas de preuves consistantes afin d'affirmer une corrélation entre le nombre de grossesses et le risque de PR (Figure 6). De plus, un lien significatif entre la grossesse

ou la période post-partum ne pouvait pas être associé avec un risque de développer la maladie (29).

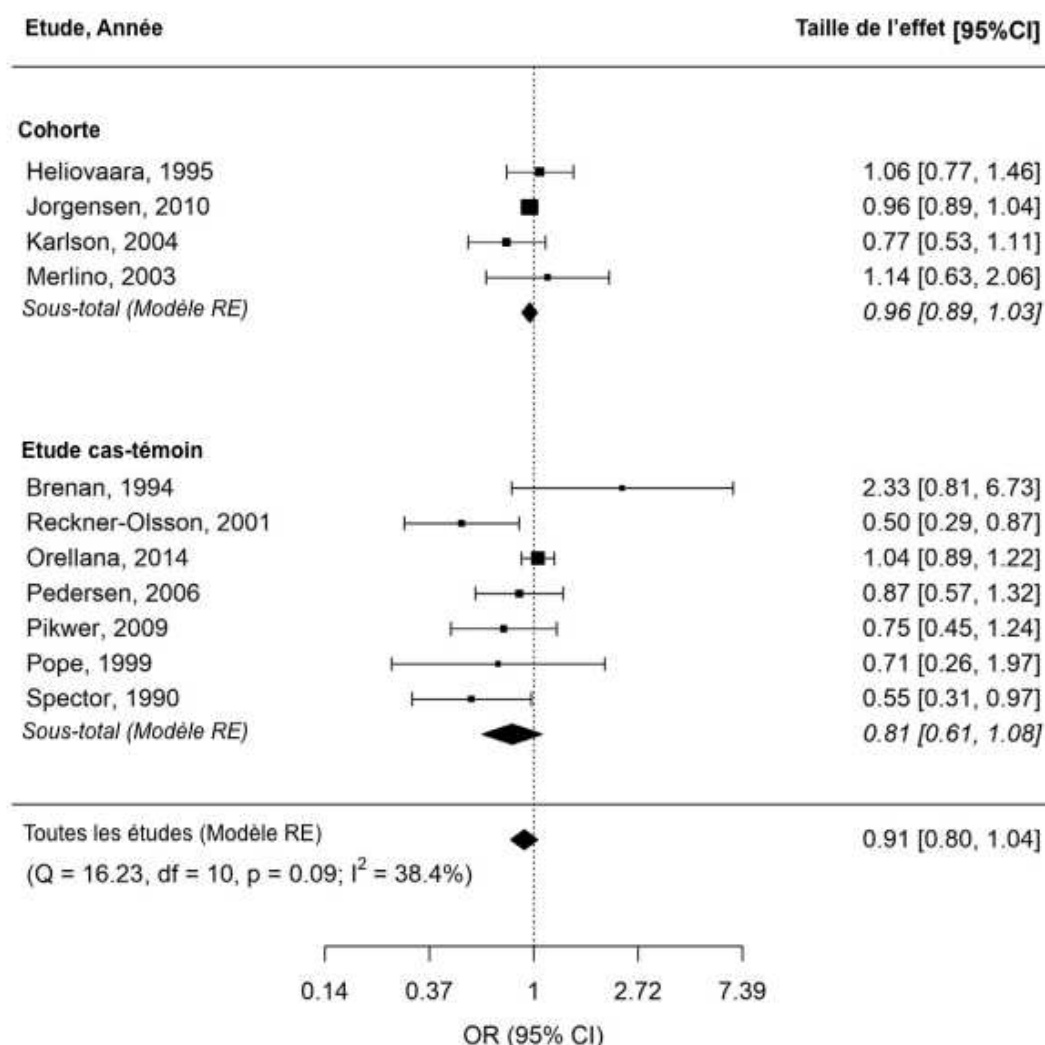


Figure 6 : Graphique en forêt du risque de PR chez la femme pare et nullipare :

RE= Random effect ; OR= Odds Ratio ; CI= Intervalle de confiance (29)

En ce qui concerne les facteurs hormonaux exogènes comme la contraception orale ou l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif, ceux-ci auraient tendance à avoir un effet protecteur ou à retarder le développement de la PR (30).

Bien qu'il existe de nombreuses études sur les facteurs hormonaux associés à l'apparition et la gravité de la PR, les observations vont différer d'une étude à l'autre traduisant d'une certaine inconsistance des résultats (31). Cette disparité peut avoir de multiples causes comme un échantillonnage trop faible, l'interaction des facteurs hormonaux entre eux ou encore les nombreux autres facteurs de risque de la maladie.

### 3.3. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux vont influencer sur la survenue de la maladie. Cependant tout comme les facteurs hormonaux, les études portant sur les facteurs environnementaux ont obtenus des résultats divergents en fonction des facteurs étudiés (16).

#### 3.3.1. Tabac

L'exposition au tabac représente 20 à 30% du risque environnemental pour la PR, ce qui en fait le facteur de risque le plus important de cette catégorie et le plus étudié. Le risque de développer la maladie serait d'autant plus important que l'intensité et la durée de l'exposition ; et ne diminuerait qu'après 10 ans d'abstinence (32).

Le fait de fumer va être associé fortement à la présence d'ACPA chez les patients atteints de PR notamment chez ceux pour lesquels le SE serait présent (32), mais également associé à la présence du FR, même en l'absence de PR (33).

Dans une étude épidémiologique, il a été observé que le fait de fumer semblerait être un facteur de risque plus important chez les hommes que chez les femmes, ce qui sous-entend que les facteurs de risque pour la PR ne seraient pas équivalents en fonction du sexe (34).

Dans une étude épidémiologique sur des patients apparentés au 1<sup>er</sup> degré atteints de PR, il a pu être observé que le tabagisme pourrait conduire à des changements au niveau des articulations qui allaient favoriser l'apparition de la PR. La sensibilité ainsi que le gonflement de certaines articulations sont associés au tabagisme et cela même en l'absence d'auto-anticorps liés à la PR ce qui porte à penser que le tabagisme pourrait avoir des conséquences précoces sur certaines articulations ; amenant à de l'arthrite inflammatoire (35).

Le tabagisme peut donc avoir une influence dans la survenue d'autres arthrites inflammatoires (comme par exemple le lupus érythémateux systémique ou les spondyloarthrites). Cependant son lien semble plus spécifique dans le cadre de la PR, et plus particulièrement pour les formes séropositives (36).

### 3.3.2. Pollution

Une exposition à la silice peut avoir lieu à travers diverses industries telles que celles de la construction, de l'agriculture ou encore de l'électronique. Il a été démontré que les huiles minérales pouvaient induire de l'arthrose chez les animaux, des conséquences similaires avaient donc été suggérées pour la silice (37).

Des études ont été menées sur les salariés de ces industries afin d'établir le risque de la silice sur la santé de ces derniers. On peut observer dans l'une des études (Tableau 1) que l'exposition à la silice a été associée de manière significative à une augmentation des risques de dérèglements de l'auto-immunité tel que le risque de développer la PR (38).

|                  | Seropositive RA |                  | Seronegative RA |                  | Any RA |                  |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|--------|------------------|
|                  | n               | RR (95% CI)      | n               | RR (95% CI)      | n      | RR (95% CI)      |
| Never smokers    |                 |                  |                 |                  |        |                  |
| Silica           | 23              | 1.53 (0.91-2.59) | 10              | 1.05 (0.50-2.21) | 35     | 1.24 (0.82-1.87) |
| Other inorganics | 23              | 1.01 (0.60-1.71) | 16              | 1.06 (0.56-2.00) | 43     | 0.99 (0.67-1.45) |
| Ever smokers     |                 |                  |                 |                  |        |                  |
| Silica           | 104             | 1.24 (0.96-1.59) | 47              | 1.62 (1.09-2.42) | 160    | 1.36 (1.11-1.68) |
| Other inorganics | 135             | 1.32 (1.05-1.67) | 48              | 1.39 (0.94-2.07) | 202    | 1.42 (1.17-1.73) |

Tableau 1: Etude du risque relatif (RR) de PR chez des travailleurs exposés à de la silice ou d'autres poussières inorganiques (38) ; RA= Rheumatoid Arthritis

### 3.3.3. Microbiote

Le microbiote intestinal semble avoir un rôle dans la survenue et la progression de la PR. Plusieurs études ont démontré que les patients atteints de PR possédaient une altération de leur microbiote intestinal (dysbiose) en comparaison à celui de personnes saines. Parmi les différences identifiées, l'augmentation de certaines bactéries de l'espèce *Prevotella Copri* a été associée à une apparition plus précoce de la maladie (39) bien que le mécanisme moléculaire précis de ces bactéries reste toujours inconnu.

La paroi intestinale fonctionne telle une barrière de protection permettant de bloquer les bactéries pathogènes. Cependant, une dysbiose va augmenter la perméabilité intestinale ce qui aura pour conséquence de permettre le passage de bactéries pro-inflammatoires dans la circulation et qui pourront alors atteindre les articulations (40).

#### 4. Physiopathologie

La PR est une maladie auto-immune multifactorielle qui se traduit par un rhumatisme inflammatoire pouvant occasionner des dommages irréversibles au niveau des articulations.

Comme nous l'avons vu précédemment, divers facteurs de risque, aussi bien génétiques qu'environnementaux vont contribuer à l'apparition de la maladie par la production d'auto-anticorps et par l'activation du système immunitaire.

On pourra distinguer 3 phases dans la physiopathologie de la PR.

##### 4.1. Phase d'initiation

Bien que les causes précises de la PR ne soient pas encore connues, on sait qu'une interaction entre les facteurs de risque génétiques et environnementaux peut induire une production d'auto-antigènes suite à une modification post-traductionnelle de protéines telles que la fibrine ou la vimentine.

Cette modification correspond à une citrullination (perte d'un résidu amine). Elle transforme les résidus d'arginine de protéines en résidus citrulline par l'action enzymatique d'une PAD (Figure 7).

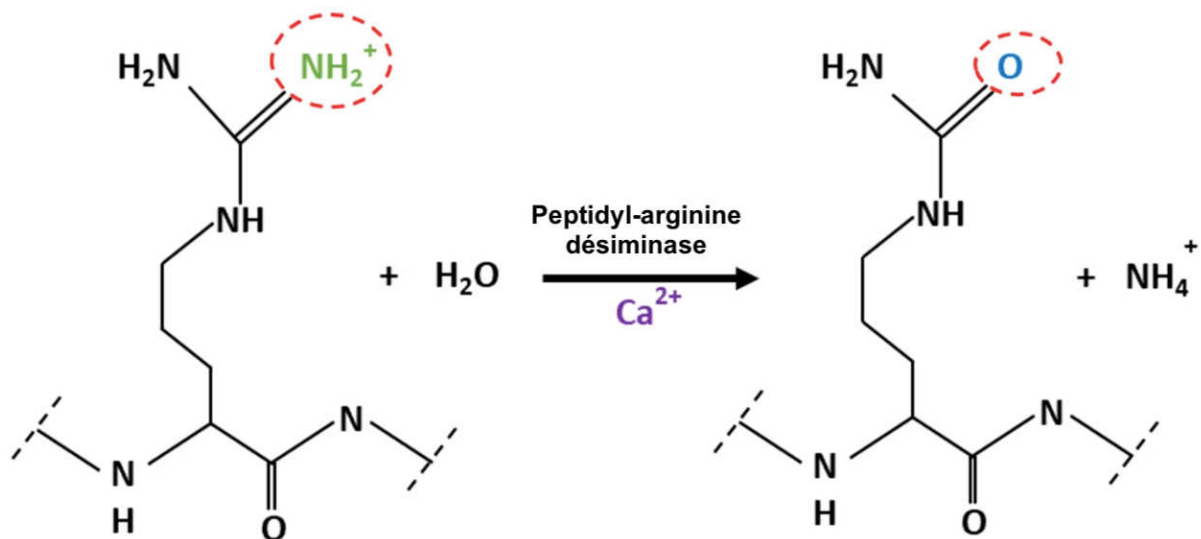


Figure 7 : Réaction de citrullination par la PAD (41)

Ces protéines citrullinées ne seront alors plus reconnues comme du soi par le système immunitaire, ce qui activera une réponse immunitaire innée et la production d'auto-anticorps (ACPA et RF).

Cette phase d'initiation (ou Pre-RA en anglais) peut avoir lieu bien avant l'apparition des premiers symptômes articulaires de la maladie (Figure 8) (19).

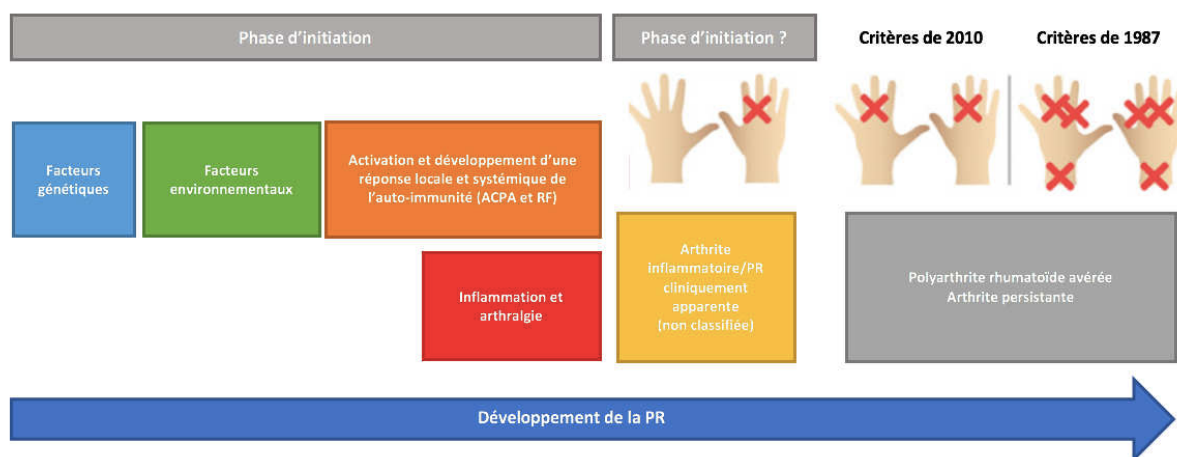


Figure 8 : Initiation de la PR(42)

#### 4.2. Phase d'inflammation

Durant cette phase, les protéines citrullinées seront reconnues comme des antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), notamment les cellules dendritiques

et les macrophages (Figure 9). Les CPA vont présenter l'Ag aux Lymphocytes T (LcT) CD4+ naïfs, via l'intermédiaire des molécules HLA de classe II, qui vont s'activer et se différencier en LcT Th1 ou LcT Th17 (43).

Les LcT de type Th1 produisent des cytokines pro-inflammatoires Th1 telles que l'Interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ) et IL-2 qui vont stimuler les cellules de l'immunité. Les LcT de type Th17 vont également produire des cytokines pro-inflammatoires comme TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 et IL-17 qui vont participer à la destruction articulaire.

Les LcT vont également interagir avec les lymphocytes B (LcB) via un processus appelé la costimulation (Figure 9). Les LcB produisent les auto-anticorps ACPA et FR qui sont les plus impliqués dans la PR.

Le FR est un auto-anticorps de type IgM qui cible la portion Fc (fragment cristallisable) des IgG, formant des complexes immuns dans la cavité articulaire. L'ACPA est plus spécifique de la PR que le FR, il cible les protéines citrullinées afin de former des complexes immuns qui vont s'accumuler dans le liquide synovial (19).

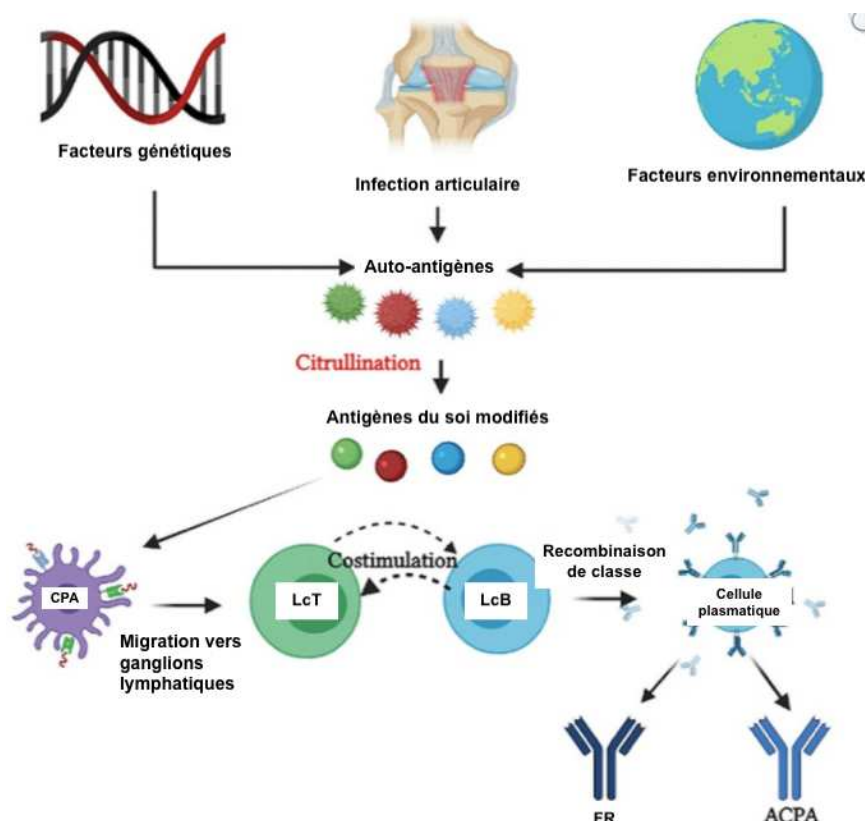


Figure 9 : Réponse immunitaire de la PR (19)

#### 4.3. Phase de destruction

Les synoviocytes sont les cellules résidentes de la membrane synoviale. La PR engendre un épaissement de la membrane synoviale que l'on appelle également pannus synovial. Cela est dû à une accumulation anormale de synoviocytes et de cellules de l'immunité au niveau de l'articulation. On distingue deux types de synoviocytes :

- Les synoviocytes de type macrophagique qui vont éliminer les débris et les agents pathogènes dans l'articulation. Leur activation et leur prolifération sont impliquées dans la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) et vont favoriser le recrutement intra-articulaire de leucocytes (polynucléaires neutrophiles PNN, lymphocytes et monocytes). Elles sont associées à l'état inflammatoire chronique de la PR, ce qui contribue à la synovite et à la destruction tissulaire.
- Les synoviocytes de type fibroblastique vont sécréter des composants du liquide synovial (acide hyaluronique et lubrifiants) ce qui permet de maintenir l'intégrité de la membrane synoviale. Dans le cas de la PR, ces cellules acquièrent un phénotype agressif, elles produisent alors des métalloprotéinases, des enzymes qui vont dégrader le collagène de type II et la matrice extracellulaire. Elles participent activement à la destruction du cartilage et de l'os (44,45).

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle important dans la survenue du pannus synovial et des destructions ostéoarticulaires observés au cours de la maladie. Il existe un déséquilibre du système immunitaire qui va entraîner une surproduction de cytokines pro-inflammatoires qui ne pourra pas être compensé par la production de cytokines anti-inflammatoires.

Certaines cytokines pro-inflammatoires vont également activer les ostéoclastes par le biais de RANK-L (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand). Le RANK-L est exprimé par les LcT de type Th17 et par les synoviocytes fibroblastiques, son expression est stimulée par des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 et TNF- $\alpha$ . La fixation de RANK-L aux récepteurs RANK des pré-ostéoclastes permet leur activation et leur différenciation en ostéoclastes, les cellules responsables de l'érosion osseuse au cours de la PR (45).

## 5. Clinique

La PR est une maladie systémique qui va se traduire par des signes cliniques ostéoarticulaires et, en fonction du stade de la maladie, des manifestations extra-articulaires.

### 5.1. Polyarthrite en phase débutante

Les symptômes cliniques de la PR varient d'une personne à une autre. Cependant dans 70-80% des cas, les atteintes sont retrouvées au niveau de l'extrémité d'un membre, bilatérales et symétriques ; sans manifestations extra-articulaires ou systémiques (45). Elles se distinguent par :

- Des atteintes ciblées principalement au niveau des poignets, des chevilles, des articulations des doigts (métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales) et des articulations des orteils (métatarsophalangiennes)
- Des douleurs articulaires inflammatoires qui ont lieu au réveil et au coucher accompagnées d'une sensation d'enraidissement
- Des douleurs ressenties suite à une pression sur l'articulation
- Des gonflements articulaires dus à la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien intra-articulaire, ce qui peut amoindrir la mobilité articulaire.

Dans des cas plus rares, la maladie se présentera par :

- Une forme rhizomélisque qui touche principalement les hanches et les épaules. Elle est souvent détectée sur des patients de plus de 65 ans
- Une forme palindromique qui se traduit par de fortes poussées inflammatoires récidivantes mais qui régressent après 2 à 3 jours sans séquelles
- Une forme arthralgique où il n'y a pas de gonflement articulaire apparent mais avec une raideur matinale articulaire plus importante (45).

Il est important d'effectuer le diagnostic de la maladie durant cette phase débutante afin d'initier de manière précoce un traitement de fond. La prise en charge thérapeutique permet de maintenir un état de rémission ou de prévenir l'évolution des signes cliniques.

## 5.2. Polyarthrite en phase d'état

Il est considéré que la PR en phase d'état correspond à une évolution de la maladie depuis plus d'un an ou depuis moins d'un an suite à un échec du premier traitement de fond (46).

Cette phase va marquer le début de l'apparition de déformations articulaires et de destructions des tendons. Les articulations touchées seront plus diverses et elles seront soumises à des poussées inflammatoires évolutives imprévisibles, de durée et d'intensité variables (12).

### 5.2.1. Manifestations ostéoarticulaires

Les gonflements articulaires provoqués par la synovite peuvent provoquer des déformations ostéoarticulaires irréversibles en cas d'absence de prise en charge thérapeutique appropriée.

L'atteinte articulaire des mains constitue la plus fréquente et la plus précoce des manifestations. Elle donne lieu à des déformations caractéristiques des doigts :

- La déviation ulnaire en « coup de vent »



Figure 10 : Déviation ulnaire en coup de vent (47)

Cette déformation (Figure 10) fait suite à une modification de l'axe des articulations métacarpo-phalangiennes et d'une inclinaison radiale du poignet. Les doigts compensent ces changements et se déplacent alors côté ulnaire (48).

- La déformation en « maillet »



Figure 11 : Déformation en maillet (49)

Cette déformation (Figure 11) est due à une atteinte du tendon extenseur de l'articulation interphalangienne distale qui ne peut plus remplir son rôle dans la flexion (49).

- La déviation en « col de cygne »



Figure 12 : Déformation en col de cygne (50)

Cette déformation (Figure 12) va s'expliquer par un doigt en maillet non traité, un relâchement de l'articulation interphalangienne proximale, la raideur des muscles intrinsèques de la main et une flexion de l'articulation interphalangienne distale. Les doigts les plus touchés sont le majeur et l'index (50).

- La déformation en « boutonnière »



Figure 13 : Déformation en boutonnière (47)

Cette déformation (Figure 13) est due à une hyperextension de l'articulation interphalangienne distale et de la flexion interphalangienne proximale.

- La déformation du pouce en « Z »



Figure 14 : Déformation du pouce en Z (51)

Cette déformation (Figure 14) est provoquée par une flexion de l'articulation interphalangienne proximale et par une extension de l'articulation métacarpo-phalangienne (51).

En ce qui concerne les déformations au niveau du poignet, il peut y avoir :

- Une luxation de la styloïde ulnaire, suite à de l'arthrite radio-ulnaire distale, pouvant mener à une rupture du tendon extenseur ulnaire du carpe
- Une subluxation ventrale du carpe, suite à de l'arthrite radiocarpienne, qui va réduire la mobilité articulaire du poignet et produire une douleur du carpe
- Une carpite fusionnante, suite à de l'arthrite médiocarpienne

Pour les pieds, il existe des atteintes caractéristiques au niveau :

- De l'avant-pied qui se traduisent par des déformations ostéoarticulaires et des lésions cutanées pouvant entraîner des complications telles que des ulcérations cutanées.
- Du médio-pied et de l'arrière-pied qui se manifestent par un pied plat suite à l'effondrement de l'arche longitudinale médiale et un valgus calcanéen.

Les épaules sont fréquemment atteintes. Elles sont la cible d'arthrite scapulo-humérale et d'une bursite sous-acromio-deltoïdienne. On peut y observer des érosions de l'extrémité supérieure de l'humérus et des lésions des tendons de la coiffe des rotateurs.

Les genoux peuvent faire l'objet d'une déviation vers l'intérieur et d'une perte de mobilité articulaire en flexion suite à des arthrites localisées dans le compartiment latéral de l'articulation. Une synovite du genou est souvent corrélée à l'apparition d'un kyste du creux poplité.

Les lésions des coudes font suite à un déficit de l'extension et d'une déviation externe avec une perte de mobilité de l'articulation qui se raidit en flexion.

Les atteintes du rachis cervical sont plutôt observées dans les cas de PR chez l'homme, séropositives, érosives et nodulaires. Il existe alors une réduction de la mobilité en cas de mouvements de rotation, mais également des atteintes neurologiques sensitives et motrices des membres inférieurs et supérieurs suite à une compression médullaire cervicale haute (45).

## 5.2.2. Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires ne sont pas toujours présentes en cas de PR, cependant elles représentent un facteur pronostique de la sévérité de la maladie et peuvent engager le pronostic vital du patient.

### 1.2.1.1. Signes généraux

Lors des épisodes de poussées, on peut observer une faible fièvre ainsi qu'une perte de poids. Suite à l'action des cytokines pro-inflammatoires de manière systémique, une asthénie est souvent observée. Les douleurs articulaires ressenties par les patients peuvent perturber leur sommeil et potentiellement avoir un impact psychologique.

### 1.2.1.2. Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire

Ce syndrome est caractérisé par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales ce qui se traduit par une sécheresse buccale et oculaire. Il est présent dans 10 à 30% des cas de PR.

### 1.2.1.3. Nodules rhumatoïdes



Figure 15 : Nodules rhumatoïdes (pied) (47)

Près de 20% des patients atteints de PR vont présenter des nodules rhumatoïdes (Figure 15) qui apparaissent quelques années suivant les premiers signes cliniques. Ils sont plus souvent retrouvés chez les PR séropositives au FR et/ou aux ACPA.

Ils se présentent sous la forme de bosses sous-cutanées. Généralement non douloureuses et mobiles, ils se retrouvent souvent sur la phase d'extension des membres (face externe de l'avant-bras, face dorsale des doigts, coude et pied).

En raison de la diminution des cas de PR à un stade avancé, l'incidence des nodules rhumatoïdes tend à diminuer mais ils sont souvent observés chez les patients sous méthotrexate présentant des micro-nodules (52).

#### 1.2.1.4. Manifestations pleuropulmonaires

Ces manifestations sont fréquentes chez les patients atteints de PR cependant elles sont mal diagnostiquées car elles sont fréquemment asymptomatiques. Ces manifestations peuvent se présenter sous la forme de pleurésies rhumatoïdes, de bronchiolites, de pneumopathies organisées et de pneumopathies interstitielles diffuses (qui représentent la manifestation pleuropulmonaire la plus fréquente).

L'atteinte pulmonaire est asymptomatique pendant une longue période mais devient potentiellement sévère jusqu'à entraîner une diminution de l'espérance de vie du patient.

#### 1.2.1.5. Ténosynovites

Elles correspondent à une tendinite qui est associée à une inflammation douloureuse de la gaine du tendon. On les retrouve essentiellement au niveau de la face dorsale du poignet, sur le versant ulnaire de la face dorsale du poignet ou encore à l'arrière de la malléole fibulaire. Des ténosynovites localisées sur les tendons fléchisseurs des doigts peuvent être à l'origine d'un syndrome du canal carpien.

#### 1.2.1.6. Manifestations cardiovasculaires

Au niveau cardiaque, la PR se manifeste surtout par une inflammation du péricarde révélée par une échocardiographie ou un scanner thoracique. On considère que la PR va augmenter la mortalité cardiovasculaire.

Ce phénomène peut s'expliquer par :

- La corrélation avec les facteurs de risque cardiovasculaires tels que le tabagisme ou l'alimentation

- L'inflammation chronique pouvant accélérer le mécanisme de l'athérosclérose
- L'impact cardiovasculaire des corticothérapies utilisées en cas de PR

#### 1.2.1.7. Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires sont en général peu douloureuses mais peuvent amener à la perforation de la sclère (enveloppe blanche du globe oculaire). Elles atteignent le plus souvent les femmes qui présentent une PR séropositive au FR.

#### 1.2.1.8. Manifestations hématologiques

Chez les patients atteints de PR, il est possible d'observer une augmentation du volume d'un ganglion lymphatique qui correspond à une adénopathie.

On relève également des cas (1 à 3%) de syndromes de Felty caractérisés par une PR avancée, une splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et une neutropénie. Il est associé à des signes non articulaires tels qu'une anémie, une augmentation du volume du foie, une inflammation de l'uvée, des ulcères cutanés ou encore une vascularite. Les patients atteints par ce syndrome vont être plus sensibles aux infections bactériennes, le risque étant proportionnel à la neutropénie (53).

Au cours d'une PR, une leucémie à grands lymphocytes granuleux caractérisée par une lymphocytose persistante des LcT ou des cellules natural killer (NK) peut également être observée. Elle se traduit aussi par une splénomégalie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie.

## 6. Diagnostic

Il n'existe pas de test spécifique pour la PR. Un diagnostic différentiel est réalisé par le biais d'un examen clinique, d'un examen biologique et d'examens d'imagerie médicale. Il est crucial de confirmer le diagnostic de manière précoce par un rhumatologue afin de débiter la prise en charge thérapeutique puisque c'est au début de la maladie que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces et de prévenir les complications (54).

## 6.1. Clinique

Les signes cliniques d'une PR débutante ne se différencient pas de manière significative de ceux des autres maladies inflammatoires. Cependant, ils permettent de classer la maladie en tant qu'arthrite indifférenciée (55). C'est seulement après le diagnostic différentiel qu'on pourra confirmer la PR.

Les signes cliniques évocateurs du diagnostic d'une PR débutante sont :

- Des douleurs articulaires inflammatoires et des gonflements articulaires accompagnés d'une sensation d'enraidissement
- Des manifestations articulaires au niveau métacarpophalangien, interphalangien, métatarsophalangien et des poignets
- Une évolution de plus de 6 semaines
- Des atteintes bilatérales et symétriques

## 6.2. Critères de diagnostic

Afin de permettre un diagnostic plus précoce de la maladie, le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) et la Ligue Européenne contre le rhumatisme (EULAR) ont mis en place les critères de classification de la PR en 2010 (56).

| Critères                    |                                | Points |
|-----------------------------|--------------------------------|--------|
| Articulations               | 1 large                        | 0      |
|                             | 2 à 10 larges                  | 1      |
|                             | 1 à 3 petites                  | 2      |
|                             | 4 à 10 petites                 | 3      |
|                             | > 10 (au moins 1 petite)       | 5      |
| Sérologie                   | Négative au FR et ACPA         | 0      |
|                             | Faiblement positive au FR/ACPA | 2      |
|                             | Fortement positive au FR/ACPA  | 3      |
| Marqueurs de l'inflammation | VS et CRP normales             | 0      |
|                             | VS et CRP anormales            | 1      |
| Durée des symptômes         | < 6 semaines                   | 0      |
|                             | > 6 semaines                   | 1      |
|                             |                                | Total  |

Tableau 2 : Critères de classification ACR-EULAR (56)

Comme le montre le Tableau 2, les critères de classification ACR-EULAR permettent de générer un score de la maladie allant de 0 à 10. Les patients ayant un score égal ou supérieur à 6 peuvent être classés comme étant atteint de PR à condition qu'il y ait

une synovite avec gonflement d'au moins une articulation suite à un examen clinique et que les autres causes potentielles de la synovite soient écartées (19).

### 6.3. Marqueurs biologiques

#### 6.3.1. Syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire est mis en avant quand on observe une augmentation de:

- la protéine C réactive (CRP), donc un taux supérieur à 5 mg/L dans le sang
- vitesse de sédimentation (VS) :
  - Chez les moins de 50 ans, cela correspond à une valeur supérieure à 15 mm pour les hommes et à 20 mm pour les femmes
  - Chez les plus de 50 ans, cela correspond à une valeur supérieure à 20 mm pour les hommes et à 30 mm pour les femmes

On retrouve ces phénomènes chez la plupart des patients bien que cela ne soit pas spécifique à la PR. D'autre part, si le patient ne présente pas de syndrome inflammatoire, le diagnostic de la PR n'est pas pour autant écarté (57).

Il est également possible de déceler une inflammation chronique à travers l'hémogramme via la présence d'une hyperleucocytose à PNN, une thrombocytose ou une anémie inflammatoire légère à modérée.

#### 6.3.2. Facteur Rhumatoïde (FR)

Comme expliqué précédemment, le facteur rhumatoïde est une IgM présente chez près de 70% des patients atteints de PR, son absence ne permet donc pas d'écarter le diagnostic. De plus il n'est pas spécifique à la maladie, il est également présent chez les patients atteints d'autres maladies rhumatologiques systémiques, d'infections chroniques ou encore chez des sujets sains (47).

Le dosage du FR peut s'effectuer par le biais de différentes techniques comme l'ELISA ou la néphrélométrie. Le seuil de positivité de ces tests est fixé à 20 UI/mL (58).

### 6.3.3. Auto-anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA)

Les ACPA présentent une action sur les protéines ayant subi une citrullination par la PAD. Ils pourront être décelés dès le début de la maladie chez la plupart des patients. La spécificité des ACPA à la PR est de 90 à 95% pour une sensibilité de 60 à 75%. Leur séropositivité implique alors un haut risque d'avoir une PR. Cependant leur absence ne va pas exclure le diagnostic.

Les ACPA peuvent également être observés dans d'autres rhumatismes comme le lupus systémique, la maladie de Gougerot-Sjögren et le rhumatisme psoriasique.

La détection des ACPA s'effectue à l'aide de tests anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP1, 2 ou 3) qui sont des tests ELISA avec un seuil de positivité propre au test utilisé.

### 6.3.4. Analyse du liquide synovial

Une ponction articulaire (arthrocentèse) est effectuée sur une des articulations gonflées pour prélever et analyser le liquide synovial. Cet examen permet de déterminer les causes d'un épanchement articulaire à travers un examen cytologique, bactériologique et de la recherche de cristaux (59).

Chez les patients atteints de PR, le liquide synovial est stérile sans présence de microcristaux et il est inflammatoire avec plus de 2 000 leucocytes/mL (60).

## 6.4. Signes d'imagerie

### 6.4.1. Radiographie

Les radiographies conventionnelles qui vont être utilisées dans le cadre d'une PR débutante sont réalisées sous différents angles au niveau des mains (Figure 16) et des pieds des patients. Bien que cette technique soit couramment utilisée dans le cadre de la PR, sa sensibilité au diagnostic reste faible car elle ne peut pas détecter certaines érosions osseuses ayant lieu au début de la maladie (61).



Figure 16 : Radiographie des mains : érosion du radius, de l'ulna et des os du carpe (main gauche) ; et dislocation de la deuxième articulation métacarpophalangienne (main droite) (61)

Des radiographies peuvent être réalisées de manière périodique afin de suivre l'évolution des lésions structurales. La périodicité de ces tests est adaptée en cas de rémission ou du niveau d'activité de la maladie.

#### 6.4.2. Échographie

L'échographie est un test qui va permettre d'analyser les tissus mous et d'évaluer l'activité de la maladie. Elle permet d'observer la présence d'une synovite, d'une ténosynovite (Figure 17) et des érosions osseuses qui n'ont pas été observées suite à une radiographie conventionnelle.

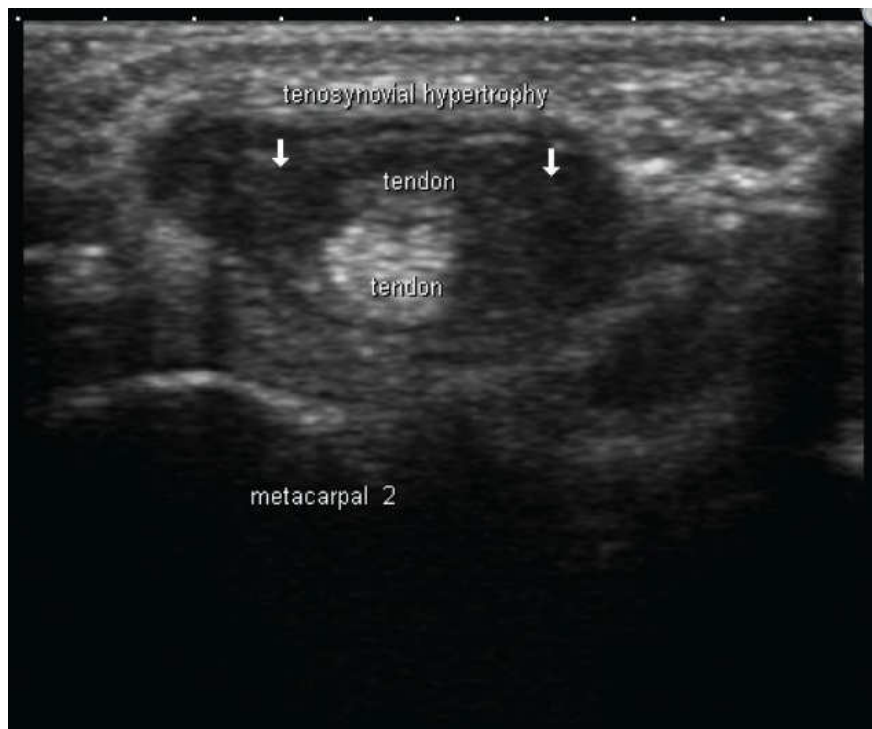


Figure 17 : Échographie transversale du deuxième métacarpien : ténosynovite des tendons extenseurs de la main (61)

#### 6.5. Diagnostic différentiel

Comme vu précédemment, de nombreux symptômes et marqueurs biologiques ne sont pas spécifiques de la PR. Il convient alors d'exclure les autres pathologies pouvant aussi être à l'origine de gonflements articulaires. Au cours d'un interrogatoire et d'un examen physique, il est alors essentiel d'explorer la piste des manifestations extra-articulaires (comme la réalisation d'un hémogramme, d'un bilan urinaire, d'un bilan hépatique, une radiographie thoracique, etc) car elles peuvent être associées à d'autres affections articulaires (ex : maladie de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux disséminé, maladie de Wegener, etc.).

#### 7. Évaluation de l'activité de la maladie

L'activité de la PR est quantifiée par l'utilisation du score de DAS28 (Disease Activity Score). Celui-ci étudie la douleur et le nombre de synovites sur 28 sites articulaires (Figure 18) établis par l'alliance Européenne des associations de rhumatologie (EULAR). Il sera évalué de manière systématique lors de la première visite afin de jauger l'activité de la maladie puis lors des visites suivantes afin de contrôler les modifications de l'activité suite aux traitements.

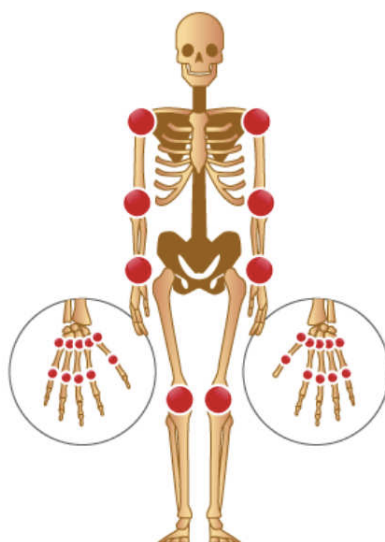


Figure 18 : Schéma des 28 articulations évaluées par le DAS28 (62)

Le score DAS 28 est déterminé en fonction (63):

- Du nombre d'articulations douloureuses sur les 28 articulations
- Du nombre de synovites sur les 28 articulations
- De la douleur ressentie au niveau de l'articulation
- De la valeur de la VS et/ou de la CRP
- De la mesure d'appréciation globale de la maladie par le patient et par le praticien

En fonction du score DAS28 obtenu, différentes interprétations seront possibles comme détaillé dans le Tableau 3 :

| Score DAS28             | Suggestions                                                                                     |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inférieur à 2,6</b>  | La PR est en rémission                                                                          |
| <b>Entre 2,6 et 3,2</b> | La PR est de faible activité                                                                    |
| <b>Entre 3,2 et 5,1</b> | La PR est d'activité modérée et peut nécessiter un changement de prise en charge                |
| <b>Plus de 5,1</b>      | La PR est de forte activité nécessitant une surveillance et un ajustement de la prise en charge |

Tableau 3 : Niveau d'activité de la PR en fonction du Score DAS28

## 8. Prise en charge thérapeutique

La PR nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Elle est dans la plupart des cas initiée par un rhumatologue puis elle implique différents professionnels de santé tels que : le médecin traitant, des kinésithérapeutes, des pharmaciens, des psychologues, des infirmières, des chirurgiens orthopédiques, des podologues, etc (64).

Ces professionnels de santé vont intervenir à différents stades de la pathologie selon son évolution et les manifestations cliniques.

### 8.1. Objectifs

Au cours de l'initiation d'une prise en charge de PR, il est primordial de chercher à atteindre une rémission clinique (une absence de symptômes significatifs) ou à minima d'aboutir à une faible activité de la maladie. Il sera d'autant plus probable d'y parvenir si le patient est diagnostiqué et traité de manière précoce.

Cette prise en charge a également comme objectifs (65) de :

- Préserver la qualité et l'espérance de vie des patients
- Soulager rapidement les symptômes tels que la douleur et l'inflammation
- Prévenir la destruction articulaire à moyen ou long terme afin d'empêcher le handicap fonctionnel
- Personnaliser le traitement à l'aide du suivi de l'activité de la maladie (paramètres de DAS28, VS, CRP, ...)

### 8.2. Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques sont mis en place dans le but de soulager de manière transitoire les douleurs et l'inflammation des patients atteints de PR. Les médicaments utilisés font alors partie des classes des antalgiques, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et des corticoïdes.

Ces traitements ne sont pas spécifiques de la maladie et contrairement aux traitements de fond, ils ne vont pas permettre d'agir sur l'évolution de la maladie (64).

### 8.2.1. Antalgiques

Les antalgiques sont essentiels dans la stratégie thérapeutique de la pathologie. Ils permettent d'atténuer rapidement la douleur ressentie par le patient.

Les plus utilisés dans le cas de la PR sont les antalgiques de niveau 1 (aussi appelés antalgiques non opiacés). Le plus utilisé est le paracétamol (66) à raison de 3 ou 4 grammes par jour répartis en 3 à 4 prises espacées d'un minimum de 4 heures. Il possède une activité antipyrétique, antalgique, sans effet anti-inflammatoire. Il ne présente pas d'effets indésirables majeurs si les doses journalières sont respectées.

Suite à une réponse thérapeutique insuffisante, des antalgiques de niveau 2 (aussi appelés opiacés faibles) comme la codéine ou le tramadol peuvent être proposés au patient, seul ou en association avec le paracétamol (Tableau 4). Contrairement au paracétamol, ces antalgiques comportent des effets indésirables tels que la constipation, la somnolence, des vomissements et des nausées. Ils nécessitent donc une surveillance particulière et sont désormais prescrits sur une ordonnance sécurisée depuis le 1<sup>er</sup> mars 2025.

|                    | Principe actif seul                                    | Association avec le paracétamol                       |
|--------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Paracétamol</b> | Doliprane®,<br>Dafalgan®,<br>Efferalgan®,<br>Claradol® |                                                       |
| <b>Codéine</b>     |                                                        | Codoliprane®, Dafalgan codéiné®,<br>Claradol codéine® |
| <b>Tramadol</b>    | Topalgic®,<br>Contramal®,<br>Zamudol®,<br>Zamulgic®    | Ixprim®                                               |

Tableau 4 : Principaux antalgiques utilisés dans le cadre de la PR

### 8.2.2. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont des antalgiques de niveau 1, ils sont utilisés en seconde intention en traitement de crise des phases symptomatiques de la maladie. Ils possèdent une activité antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire en diminuant la production des prostaglandines via l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX).

Les COX sont des enzymes présentes sous deux isoformes :

- La COX-1 constitutive a pour rôle la synthèse de prostaglandines qui protègent l'estomac de son acidité et la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> qui a des propriétés vasoconstrictrices et favorise l'agrégation plaquettaire. Son inhibition est responsable de l'effet indésirable le plus notable des AINS, la toxicité gastrique.
- La COX-2 permet la synthèse des prostaglandines qui provoquent la douleur et l'inflammation. Son inhibition est responsable de l'effet antalgique et anti-inflammatoire des AINS.

Les recommandations suggèrent d'utiliser les AINS à dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte nécessaire, en tenant compte des risques cardiovasculaires, gastro-digestifs et rénaux (67), notamment en regard de l'âge avancé et la polymédication des patients atteints de PR.

Au sein des AINS, il existe différentes classes de molécules regroupant de nombreuses spécialités (68):

- Salicylés (acide acétylsalicylique, acétylsalicylate de lysine)
- Arylcarboxyliques (diclofénac, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, etc)
- Indoliques (sulindac, indométacine)
- Fénamates (acide niflumique, morniflumate, acide méfanamique)
- Oxicams (méloxicam, piroxicam, ténoxicaam)
- Coxibs (célocoxib, étoricoxib) qui sont des inhibiteurs spécifiques de la COX-2

Le choix de la molécule utilisée se fait suite à une évaluation de la balance bénéfique/risque par le prescripteur. Il doit en effet recommander l'AINS le plus adapté à son patient en fonction de ses facteurs de risque (antécédent digestif, antécédent cardiaque, autres traitements, etc) mais également en regard de leur efficacité et de leur tolérance (69).

### 8.2.3. Corticothérapie

Les glucocorticoïdes (GC), aussi appelés corticoïdes, sont des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) qui se fixent à leur récepteur spécifique ce qui aboutit à une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 et IL-8) (70). Ce phénomène se traduit par une réduction de la douleur, de l'œdème articulaire et des marqueurs biologiques de l'inflammation.

Les corticoïdes sont notamment utilisés lors de fortes poussées inflammatoires lorsque l'efficacité des AINS se révèle être insuffisante ou que leur usage est contre-indiqué. La corticothérapie est introduite simultanément au traitement de fond, le temps que celui-ci soit efficace (71).

Des traitements de courte durée (3 à 6 mois) aux corticoïdes sont alors à privilégier avec une stratégie de décroissance, il faut tenter d'atteindre la dose minimale efficace afin de limiter l'apparition de potentiels effets indésirables. Dans la plupart des cas, la prise se fera par voie orale (prednisolone : Solupred® ou prednisone : Cortancyl®) en dose unique le matin de 5-10 mg par jour (72). Il est également possible d'administrer les corticoïdes par voie injectable (bétaméthasone : Diprostène®), directement dans l'articulation (infiltration), ce qui permet d'augmenter l'efficacité du traitement comparé à la voie orale.

Leur usage s'accompagne de nombreux effets indésirables possibles tels que : des désordres hydro-électrolytiques, des troubles endocriniens, des troubles musculo-squelettiques, des troubles digestifs, des troubles cutanés, ...

Une surveillance de la survenue des effets indésirables est essentielle au cours de la corticothérapie, particulièrement le suivi de la densité osseuse puisque la cause la plus récurrente d'ostéoporose secondaire est l'ostéoporose cortico-induite (73). Ce

phénomène est dû à une diminution de la formation osseuse par apoptose des ostéoblastes, à une stimulation de la résorption osseuse par l'augmentation de l'activité des ostéoclastes et à une diminution de l'absorption intestinale du calcium (74).

### 8.3. Traitements de fond

La PR bénéficie de traitements de fonds, appelés DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), dont l'instauration précoce dès le diagnostic constitue une étape essentielle à la prise en charge. Ces derniers permettent de viser la rémission ou une faible activité de la maladie suite à leur prise sur le long terme.

Il existe trois types de DMARDs : les conventionnels synthétiques (csDMARDs), les ciblés biologiques (bDMARDs) et les ciblés synthétiques (tsDMARDs).

#### 8.3.1. csDMARDs

Selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) de 2024, le méthotrexate (MTX) constitue le traitement de fond en première intention de la PR. En cas de contre-indication, d'intolérance précoce ou d'efficacité insuffisante, d'autres molécules telles que le léflunomide, la sulfasalazine et l'hydrochloroquine peuvent être envisagées en alternative ou utilisées en association (71).

##### 8.3.1.1. Méthotrexate

Le MTX est un analogue de l'acide folique dont l'action principale repose sur l'augmentation d'adénosine extracellulaire, un puissant médiateur anti-inflammatoire pouvant également inhiber les cellules immunitaires (75). Il constitue actuellement le traitement de fond utilisé en première intention chez le patient atteint de PR.

La posologie recommandée est d'une prise unique de 15 mg par semaine à adapter entre 1 à 3 mois selon le poids (environ 0,3 mg/kg/semaine) et selon la tolérance du patient, pour une posologie maximale de 25-30 mg par semaine (71). Il est disponible sous la forme de comprimés (Novatrex®, Imeth®) ainsi que sous forme injectable (Metoject®).

L'effet thérapeutique n'apparaît pas de manière immédiate, mais se manifeste généralement après un délai de 4 à 6 semaines pour atteindre une efficacité maximale au bout de 6 mois (66).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le méthotrexate concernent les troubles digestifs. L'administration d'acide folique à dose de 5 mg, 24h et 48 heures après la prise du MTX, permet de réduire la survenue de ces manifestations. L'acide folique ne doit pas être administré en même temps, au risque de diminuer l'efficacité du MTX par antagonisme d'action.

De plus il possède un risque tératogène, les patients, hommes comme femmes, doivent alors recourir à une méthode contraceptive tout au long du traitement. Cette contraception doit être poursuivie également après l'arrêt du MTX, pendant une période de 6 mois chez la femme et de 3 mois chez l'homme (76).

Le rhumatologue doit évaluer la réponse clinique sur une période d'environ 3 mois pour adapter la stratégie thérapeutique. En cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante au MTX, les traitements de seconde intention sont le léflunomide et la sulfasalazine qui peuvent être proposés en alternative au MTX ou en association avec celui-ci (71).

#### 8.3.1.2. Sulfasalazine

La Sulfasalazine est administré par voie orale (Salazopyrine®). Après avoir atteint le côlon, elle est métabolisée par des bactéries intestinales en deux métabolites : la Sulfapyridine et la Mésalazine (77). Elle dispose de propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et bactéricides.

La posologie dans le cadre de la PR est de 2 g par jour à répartir en deux prises. Cette dose recommandée sera atteinte progressivement en augmentant les doses par palier de 0,5 g par semaine.

L'efficacité clinique s'observe aux alentours des trois mois après l'amorce du traitement, avec une efficacité à 1 an comparable à celle du MTX (77).

Une surveillance des fonctions hépatiques, rénales et de la numération formule sanguine (NFS) est nécessaire avant de débiter le traitement. Ces tests sont à réitérer toutes les deux semaines lors des trois premiers mois de traitement, puis mensuellement jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois et enfin tous les trois mois par la suite (78).

La sulfasalazine est contre indiquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), d'hypersensibilité aux sulfamides ainsi que durant le premier mois d'allaitement (en raison du risque d'ictère néonatal). En revanche, son administration est possible au cours de la grossesse, sous réserve d'une diminution de la posologie.

#### 8.3.1.3. Léflunomide

Le léflunomide est un médicament administré par voie orale (Arava®) dont le métabolite actif, le tériflunomide (A77-1726), est responsable de la majeure partie de son activité pharmacologique. Il s'agit d'un immunosuppresseur présentant des propriétés anti-inflammatoires, dont le mécanisme repose sur l'inhibition de la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), essentielle à la prolifération des LcT activés, entraînant ainsi un blocage de la multiplication des cellules immunitaires impliquées dans l'inflammation articulaire.

La prise en charge par léflunomide est initiée par une dose de charge de 100 mg par jour, administrée en prise unique pendant 3 jours. Une fois cette phase initiale terminée, la dose d'entretien est fixée entre 10 à 20 mg par jour en prise unique, et doit être ajustée en fonction de la tolérance du patient ainsi que de l'activité de la PR.

Son efficacité clinique se manifeste à partir de 4 à 6 semaines pour atteindre une efficacité maximale à environ 6 mois de traitement.

En raison de la toxicité hépatique et hématologique importante du traitement, il est nécessaire de mettre en place une surveillance régulière de la fonction hépatique, de la NFS et de la pression artérielle avant et pendant le traitement. Par ailleurs, le dépistage de l'infection tuberculeuse latente par test IGRA (Interferon Gamma Release Assays) doit être réalisé avant la mise en route du traitement car le léflunomide peut entraîner la réactivation une tuberculose latente. Les tests IGRA mesurent la quantité

d'interféron gamma (une cytokine impliquée dans les mécanismes de défense immunitaire contre les infections) libérée par les lymphocytes T, d'un individu, lorsqu'ils sont exposés in vitro à des antigènes spécifiques du bacille de Koch (79).

Tout comme le MTX, le léflunomide possède un effet tératogène avéré, il est alors nécessaire d'utiliser une contraception efficace tout au long du traitement et jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement. Cela est dû à un métabolite de la molécule qui persiste pendant environ 2 ans dans l'organisme. Il est possible de réduire cette période grâce à une procédure de 11 jours appelée « washout » consistant en la prise de 8 g de colestyramine 3 fois par jour ou par la prise de 50 g de charbon activé en poudre 4 fois par jour (80,81).

#### 8.3.1.4. Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse (APS), utilisé chez certains patients atteints de PR par voie orale (Plaquenil®) pour son action immuno-modulatrice et anti-inflammatoire. Son mécanisme d'action n'est à ce jour pas encore élucidé.

Ce traitement n'est pas recommandé comme traitement de fond de première ligne dans la prise en charge de la PR en raison de son délai d'action prolongé, généralement estimé entre 4 à 6 mois. Il est ainsi prescrit en association avec un autre traitement de fond.

La posologie utilisée dans la PR correspond à 400 mg à 600 mg en une prise quotidienne lors d'un traitement d'attaque puis à une dose de 200 mg à 400 mg par jour en prise unique.

Les effets indésirables les plus sévères concernent principalement les complications cardiaques, oculaires, hépatiques et cutanées. Une surveillance de la fonction cardiaque ainsi que de la glycémie est requise tout au long du traitement. Par ailleurs, un bilan ophtalmique doit être réalisé avant l'initiation du traitement, puis renouvelé chaque année afin de dépister précocement une atteinte de la rétine pouvant justifier l'interruption du traitement (82).

### 8.3.2. Traitement de fond biologique : bDMARDs

Les biothérapies sont des molécules immunomodulatrices qui agissent de manière ciblée sur des cytokines pro-inflammatoires et des molécules situées à la surface de cellules immunitaires responsables de l'inflammation chronique des articulations.

Les bDMARDs sont systématiquement utilisés en association avec un csDMARDs. Ils sont proposés en cas d'insuffisance de réponse au traitement conventionnel utilisé en première ligne et en présence d'au moins un facteur de mauvais pronostic (71):

- présence d'au moins une érosion typique de PR
- positivité au FR ou à l'ACPA à titre élevés
- nombre important d'articulations gonflées avec une activité modérée ou élevée de la PR malgré le csDMARD utilisé
- valeurs élevées de VS ou de CRP
- Echec thérapeutique avec plus de deux csDMARDs

A l'officine, ils sont présents sous la forme de solutions injectables en sous-cutané qui se conservent au frais entre 2°C et 8°C et sont délivrés suite à la présentation d'une ordonnance d'exception à 4 volets. La prescription initiale doit être du milieu hospitalier et elle est réservée à certaines spécialités (dont les rhumatologues). Leur fréquence d'administration diffère en fonction de la spécialité (Tableau 5).

L'initiation des biothérapies nécessite le dépistage de certaines contre-indications telles que l'insuffisance cardiaque sévère, les infections chroniques évolutives et les cancers. Étant donné que ces traitements ciblent des cellules de l'immunité, leur administration peut rendre les patients vulnérables à des infections graves, il est alors important de rester vigilant à tout signe énonciateur d'infection tels que la fièvre ou encore la perte de poids (76).

Pour certaines molécules, il existe des biosimilaires possédant une structure chimique très proche mais pas strictement identique aux molécules biologiques de référence. Depuis l'arrêté du 20 février 2025, le pharmacien a le droit de substituer 9 familles de molécules biologiques à condition que le médecin n'ait pas mentionné l'exclusion de cette possibilité sur l'ordonnance. Parmi ces 9 familles figurent celles des médicaments biologiques de référence : Humira® (Adalimumab) et Enbrel® (Etanercept).

|                                     | Médicament biologique<br>de référence | Fréquence<br>d'administration                                                                                            |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anti-TNF <math>\alpha</math></b> | Etanercept 25 et 50 mg<br>(Enbrel®)   | 1 injection de 50 mg par<br>semaine ou 2 injections de<br>25 mg par semaine                                              |
|                                     | Adalimumab 40 mg<br>(Humira®)         | 1 injection toutes les 2<br>semaines                                                                                     |
|                                     | Certolizumab 200 mg<br>(Cimzia®)      | Dose de charge : 3 x 2<br>injections toutes les 2<br>semaines<br>Dose d'entretien : 1 injection<br>toutes les 2 semaines |
|                                     | Golumimab 50 mg<br>(Simponi®)         | 1 injection par mois en<br>même temps que le<br>csDMARD                                                                  |
| <b>Anti-IL 1</b>                    | Anakinra (Kineret®)                   | 1 injection par jour à la<br>même heure                                                                                  |
| <b>Anti-IL 6</b>                    | Tocilizumab (RoActemra®)              | 1 injection par semaine                                                                                                  |
|                                     | Sarilumab (Kevzara®)                  | 1 injection toutes les 2<br>semaines                                                                                     |
| <b>Anti-CD80/86</b>                 | Abatacept (Orencia®)                  | 1 injection par semaine                                                                                                  |

Tableau 5: Les bDMARDs et leurs modalités d'administration

### 8.3.3. Traitement de fond synthétique ciblé : tsDMARDs

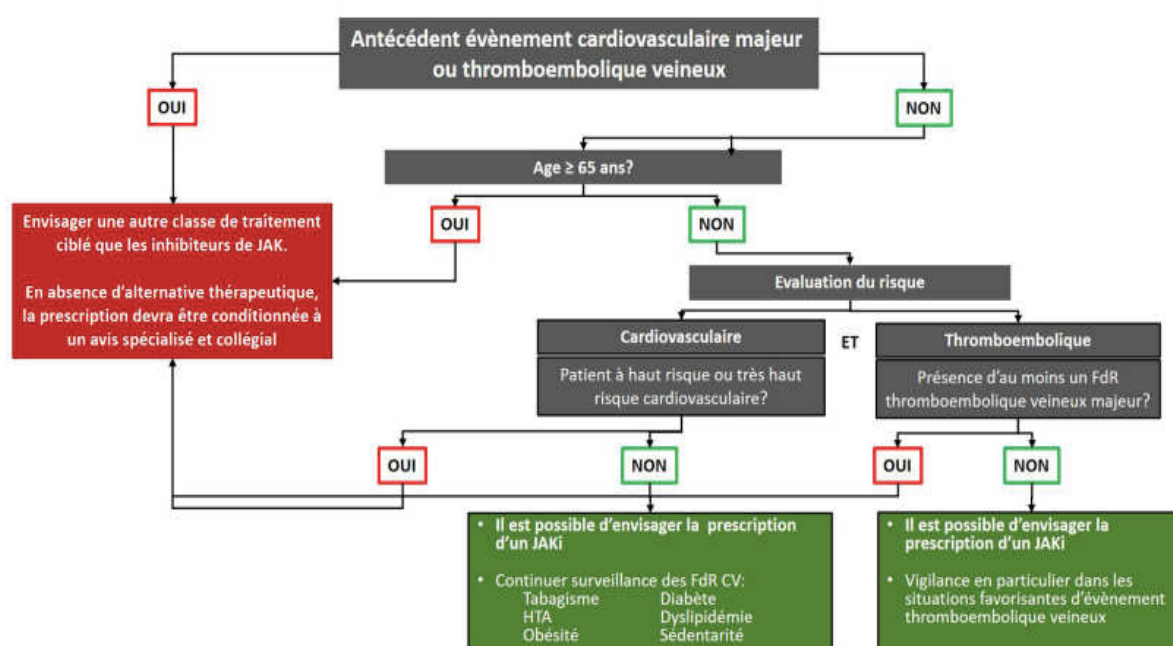
Les traitements de fond synthétiques ciblés exercent leur action sur des Janus Kinases (JAK). Ces enzymes sont impliquées dans des voies de signalisation cellulaire et se distinguent en 4 familles intracellulaires (83):

- JAK1 a un rôle significatif dans la médiation de signaux des cytokines inflammatoires
- JAK2 agit dans la médiation de l'érythropoïèse et de la myélopoïèse
- JAK3 intervient dans la lymphopoïèse et l'homéostasie immune
- Tyrosine kinase 2 exerce une action dans la signalisation inflammatoire et immunitaire

Les tsDMARDs sont des inhibiteurs de JAK (JAKi) empêchant la phosphorylation et l'activation des protéines STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Elles entraînent l'interruption de la cascade de signalisation JAK-STAT, réduisant ainsi l'expression de gènes pro-inflammatoires et la production de cytokines impliquées dans les maladies auto-immunes et inflammatoires telle que la PR (84).

Les JAKi sont recommandés suite à la réponse insuffisante à un traitement de fond conventionnel et biologique, ils doivent être utilisés de préférence en association avec un csDMARD. Tout comme les autres types de traitements de fond, leurs effets se manifestent de manière progressive, durant les premiers mois de traitement.

Leur prescription est restreinte et nécessite une ordonnance d'exception. Elle est soumise à des conditions particulières (Figure 19) en termes d'évaluation du risque d'évènements cardiovasculaires et thromboemboliques.



*Figure 19: Arbre décisionnel dans la prescription de JAKi en regard du risque cardiovasculaire (71)*

Actuellement il existe 4 molécules disposant d'une autorisation de mise sur le marché avec pour indication la PR. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 6) (83,85–87):

| Molécules et nom commercial | Baricitinib (OLUMIANT®)                                                                                                                                              | Upadacitinib (RINVOQ®)                            | Tofacitinib (XEJLANZ®)                                                                             | Filgotinib (JYSELECA®)                                                     |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Forme galénique             | Comprimés                                                                                                                                                            |                                                   |                                                                                                    |                                                                            |
| Mécanisme d'action          | Inhibiteur sélectif et réversible de JAK1 et JAK2                                                                                                                    | Inhibiteur sélectif et réversible de JAK1 et JAK3 | Inhibiteur sélectif et réversible de JAK1, JAK2, JAK3 et dans une moindre mesure tyrosine kinase 2 | Inhibiteur réversible et compétitif de l'ATP                               |
| Posologie                   | 2 à 4 mg 1 fois par jour                                                                                                                                             | 15 mg 1 fois par jour                             | 5 mg 2 fois par jour                                                                               | 200 mg 1 fois par jour (100 mg 1 fois par jour pour les patients > 65 ans) |
| Surveillance                | NFS, fonction hépatique, bilan lipidique, examens dermatologiques, dépistage de la tuberculose latente, dépistage des virus de l'hépatite B et C avant le traitement |                                                   |                                                                                                    |                                                                            |
| Effets indésirables         | Risque infectieux significatif, modifications du bilan lipidique, cytopénie, troubles digestifs, accidents thrombo-emboliques                                        |                                                   |                                                                                                    |                                                                            |
| Contre indications          | Infection systémiques graves actives (telle que la tuberculose), insuffisance hépatique sévère, grossesse et allaitement                                             |                                                   |                                                                                                    |                                                                            |

Tableau 6: Caractéristiques des tsDMARDs

## Partie 2 : L'ostéoporose

### 1. Définition

L'ostéoporose est une pathologie osseuse très répandue qui survient lorsqu'il n'y a plus d'équilibre entre la formation et la résorption osseuse. Elle est caractérisée par une fragilité osseuse qui a lieu suite à une réduction de la densité osseuse et à des altérations de l'architecture du tissu osseux (88). Ces modifications entraînent une diminution de la résistance mécanique osseuse pouvant conduire à des fractures.

On la qualifie également de « maladie silencieuse » car c'est une pathologie asymptomatique jusqu'à l'apparition de la première fracture (89).

Il est possible de distinguer deux grands types d'ostéoporose selon la cause de la maladie.

#### 1.1. Ostéoporose primaire

C'est le type d'ostéoporose le plus fréquent, il comprend :

- L'ostéoporose post-ménopausique liée à la carence en œstrogènes induite par la cessation d'activité ovarienne chez les femmes ;
- L'ostéoporose sénile liée au vieillissement, elle touche à la fois les hommes et les femmes de plus de 70 ans ;
- L'ostéoporose idiopathique qui apparaît dans de rares cas chez des enfants, des femmes non ménopausées ou encore chez des hommes de moins de 50 ans (90,91).

#### 1.2. Ostéoporose secondaire

L'ostéoporose secondaire est la résultante d'une maladie, du mode de vie ou de la prise de certains traitements médicamenteux qui vont accélérer davantage la dégradation osseuse. Parmi les causes identifiées, on retrouve notamment (90,92):

- Les corticostéroïdes
- L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Des troubles hormonaux (hypercorticisme, hyperparathyroïdie)

- Le tabagisme
- L'alcoolisme chronique
- La maladie coéliquue
- La PR

## 2. Épidémiologie

Une méta-analyse de plus de 80 études a été réalisée en 2021 afin d'évaluer la prévalence mondiale de l'ostéoporose (93). Les résultats décrivent que :

- La prévalence de l'ostéoporose chez la femme était de 23,1%
- La prévalence de l'ostéoporose chez l'homme était de 11,7%

Selon cette analyse, la prévalence est deux fois plus faible chez l'homme et peut s'expliquer de différentes manières :

- L'absence de ménopause
- Une espérance de vie plus courte que les femmes et par conséquent moins de temps afin de développer la maladie
- Une masse osseuse plus importante durant la croissance

En ce qui concerne les femmes de plus de 65 ans, il est estimé que 39% d'entre elles sont atteintes d'ostéoporose tandis que pour celles de plus de 80 ans, la proportion augmente jusqu'à 70% (94).

Au cours de l'année 2019 en France (95), une estimation des personnes atteintes d'ostéoporose a été effectuée. Celle-ci recensait plus de 4 millions de cas avec 484 000 fractures de fragilité qui se traduisaient essentiellement par (Figure 20) :

- Des fractures vertébrales
- Des fractures du col du fémur
- Des fractures du poignet

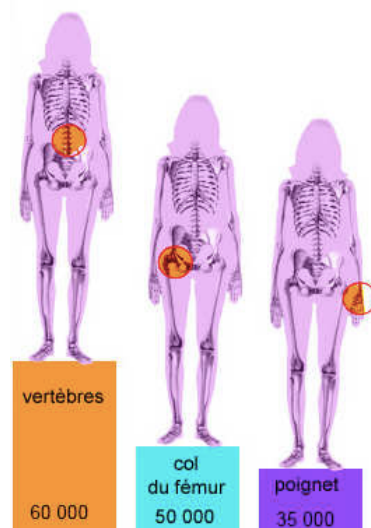


Figure 20 : Fractures ostéoporotiques les plus fréquentes en France (96)

### 3. Le tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif calcifié à structure lamellaire qui possède 3 grandes fonctions (97) :

- Mécanique : il va soutenir le corps, permettre la locomotion et protéger les organes vitaux grâce à sa rigidité
- Métabolique : il participe à l'équilibre phosphocalcique de l'organisme par le stockage et la libération de minéraux
- Hématopoïétique : il abrite la moelle hématopoïétique qui produit les cellules sanguines

Le squelette humain comporte cinq types d'os en fonction de leur forme, leur localisation et leurs caractéristiques. On peut alors distinguer (Figure 21) :

- les os longs qui comprennent 3 parties : les épiphyses aux extrémités, la diaphyse qui est la partie médiane et les métaphyses entre les deux précédentes
- les os plats qui sont minces et légèrement courbés, ils présentent deux faces plus ou moins parallèles
- les os courts qui ont une forme plus ou moins cubiques
- les sésamoïdes qui sont ancrés dans un tendon et permettent de réduire la friction
- les os irréguliers qui ont une forme et une structure complexe, et n'appartiennent à aucune des catégories citées précédemment (98)

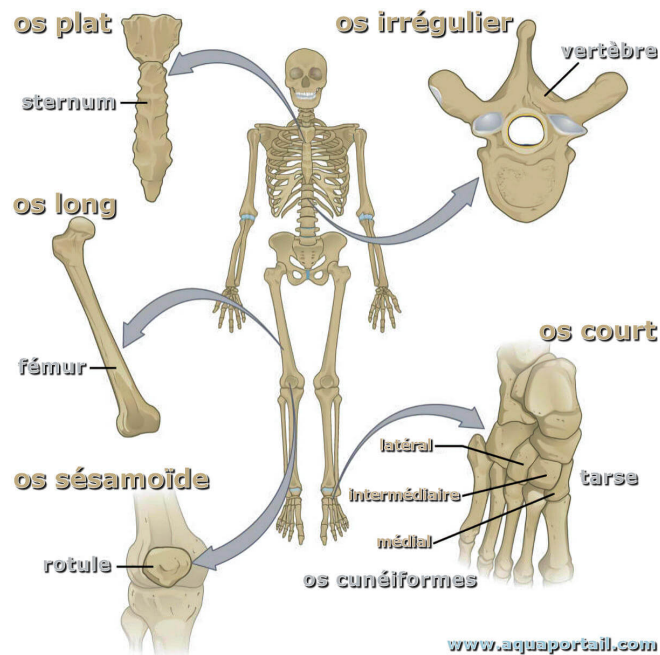


Figure 21 : Les 5 types d'os (99)

Le tissu osseux est un tissu vivant et dynamique qui permet la formation et la résorption de l'os. Il va comporter :

- De la matrice extracellulaire constituée d'une partie organique et d'une partie minérale
- Des cellules osseuses qui sont des ostéoblastes, des ostéocytes, des ostéoclastes et les cellules bordantes

### 3.1. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire confère au tissu osseux de la rigidité par sa partie minérale et de la flexibilité par sa partie organique.

#### 3.1.1. Partie organique

Elle représente 30% de la masse sèche de la matrice extracellulaire (MEC) (100). Elle est produite par les ostéoblastes, on l'appelle également ostéoïde avant le processus de minéralisation. Elle se compose :

- Essentiellement de collagène de type 1 (environ 90%)
- D'autres glycoprotéines comme l'ostéocalcine qui intervient dans la minéralisation osseuse, l'ostéonectine qui fait la jonction entre les parties minérales et organiques, l'ostéopontine qui lie l'hydroxyapatite aux cellules

osseuses et les protéoglycanes qui jouent un rôle important dans la structure de la matrice extracellulaire

### 3.1.2. Partie minérale

Elle représente 70% de la masse sèche de la MEC. Elle est constituée de minéraux tels que : le calcium, le phosphore, le sodium, le potassium et le magnésium.

Suite à l'action de l'enzyme phosphatase alcaline, il se produit une minéralisation des sels minéraux qui forment des cristaux de phosphate de calcium (hydroxyapatite). Ces cristaux s'intercalent entre les fibres de collagène par le biais de l'ostéonectine et donnent le caractère rigide au tissu osseux.

## 3.2. Les cellules osseuses

Comme nous l'avons vu précédemment, le tissu osseux présente 4 types de cellules osseuses parmi lesquelles on pourra distinguer les cellules ostéoformatrices (ostéoblastes, cellules bordantes et ostéocytes) des cellules ostéorésorbantes (ostéoclastes).

### 3.2.1. Ostéoblastes

Les ostéoblastes dérivent des cellules souches mésenchymateuses pluripotentes. Ils sont responsables de la formation de la partie organique de la matrice extracellulaire en produisant du collagène de type I et des protéines telles que l'ostéocalcine et l'ostéopontine (101).

Les ostéoblastes vont également jouer un rôle dans le processus de minéralisation de la matrice extracellulaire par la synthèse de phosphatase alcaline.

Ils jouent un rôle clef dans la régulation du remodelage osseux et possèdent de nombreux récepteurs (hormonaux, aux cytokines et aux facteurs de croissance et de différenciation).

Une fois leur fonction accomplie, les ostéoblastes peuvent subir 3 phénomènes :

- Se transformer en ostéocytes en se logeant dans les ostéoplastes (cavités situées dans la MEC)
- Se mettre dans un état quiescent sous la forme de cellules bordantes
- Mourir par apoptose

### 3.2.2. Cellules bordantes

Les cellules bordantes correspondent à des ostéoblastes au repos qui peuvent redevenir des ostéoblastes actifs suite à un stimulus.

### 3.2.3. Ostéocytes

Les ostéocytes sont des ostéoblastes différenciés. Ils représentent plus de 90% des cellules osseuses adultes (102). Ils se situent dans les ostéoplastes de la MEC osseuse minéralisée qui sont reliés entre eux par des jonctions communicantes et donc dans l'incapacité de se diviser.

Les ostéocytes participent au maintien de la matrice osseuse, ils perçoivent les variations de contraintes mécaniques et communiquent l'information aux autres ostéocytes et aux ostéoblastes par le biais des jonctions communicantes. Ils permettent également de maintenir l'homéostasie phosphocalcique en régularisant les échanges d'ions.

### 3.2.4. Ostéoclastes

Les ostéoclastes dérivent de la lignée hématopoïétique monocyttaire. Leur différenciation va dépendre du système RANK/RANK-L et de l'ostéoprotégérine (OPG). Ces cellules sont responsables de la résorption osseuse en s'attaquant à la MEC.

## 4. Le remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus physiologique perpétuel à travers lequel un os endommagé ou ancien est remplacé par un tissu neuf. Il est responsable de la croissance mais également de l'adaptation du tissu osseux aux contraintes mécaniques et de contrôler l'homéostasie phosphocalcique (94).

Le cycle du remodelage osseux s'effectue au niveau des Unités Multicellulaires de Base (UMB) dans lesquelles on retrouve les ostéoclastes et les ostéoblastes.

Un cycle se déroule sur une période de 4 à 6 mois en fonction de la nature de l'os et comporte 6 étapes (Figure 22) qui seront détaillées ci-après.

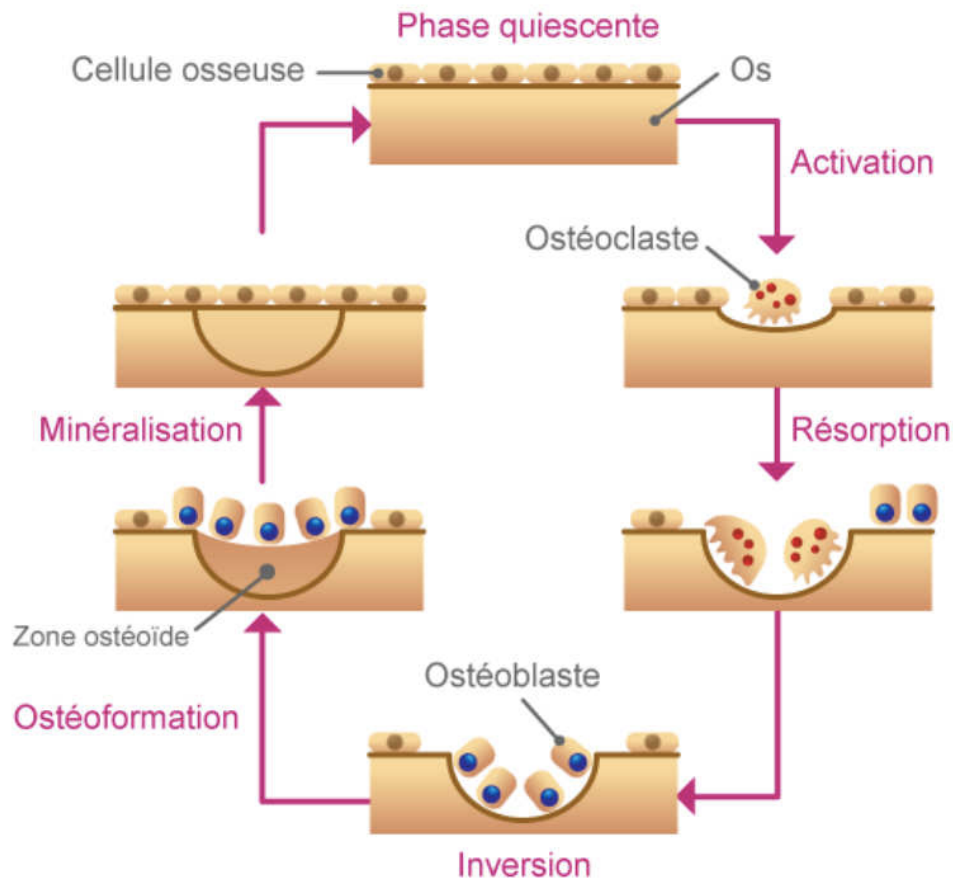


Figure 22 : Cycle du remodelage osseux (103)

#### 4.1. Les étapes du remodelage osseux

##### 4.1.1. Phase d'activation

Cette phase correspond à l'initiation du remodelage osseux où des signaux (hormonaux ou locaux) recrutent des cellules précurseurs afin de former des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse.

Un signal local peut être induit par une contrainte mécanique exercée sur la matrice osseuse, ce qui provoque l'apoptose des ostéocytes. Cette apoptose d'ostéocytes empêche la production de facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) qui a pour rôle d'inhiber l'ostéoclastogenèse, ce qui permet la formation d'ostéoclastes (104).

La diminution des concentrations sériques en calcium peut donner lieu à un signal hormonal par le biais de parathormone (PTH). La PTH agit sur les ostéoblastes en augmentant l'expression de RANK-L et elle inhibe également la sécrétion d'OPG, ce qui aura pour conséquences respectives l'augmentation de la différenciation des ostéoblastes en ostéocytes et de favoriser la formation d'ostéoclastes (105).

#### 4.1.2. Phase de résorption

Au cours de cette phase, les ostéoclastes se lient à la surface de la MEC et la dégradent en y formant des lacunes de réversion (103). On observe alors la dissolution de la phase minérale par acidification et la dégradation de la matrice organique par l'action de protéases. L'apoptose programmée des ostéoclastes marque la fin de la phase de résorption.

#### 4.1.3. Phase de réversion

La phase de réversion initie la transition entre la résorption et la formation. Des cellules mononucléées de la lignée ostéoblastiques préparent le dépôt de la nouvelle matrice osseuse au niveau de la surface érodée.

#### 4.1.4. Phase de formation

Cette phase débute par la différenciation des précurseurs de la lignée ostéoblastique en ostéoblastes qui ont pour rôle de combler les lacunes de résorption en produisant une nouvelle matrice organique (ostéoïde) riche en collagène de type I.

#### 4.1.5. Phase de minéralisation

La phase de minéralisation est caractérisée par l'incorporation de cristaux d'hydroxyapatite au sein du tissu ostéoïde. Ce phénomène va dépendre de la concentration locale en calcium et de la concentration en phosphate dans les vésicules

de la MEC. Au terme de cette phase, les ostéoblastes se différencient en ostéocytes ou en cellules bordantes, les autres meurent par apoptose.

#### 4.1.6. Phase de quiescence

Cette phase va marquer la fin du cycle de remodelage osseux, l'os entre dans un état quiescent où il ne se produit ni résorption, ni formation osseuse jusqu'à la prochaine activation.

### 4.2. Régulation du remodelage osseux

Il existe de nombreux facteurs qui entrent en jeu pour réguler le remodelage osseux. Avec le vieillissement, le processus de remodelage osseux devient moins efficient. Ce qui rompt l'équilibre entre la formation et la résorption osseuse. C'est le cas dans certaines pathologies, notamment l'ostéoporose.

#### 4.2.1. Système RANK/RANK-L

Le RANK-L est une cytokine produite par les ostéoblastes, les ostéocytes et les LcT activés. Il se fixe sur le récepteur RANK (Figure 23) qui se trouve à la surface des ostéoclastes et des précurseurs des ostéoclastes, déclenchant une cascade de signaux l'origine de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes. Le système RANK/RANK-L favorise la résorption osseuse (106).

#### 4.2.2. OPG

L'OPG est également sécrétée par les ostéoblastes. C'est un récepteur qui va jouer le rôle de leurre pour RANK-L. En effet, la liaison de RANK-L à un récepteur OPG (Figure 23) va empêcher l'interaction entre RANK-L et les récepteurs RANK des ostéoclastes, ce qui a pour conséquence de diminuer la différenciation et l'activation des ostéoclastes. OPG va amoindrir le phénomène de résorption osseuse.

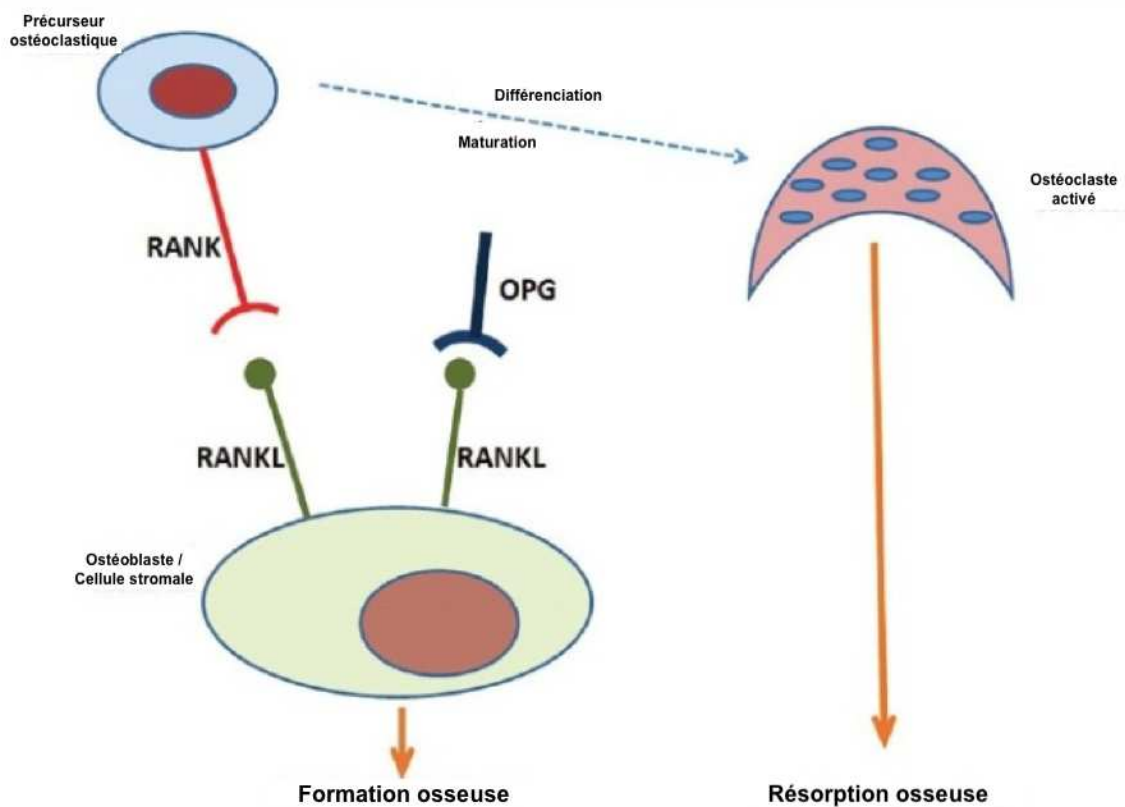


Figure 23 : Système RANK/RANK-L/OPG (107)

#### 4.2.3. Facteurs hormonaux

Les hormones jouent un rôle important dans la régulation du remodelage osseux. Elles vont agir en modulant l'activité des cellules osseuses, ce qui va influencer la densité et la structure du squelette.

Les principales hormones (102,108) intervenant dans la régulation du remodelage osseux sont :

- PTH : Elle est synthétisée et sécrétée par les glandes parathyroïdes. Elle a pour rôle de maintenir l'homéostasie du calcium sanguin. Elle peut également provoquer la synthèse d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) qui stimule la différenciation des ostéoblastes et l'activité des ostéoclastes. Elle favorise à la fois la résorption et la formation osseuse.

- Calcitriol (forme hormonale active de la vitamine D) : Elle joue un rôle important dans l'homéostasie phosphocalcique au niveau de l'os. Elle favorise la minéralisation osseuse en fournissant les substrats nécessaires.
  
- Œstrogènes : Ce sont des hormones sexuelles qui vont moduler à la fois l'activité des ostéoblastes et celle des ostéoclastes. Elles agissent sur les ostéoclastes en réduisant leur activité et en augmentant leur apoptose tandis qu'elles inhibent l'apoptose des ostéoblastes. Lors de l'ostéoporose post-ménopausique, on observe une carence en œstrogènes qui va rompre l'équilibre entre la formation et la résorption osseuse, notamment par l'augmentation de RANK-L et la diminution d'OPG. On observe alors une résorption osseuse accrue qui entraîne une perte de la densité osseuse.
  
- Calcitonine : Elle est produite dans les cellules parafolliculaires de la thyroïde. Elle se lie aux récepteurs de la calcitonine présents sur les ostéoclastes, ce qui provoque leur inhibition et la diminution du nombre d'ostéoclastes. Elle possède alors l'effet de diminuer la résorption osseuse.
  
- GC : Ils augmentent l'expression de RANK-L, et diminuent celle des récepteurs OPG, favorisant la différenciation et la maturation des ostéoclastes, et prolongeant la durée de vie des ostéoclastes en inhibant leur apoptose. D'autre part, ils augmentent l'apoptose des ostéoblastes, augmentant alors la résorption osseuse, et diminuant la formation osseuse et la densité minérale osseuse (DMO) (109).  
 Une augmentation des doses supra-physiologiques en GC, notamment observée au cours d'un traitement prolongé, peut induire une ostéoporose dite secondaire.

#### 4.3. Homéostasie phosphocalcique

Le calcium et le phosphate sont des ions essentiels qui interviennent dans la minéralisation osseuse et d'autres mécanismes biologiques. L'os joue un rôle métabolique important en stockant les réserves corporelles en calcium (99%) et en

phosphore (85%) dans sa matrice sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite (110). Comme nous l'avons vu précédemment, cette homéostasie confère à l'os sa dureté et sa résistance mécanique mais elle est également essentielle pour la régulation du remodelage osseux. Deux autres organes sont fortement impliqués dans la régularisation phosphocalcique : l'intestin qui est responsable de l'absorption des ions dont l'apport provient de l'alimentation et les reins qui sont responsables de l'excrétion et de la réabsorption.

Il existe différents facteurs hormonaux qui interviennent dans la régulation de ce métabolisme phosphocalcique (111):

- La PTH : a une action hypercalcémiante et hypophosphatémiante. Elle est sécrétée par les glandes parathyroïdes en réponse à une baisse de calcium sanguin. Son action consiste à stimuler la libération de calcium et de phosphate depuis l'os, augmenter la résorption rénale du calcium, diminuer la réabsorption rénale du phosphate, et stimuler la production rénale de calcitriol.
- La vitamine D active (calcitriol) : a une action hypercalcémiante et hyperphosphatémiante. Elle est produite sous l'action de la PTH. Elle augmente l'absorption intestinale de calcium et de phosphate.
- FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) : a une action hypophosphatémiante. Il est produit par l'os suite à un excès de phosphate. Il diminue la réabsorption rénale du phosphate et inhibe la production de calcitriol.

## 5. Diagnostic de l'ostéoporose

Le diagnostic de l'ostéoporose doit être débuté si un patient présente des facteurs de risque de la pathologie et/ou suite à une première fracture. Il repose essentiellement sur un interrogatoire réalisé par un médecin qui permet d'identifier les facteurs de risque chez le patient et sur l'évaluation de la DMO par densitométrie. En cas d'ostéoporose avérée, des analyses biologiques peuvent également être réalisées, celles-ci permettent d'éliminer les causes d'ostéoporoses secondaires.

### 5.1. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'ostéoporose sont nombreux. Il est possible de distinguer les facteurs de risques non modifiables de ceux qui sont évitables (en fonction du mode de vie ou de l'état de santé) (112,113).

Parmi les facteurs de risque non modifiables, on retrouve :

- Les personnes de plus de 65 ans
- Le sexe féminin
- Une origine caucasienne
- Une ménopause précoce
- Un antécédent familial chez les parents au 1<sup>er</sup> degré
- Des troubles neuromusculaires ou orthopédiques
- Une DMO basse
- Les maladies chroniques
- La polyarthrite rhumatoïde

Les facteurs de risque évitables de l'ostéoporose sont :

- Le tabagisme
- Un IMC inférieur à 19kg/m<sup>2</sup>
- La malnutrition (carence en protéines et en calcium)
- La prise de certains médicaments (ex : les GC)
- La sédentarité
- Une faible exposition au soleil entraînant une carence en vitamine D
- Une immobilisation prolongée

### 5.2. Ostéodensitométrie

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ostéoporose est une pathologie asymptomatique souvent révélée suite à une fracture. Cependant, en l'absence de fracture par fragilité osseuse, il est tout de même possible de réaliser le diagnostic de cette maladie. La technique de référence est l'ostéodensitométrie ou DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry), un examen radiologique permettant d'évaluer la DMO.

Cet examen se base sur le principe de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X qui consiste à faire passer un faisceau de rayons X à travers un os qui va absorber une

partie de l'énergie. L'énergie résiduelle qui passe à travers l'os est alors mesurée et correspond à la DMO, exprimée en g/cm<sup>2</sup> (114). Plus la DMO est faible, plus le risque de fracture est important. L'irradiation utilisée au cours de cet examen est relativement faible puisqu'elle est 5 à 20 fois moins importante que celle utilisée au cours d'une radiographie pulmonaire (115).

Les mesures sont habituellement réalisées à deux endroits :

- Au niveau du col du fémur
- Sur le rachis lombaire (de L2 à L4) (116)

Chez les patients pour lesquels il est impossible d'effectuer les mesures au niveau des deux sites cités, il est possible de le faire sur la partie distale et la partie proximale de l'avant-bras.

Les résultats de l'ostéodensitométrie sont ensuite comparés à la valeur moyenne d'un échantillon de référence constitué d'adultes jeunes (entre 20 à 30 ans et de la même ethnie) afin de déterminer la valeur du T-score.

En se basant sur la classification établie par l'OMS, le T-score permet différentes interprétations quant au diagnostic de l'ostéoporose (Tableau 6) :

| Résultat                                              | Interprétation                  |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>T-score &gt; -1</b>                                | Normal                          |
| <b>-2,5 &lt; T-score ≤ -1</b>                         | Ostéopénie                      |
| <b>T-score ≤ -2,5</b>                                 | Ostéoporose                     |
| <b>T-score ≤ -2,5 avec une ou plusieurs fractures</b> | Ostéoporose sévère (ou établie) |

Tableau 7 : Classification diagnostique de l'ostéoporose (115)

En France, l'ostéodensitométrie est un examen pris en charge par l'Assurance Maladie, sur présentation d'une prescription médicale, à hauteur de 70% sur un tarif fixé à 39,96€ (117,118) sous réserve de remplir les conditions établies par la HAS (Figure 24). Le premier examen est pris en charge :

**1) Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :**

**a) en cas de signes d'ostéoporose :**

- découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
- antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).

**b) en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :**

- lors d'une **corticothérapie systémique** prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;
- **antécédent documenté** de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogenèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).

**2) Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous THM à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :**

- a) antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
- b) indice de masse corporelle  $< 19 \text{ kg/m}^2$  ;
- c) ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- d) antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone.

Figure 24 : Indications de l'ostéodensitométrie(118)

Un deuxième ostéodensitométrie peut être nécessaire dans certains cas chez la femme ménopausée et faire l'objet d'une nouvelle prise en charge par l'assurance maladie si la patiente :

- Arrête son traitement anti-ostéoporotique (en excluant les arrêts pour cause d'effets indésirables)
- A obtenu une valeur normale ou une ostéopénie au cours du premier examen et qu'aucun traitement n'a été mis en place. Il est possible d'effectuer à nouveau le test 3 à 5 ans plus tard en cas d'apparition de nouveaux facteurs de risque.

### 5.3. Le FRAX®

Le FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) est un outil qui calcule le risque de fracture ostéoporotique majeure (au niveau des vertèbres, de la hanche ou de l'humérus) sur 10 ans (119). Il permet d'aiguiller les praticiens quant à la nécessité de l'instauration d'un traitement. L'utilisation du FRAX® n'est donc pas nécessaire dans les cas où une indication thérapeutique est évidente: chez les patients qui présentent un antécédent de fracture sévère ou un T-score inférieur ou égal à -3.

C'est un outil facile à utiliser qui a été créé en 2008 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il se base sur 12 différents paramètres qui correspondent aux facteurs de risque cliniques de la maladie (Figure 25).

Pays: **Royaume-Uni** Nom/Identité:  [A propos des facteurs de risques](#)

**Questionnaire:**

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance  
Âge:  Date de Naissance: A:  M:  J:

2. Sexe ☐ Masculin ☐ Féminin

3. Poids (kg)

4. Taille (cm)

5. Fracture antérieure ☒ Non ☐ Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche. ☒ Non ☐ Oui

7. Actuellement Fumeur ☒ Non ☐ Oui

8. Glucocorticoïdes ☒ Non ☐ Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde ☒ Non ☐ Oui

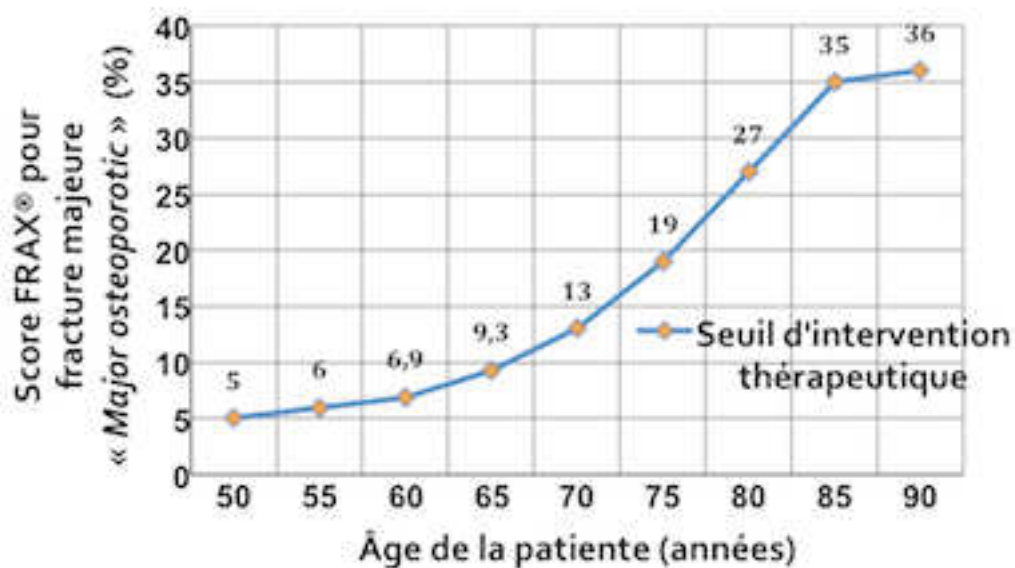
10. Ostéoporose secondaire ☒ Non ☐ Oui

11. Acool trois unités par jour ou plus ☒ Non ☐ Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm<sup>2</sup>)  
Choisissez BMD

Figure 25 : Questionnaire FRAX (120)

Après avoir utilisé l'outil FRAX®, on obtient alors un score FRAX qui est comparé à la valeur théorique d'une personne du même sexe et du même âge ayant déjà fait une fracture (121). Si la valeur du score obtenu est supérieure à cette valeur théorique, il faut alors mettre en place un traitement spécifique. La courbe de la Figure 26 constitue le seuil d'intervention thérapeutique chez les femmes.



*Figure 26 : Seuil d'intervention thérapeutique chez les femmes (121)*

#### 5.4. Examens biologiques

Dans le cas d'une ostéoporose avérée, des examens biologiques peuvent être réalisés afin d'éliminer l'éventualité d'une cause secondaire à la pathologie et d'adapter la prise en charge.

Les différents tests pouvant être réalisés vont comprendre (122–124):

- Une analyse de sang complète et un test de vitesse de sédimentation afin de détecter une maladie inflammatoire ou un syndrome myéloprolifératif ;
- Un dosage de TSH (hormone thyroïdienne), de FT4 (thyroxine libre), d'iPTH (intact parathyroid hormone), de l'HbA1c (hémoglobine glyquée), de 25OH (calcifédiol) Vitamine D ou encore de la créatinémie (pouvant être liés des maladies métaboliques comme l'hyperthyroïdie, l'hyperparathyroïdie, le diabète, l'ostéomalacie ou une insuffisance rénale). Ces dosages permettent de rechercher une potentielle ostéopathie métabolique ;
- La recherche d'une cause toxique induite par l'effet iatrogène d'un traitement (corticothérapie, anti-hormones, immunosuppresseurs, etc)
- Il est également possible de réaliser un bilan phosphocalcique ou de doser les différents marqueurs biologiques du remodelage osseux

Il existe de nombreuses causes potentielles à une ostéoporose secondaire c'est pourquoi il n'est ni pratique ni approprié de réaliser tous ces tests de manière

systematique. Néanmoins, la partie suivante abordera les différents aspects de la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre pour prévenir l'ostéoporose chez les patients atteint de PR.

## Partie 3 : Lien entre polyarthrite rhumatoïde et ostéoporose

### 1. Prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints de PR

Au cours des dernières décennies, le risque accru de fractures de fragilité dans le cadre de la PR a été recensé et ce malgré les avancées significatives en termes de diagnostic, de prévention et de traitements.

Une méta-analyse a été effectuée en 2022, comptabilisant 57 études internationales et plus de 220 000 cas de PR, afin de déterminer la prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints de PR (125). Cette analyse a évalué la prévalence globale à 27,6% (Tableau 8) soit presque deux fois supérieure à celle de la population générale.

| Groupes                           | Nombre d'études | Taux de prévalence<br>ES (IC à 95 %) |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| <b>Date de publication</b>        |                 |                                      |
| 1962–2010                         | 14              | 21,6 % (15,8–27,4)                   |
| 2011–2015                         | 12              | 36,2 % (24,5–47,8)                   |
| 2016–2021                         | 31              | 27,1 % (20,7–33,4)                   |
| <b>Score de risque de l'étude</b> |                 |                                      |
| Faible risque                     | 43              | 29,8 % (26,2–33,5)                   |
| Modéré                            | 13              | 19,3 % (13,9–24,7)                   |
| Risque élevé                      | 1               | 33,9 % (33,6–34,1)                   |
| <b>Continents</b>                 |                 |                                      |
| Asie                              | 26              | 30,6 % (23,2–38,0)                   |
| Europe                            | 17              | 25,6 % (18,7–32,4)                   |
| Amérique                          | 9               | 19,5 % (15,9–23,1)                   |
| Afrique                           | 2               | 46,1 % (40,8–51,3)                   |
| Dans l'ensemble                   | 57              | 27,6 % (23,9–31,3)                   |

Tableau 8 : Résumé des résultats de la méta-analyse (125)

Les valeurs les plus élevées ont été identifiées sur le continent africain (46,1%) et le continent asiatique (30,6%). Les disparités de la prévalence entre les pays et continents peuvent s'expliquer par les différences au niveau de leur situation

économique, des années où les études ont eu lieu ou encore de la prise en charge des pathologies au sein du territoire.

Ces résultats nous permettent de nous pencher sur les différents facteurs contribuant à cette augmentation de prévalence d'ostéoporose chez les patients atteints de PR.

## 2. Mécanismes physiopathologiques et facteurs de risque

### 2.1. Sédentarité

Comme nous l'avons vu précédemment, le mode de vie, et en particulier le niveau d'activité physique, joue un rôle majeur dans le maintien du capital osseux. A l'inverse, la sédentarité et l'inactivité sont suspectées d'accélérer la perte osseuse et d'augmenter le risque fracturaire (126).

Ce phénomène s'explique par la dépendance du remodelage osseux aux signaux mécaniques. Les ostéocytes initient des réponses adaptatives d'activation du remodelage suite à la détection de contraintes mécaniques issues de l'activité (102). L'absence ou la réduction prolongée de stimulus mécaniques altèrent la sensibilité des ostéocytes et l'équilibre du remodelage osseux, penchant la balance en faveur de la résorption osseuse.

La PR est une pathologie invalidante en regard de son atteinte articulaire systémique provoquant des douleurs et des inflammations chroniques, rendant les mouvements difficiles et désagréables pour les patients. Les patients souffrent souvent d'une fatigue persistante, limitant leur capacité à maintenir une activité physique régulière. De plus, la raideur, la perte de mobilité et les potentielles déformations articulaires réduisent leur capacité à effectuer des mouvements quotidiens. La PR est associée à une baisse de motivation et une tendance à l'inactivité, contribuant à la sédentarité et à la diminution de la DMO (127).

## 2.2. Auto-anticorps et microenvironnement osseux

La PR est caractérisée par une rupture de la tolérance du soi et la production d'auto-anticorps FR et ACPA. Certaines études récentes viennent soutenir le rôle des auto-anticorps de la PR dans la pathogenèse de l'ostéoporose.

Les ACPA constituent le marqueur sérologique le plus spécifique dans le diagnostic de la PR et permettent de prédire la gravité de la maladie. De plus, ils peuvent se lier directement aux protéines citrullinées des précurseurs des ostéoclastes (Figure 27), stimulant ainsi leur différenciation et leur activité, ce qui favorise la résorption osseuse. Les ACPA pouvant apparaître avant l'apparition des premiers symptômes articulaires, leur présence représente un facteur de risque spécifique à la perte osseuse, et ce indépendamment de l'inflammation clinique (128).

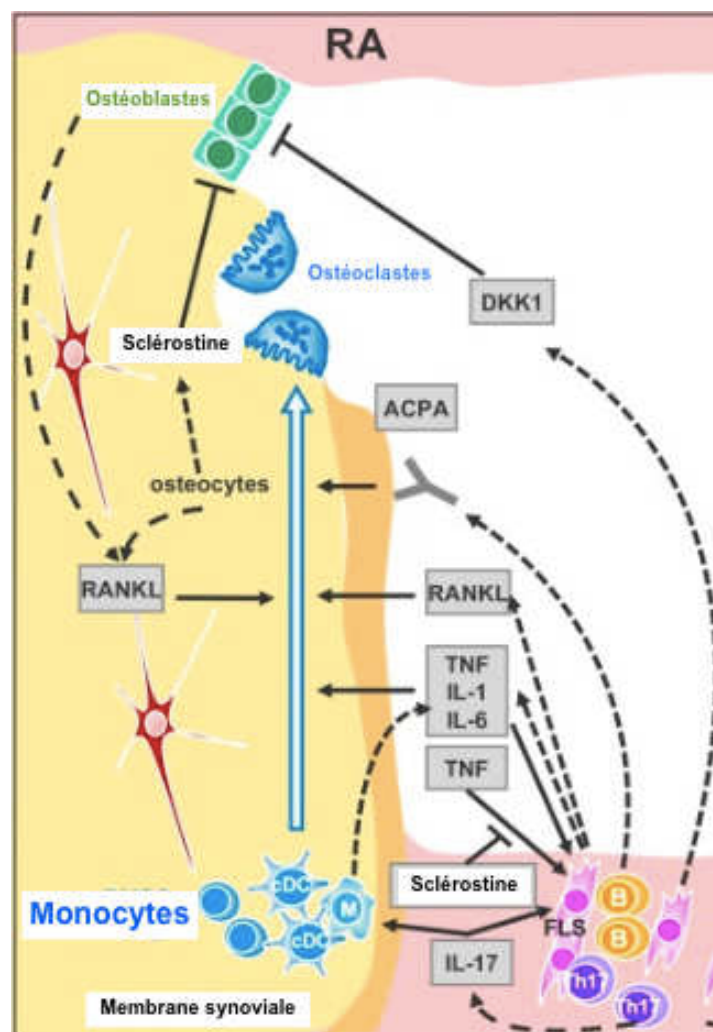


Figure 27: Réseau de signalisation entre la membrane synoviale et l'os dans la PR(128)

Les résultats pour le FR sont plus nuancés. Seul, son impact direct sur la DMO semble faible mais il potentialiserait les effets délétères des ACPA en amplifiant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), renforçant ainsi l'activation des ostéoclastes (129,130).

## 2.3. Inflammation chronique

### 2.3.1. Activation de l'ostéoclastogenèse

Comme évoqué précédemment, le système RANK/RANKL/OPG occupe un rôle central dans le remodelage osseux : RANKL se lie à son récepteur RANK, induisant l'activation des ostéoclastes et favorisant la résorption osseuse, tandis qu'OPG agit tel un leurre pour RANKL, inhibant l'ostéoclastogenèse.

Dans le cadre de la PR, les fibroblastes synoviaux et les LcT activés expriment et sécrètent des quantités accrues de RANKL sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires. L'augmentation du rapport RANKL/OPG favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes à partir de précurseurs myéloïdes, entraînant une résorption osseuse accrue au niveau local.

### 2.3.2. Cytokines pro-inflammatoires

Certaines cytokines pro-inflammatoires (Tableau 7), en particulier TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 et IL-17, contribuent de manière importante à la dérégulation du remodelage osseux chez les patients atteints de PR.

#### 2.3.2.1. TNF- $\alpha$ et IL-1

Le TNF- $\alpha$  et l'IL-1, produits par les monocytes et les macrophages, agissent en synergie pour favoriser la différenciation des ostéoclastes (131).

Ces cytokines stimulent la résorption osseuse en induisant l'expression RANKL sur les fibroblastes synoviaux, les ostéoclastes, les lymphocytes T et B. Par ailleurs, le TNF- $\alpha$  possède une action de blocage de la formation osseuse en inhibant les ostéoblastes et en favorisant leur apoptose, via la stimulation de la production de Dickkopf-1 (DDK-1) (128,132).

### 2.3.2.2. IL-6

L'IL-6, quant à elle, est produite par les macrophages et les fibroblastes synoviaux. Elle augmente l'expression de RANKL par les fibroblastes, les LcT et les ostéoblastes, favorisant la résorption osseuse. De plus l'IL-6 réduit l'expression de certains gènes intervenant dans la différenciation des ostéoblastes. Par ailleurs, l'IL-6 amplifie l'inflammation et l'ostéoclastogénèse en intervenant dans la différenciation des Lc Th17 (133,134).

### 2.3.2.3. IL-17 et LcT Th17

Les LcT ont également une place importante dans l'atteinte osseuse en cas de PR, en particulier leurs phénotypes LcT Th1 et LcT Th17.

Les LcT Th17 interviennent dans l'ostéoclastogénèse par divers mécanismes :

- Ils induisent la production des cytokines pro-ostéoclastogènes telles que l'IL-17, le TNF- $\alpha$  et le RANKL (132) qui stimulent la différenciation et l'activation des ostéoclastes
- Ils amplifient l'inflammation locale et la résorption osseuse à travers leur production d'IL-17. En effet, l'IL-17 amplifie les effets inflammatoires des TNF- $\alpha$  et de l'IL-6, tout en stimulant l'expression de RANKL des fibroblastes synoviales, la source principale de RANKL dans la PR (131,134).

| Cytokine                       | Effet sur l'os                              | Mécanisme d'action                          |
|--------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | ↑ résorption osseuse<br>↓ formation osseuse | ↑ RANKL<br>↑ DKK-1, Inhibition ostéoblastes |
| <b>IL-1</b>                    | Augmente la résorption osseuse              | ↑ RANKL, synergie avec TNF- $\alpha$        |
| <b>IL-6</b>                    | Augmente la résorption osseuse              | ↑ RANKL<br>↑ Différenciation Lc Th17        |
| <b>IL-17</b>                   | Augmente la résorption osseuse              | ↑ RANKL                                     |

Tableau 9: Résumé des effets des cytokines sur l'os

## 2.4. Iatrogénie liée à la prise de glucocorticoïdes

Comme expliqué précédemment, les GC sont des médicaments anti-inflammatoires très souvent recommandés au début de la prise en charge thérapeutique des symptômes de la PR. Leur efficacité est cependant contrebalancée par de nombreux effets indésirables, parmi lesquels l'ostéoporose secondaire occupe une place majeure. En effet il est largement admis qu'une utilisation prolongée et à forte dose de GC représente un facteur de risque dans le développement de l'ostéoporose. L'ostéoporose induite par les GC correspond à la forme la plus courante d'ostéoporose secondaire (135). Les GC affectent le mécanisme de remodelage osseux en agissant directement sur les cellules osseuses.

### 2.4.1. Effets sur les ostéoblastes

Les GC inhibent la prolifération des ostéoblastes en bloquant la voie de signalisation Wnt. Il est important de noter que la voie de signalisation Wnt contribue au maintien de la DMO, au niveau maximal de la masse osseuse et à la réponse osseuse suite à une charge mécanique (136).

Les GC diminuent la différenciation et la maturation des ostéoblastes également par d'autres mécanismes (109):

- L'augmentation de la différenciation des cellules souches mésenchymateuses (dont proviennent les ostéoblastes) en adipocytes, au détriment de l'ostéoblastogenèse
- L'inhibition de l'activité de Runt (rôle dominant dans la différenciation des précurseurs ostéoblastiques en ostéoblastes)
- La stimulation d'antagonistes de la protéine morphogénique osseuse 2 (BMP2) (pouvant activer la voie de signalisation Wnt)
- Suppression du facteur de transcription Osterix (impliqué dans la différenciation des ostéoblastes et dans la minéralisation osseuse)
- Induction de l'apoptose des ostéoblastes par l'augmentation de facteurs pro-apoptotiques

#### 2.4.2. Effets sur les ostéoclastes

Les GC ont un impact sur le système RANK/RANKL/OPG en stimulant l'expression de la PTH qui, pour rappel, a un rôle essentiel dans l'homéostasie phosphocalcique et le remodelage osseux. Il se produit alors une augmentation de l'expression de RANKL et diminution d'OPG au niveau des ostéocytes et des ostéoblastes, favorisant ainsi la différenciation et l'activité ostéoclastique, et donc la résorption osseuse (109,137).

Par ailleurs, à des doses élevées en GC, il est possible d'observer une augmentation de M-CSF, contribuant au recrutement des précurseurs ostéoclastiques et essentiel à la régulation de la différenciation des ostéoclastes (136).

Les GC ont également pour effet de diminuer le phénomène d'apoptose des ostéoclastes, prolongeant ainsi leur durée de vie et leur activité (138).

#### 2.4.3. Effets sur les ostéocytes

En ce qui concerne les ostéocytes, une prise de GC pourrait induire une activation de la caspase 3 dans les ostéocytes, menant à leur apoptose (109). Cette diminution du nombre d'ostéocytes est responsable d'une diminution en OPG, favorisant ainsi la formation d'ostéoclastes et la résorption osseuse.

### 3. Mesures préventives non pharmacologiques

#### 3.1. Dépistage systématique

Comme décrit ici, les patients atteints de PR présentent un risque de fracture nettement supérieur à celui de la population générale, en raison des facteurs liés à la pathologie (sédentarité, auto-immunité, inflammation chronique) et aux traitements (glucocorticoïdes). Il est alors important d'effectuer une évaluation systématique et régulière de la DMO par DEXA ainsi que du risque fracturaire par FRAX.

Bien que les recommandations pour le dépistage et la gestion de l'ostéoporose chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires soient toujours en cours d'élaboration en Europe par l'EULAR(139), des recommandations ont été publiées aux États-Unis par l'ACR en 2022. Elles incitent à un dépistage systématique des patients

atteints de PR, en particulier pour les personnes âgées, les femmes ménopausées, en cas d'antécédent de fracture de fragilité, en cas d'immobilité, et si le patient est traité par corticothérapie depuis plus de 3 mois (140).

Dans les différentes directives internationales qui ont été publiées ces dernières années, la fréquence des surveillances n'est pas clairement définie :

- Les recommandations françaises de la SFR mentionnent une surveillance des comorbidités (dont l'ostéoporose fait partie) mais sans fixer de périodicité (71)
- Les recommandations de l'ACR préconisent une évaluation de la DMO toutes les 1 à 2 années suivant un traitement sous glucocorticoïdes (140)

Toutefois, un consensus de rhumatologues à Taïwan ayant eu lieu en 2022 conseille un dépistage de l'ostéoporose et du risque fracturaire chez les patients atteints de PR au moins une fois tous les 3 ans (141).

### 3.2. Activité physique

L'activité physique fait l'objet de fausses croyances selon lesquelles elle serait délétère au regard de l'état général d'un patient atteint de PR alors qu'en réalité elle possède un impact positif sur l'activité de la pathologie et qu'elle permettrait de diminuer le risque d'ostéoporose (142).

En effet, selon les recommandations de la HAS de 2024 sur l'activité physique en cas de PR, il est confirmé qu'un programme d'activité sportive pourrait être à l'origine d'une diminution de la CRP et de la VS, et que celui-ci ne représenterait pas un facteur aggravant au score DAS28. Bien que l'effet direct de l'activité sportive sur l'ostéoporose dans la PR n'ait pas fait l'objet d'études, elle pourrait tout de même avoir un impact positif compte tenu du mécanisme de la maladie, en limitant la perte osseuse et en diminuant le risque de chute suite à un renforcement des muscles (143).

Les activités physiques régulières à intensité faible sont à privilégier, telles que la marche, la natation ou encore le vélo. Il est également possible de réaliser des exercices avec des poids afin de renforcer les os de régions ciblées. Des activités visant à améliorer l'équilibre et la posture permettent de diminuer le risque de chute et de ralentir la détérioration osseuse (144).

Cependant l'activité physique doit être adaptée à chaque patient et peut faire l'objet d'une consultation médicale. Celle-ci sera personnalisée suivant la présence de douleurs chroniques, de fatigue, de facteurs de risque cardiovasculaires et de lésions ostéoarticulaires (143). En cas de poussées inflammatoires, les articulations concernées ne doivent pas être sollicitées.

### 3.3. Sevrage tabagique

Le sevrage tabagique est recommandé afin de réduire le risque d'ostéoporose. En effet, la nicotine possède la capacité d'impacter directement la DMO en inhibant la production d'ostéoblastes (145).

Par ailleurs, le tabagisme agit de manière indirecte sur la DMO et sur la survenue de l'ostéoporose en agissant sur la testostérone et les œstrogènes, possédant un rôle protecteur dans le métabolisme osseux. Chez les femmes, on observe une augmentation du métabolisme des œstrogènes, pouvant conduire à une ménopause prématurée (2 années avant les femmes ne fumant pas) (146).

### 3.4. Calcium et vitamine D

Le calcium possède un rôle structural dans la constitution du squelette, plus particulièrement dans la minéralisation de l'os, tandis que la vitamine D est indispensable à l'absorption du calcium. Il est alors essentiel de les retrouver en quantité suffisante dans l'organisme afin d'assurer le maintien de la DMO et de la qualité de l'os.

De manière naturelle, il est possible d'assurer un apport en vitamine D par une consommation d'aliments riches en vitamine D (tels que les jaunes d'œuf, les abats ou les poissons gras) ou par une exposition au soleil (source naturelle principale) (147). Pour les personnes à risque élevé d'ostéoporose, notamment les patients atteints de PR, il est important d'assurer une quantité de vitamine D suffisante. Il est possible de déterminer ce taux via un dosage plasmatique de la 25 OH vitamine D. Cette concentration doit se trouver entre 50 et 60 ng/mL et une carence est définie par une concentration inférieure à 10 ng/mL (148).

La supplémentation en vitamine D se fait soit par une administration quotidienne de petites doses de vitamine D (sous la forme de gouttes buvables ou sous la forme de comprimés en association avec du calcium), soit par une administration ponctuelle à forte dose, comprise entre 50 000 et 200 000 UI de vitamine D.

Parallèlement à la vitamine D, la quantité de calcium ingérée doit être suffisante. Son apport peut également se faire par le biais de l'alimentation (les produits laitiers et les eaux minérales riches en calcium). Les recommandations en calcium ont été établies par l'EFSA (European Food Safety Agency) et l'IOF (International Osteoporosis Foundation) en 2013, celles-ci varient en fonction de l'âge (Tableau 10).

| Population (ans) | Apport calcique (mg/j) | Source |
|------------------|------------------------|--------|
| 0-6 mois         | 200                    | IOF    |
| 7-11 mois        | 280                    | EFSA   |
| 1-3              | 450                    | EFSA   |
| 4-10             | 800                    | EFSA   |
| 11-17            | 1150                   | EFSA   |
| Femme 18-50      | 1000                   | IOF    |
| Grossesse 14-18  | 1300                   | IOF    |
| Grossesse 19+    | 1000                   | IOF    |
| Ménopause        | 1200                   | IOF    |
| Homme 18-70      | 1000                   | IOF    |
| Homme 70+        | 1200                   | IOF    |

Tableau 10 : Apports en calcium cibles en fonction de l'âge(149)

Une supplémentation en calcium par voie orale est par ailleurs possible, seul ou en association avec de la vitamine D. La posologie est de 1 à 3 prises quotidiennes pour une dose de 500 mg à 1,5 g par jour.

#### 4. Stratégies de prise en charge thérapeutique

##### 4.1. Minimiser l'utilisation des GC

Les GC détiennent une place importante dans la prise en charge de la PR débutante en tant que traitement d'appoint suite à l'introduction d'un DMARD, le temps que celui-ci fasse effet. Leur usage permet d'améliorer rapidement les symptômes de douleur et la qualité de vie des personnes atteintes. Cependant, même une dose faible, de 5 à 7,5 mg/j, augmente le risque d'ostéoporose et de fracture.

Afin de réduire le risque d'ostéoporose secondaire induite par l'utilisation de GC, l'EULAR et la SFR ont proposé les recommandations suivantes (67,71):

- Les GC sont prescrits à la posologie la plus courte et la plus faible possibles
- Leur prescription doit prendre en compte les potentielles contre-indication et faire l'objet d'une évaluation de la balance bénéfice/risque du patient
- Leur utilisation s'accompagne de mesures de prévention des potentiels effets indésirables
- Dès l'initiation du traitement, il faut envisager une stratégie de réduction progressive permettant leur arrêt dans les 3 à 6 mois.

##### 4.2. Contrôle optimal de la PR

L'inflammation chronique dans le cadre de la PR est l'une des principales causes de perte osseuse pouvant entraîner une ostéoporose. Afin de limiter ce risque, la prise en charge thérapeutique de la PR doit être instaurée de manière précoce et adaptée au patient.

Comme expliqué précédemment, l'objectif recherché est la rémission ou au minimum une faible activité de la maladie. Selon l'actualisation des recommandations de la SFR, suite à l'initiation d'un traitement de fond, des évaluations sont effectuées (Figure 28) de manière périodique dans le but de déterminer l'atteinte des objectifs ou le besoin d'ajuster le traitement :

- Une vérification intermédiaire à 3 mois établissant une potentielle amélioration significative (diminution du score DAS28 d'au moins 1,2)

- Un bilan à 6 mois déterminant si l'objectif a été atteint : une rémission (score DAS28 < 2,6) ou une faible activité (score DAS28 compris entre 2,6 et 3,2 inclus)

A l'issue de ces 6 mois, si l'objectif thérapeutique est atteint, la prise en charge thérapeutique du patient se poursuit alors avec le traitement de fond instauré, tandis que la corticothérapie est interrompue. En cas de maintien de la rémission après l'arrêt des GC, une réduction progressive de la posologie du traitement de fond peut éventuellement être envisagée.

En revanche, en situation d'échec thérapeutique, il convient d'évaluer la présence de facteurs de mauvais pronostic afin d'adapter la stratégie de prise en charge. Ce changement peut consister en une modification ou une association de traitement de fond conventionnel, voire en l'introduction d'une thérapie ciblée.

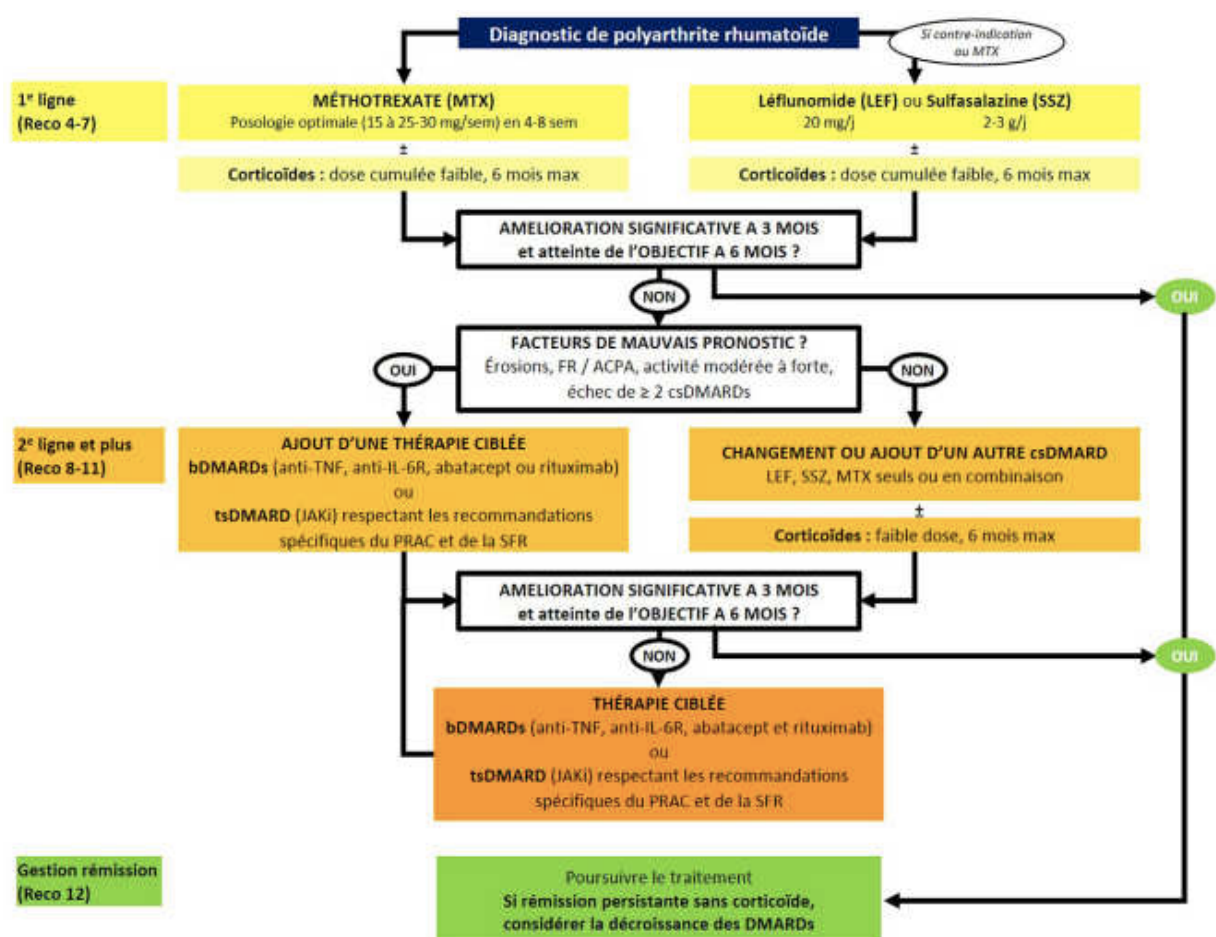
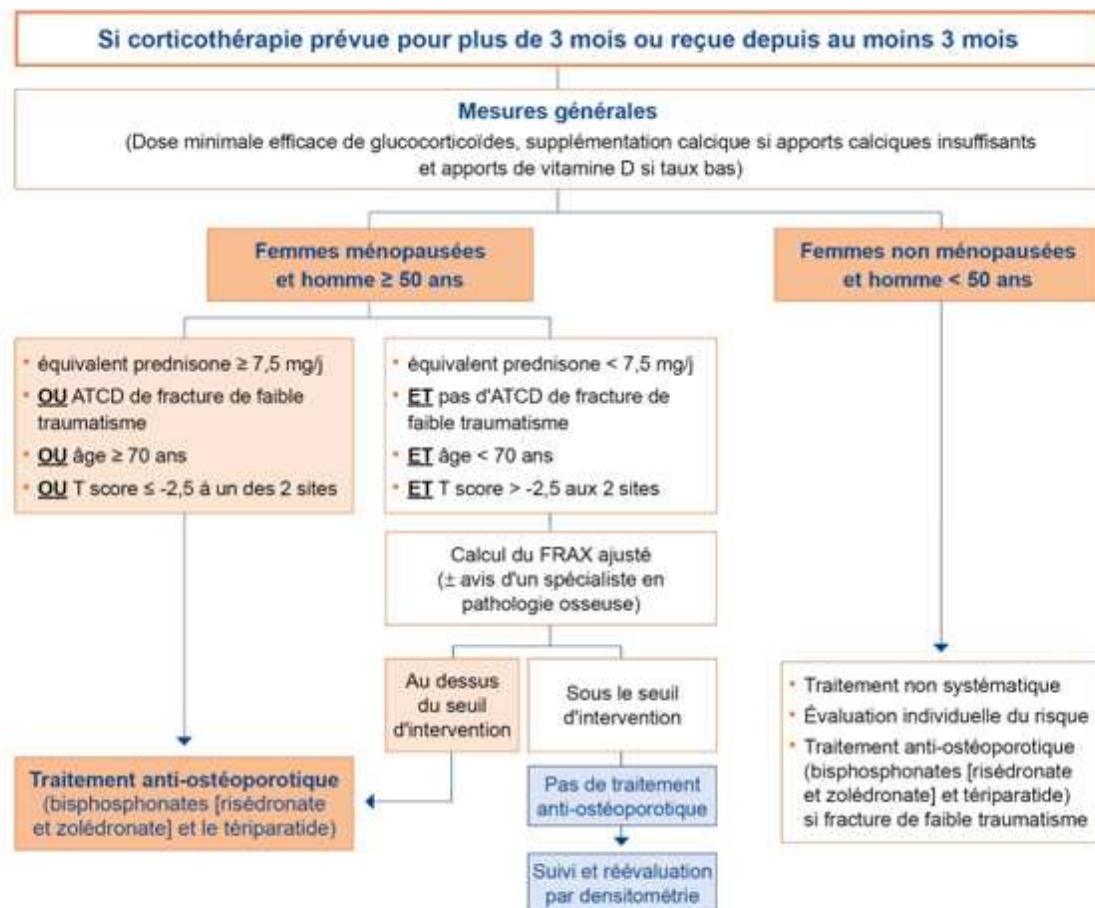


Figure 28: Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique de la PR (71)

#### 4.3. Traitements anti-ostéoporotiques

Selon les recommandations de la HAS (Figure 29) (150), un traitement préventif de l'ostéoporose peut être mis en place, en complément de mesures générales (sevrage tabagique, apports en calcium et vitamine D), à condition qu'une corticothérapie soit prévue ou initiée pour une période de plus de 3 mois. La PR, impliquant la prise de GC dans sa phase débutante, entre alors dans ce cadre.



*Figure 29: Arbre décisionnel de prise en charge de l'ostéoporose en cas de corticothérapie (150)*

Le traitement préventif de l'ostéoporose est alors initié dans 3 situations :

- Chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans en cas de fracture de faible traumatisme (fracture de fragilité)
- Chez les femmes ménopausées et hommes de plus de 50 ans :
  - o Avec un équivalent supérieur à 7,5 mg journalier de prednisone possédant un des critères suivants : antécédent de fracture de fragilité, âgé supérieur à 70 ans, T-score inférieur ou égal à -2,5

- Avec un équivalent inférieur à 7,5 mg journalier de prednisone possédant l'ensemble des critères suivants : pas d'antécédent de fracture de fragilité, âge inférieur à 70 ans, T-score supérieur à -2,5 et un score FRAX supérieur au seuil d'intervention

Les traitements préconisés sont soit des biphosphonates (acide risédronique ou acide zolédronique), soit le téraparatide.

#### 4.3.1. Biphosphonates

Les biphosphonates sont des médicaments anti-résorptifs qui ralentissent le remodelage osseux. Ils sont indiqués en première intention dans la prévention de l'ostéoporose secondaire (135).

Les biphosphonates azotés, tels que le risédronate et le zolédronate, se fixent directement sur la matrice osseuse (Figure 30) puis sont internalisés par les ostéoclastes au cours de la résorption osseuse. Ils réduisent alors l'activité des ostéoclastes en favorisant leur apoptose. En effet ils inhibent l'enzyme farnesyl pyrophosphate synthétase de la voie métabolique du mevalonate, bloquant la prénylation des protéines essentielles à la fonction et à la survie des ostéoclastes (151,152).

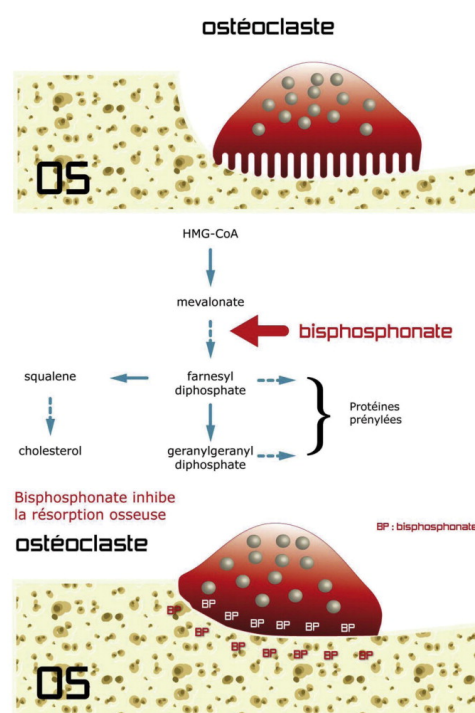


Figure 30: Action des biphosphonates azotés sur la résorption osseuse (151)

Les caractéristiques des deux biphosphonates utilisés dans la prévention de l'ostéoporose chez un patient atteint de PR sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau 11) (153–155):

| Molécule et nom commercial | Risédrone (ACTONEL®)                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zolédronate (ACLASTA®)                                                                                           |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Effets                     | Augmentation de la DMO et réduction du risque de fracture vertébrale et de la hanche                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                  |
| Forme galénique            | Comprimé                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Solution pour perfusion intraveineuse                                                                            |
| Posologie                  | 5 mg/j ou 35 mg/semaine ou 75 mg 2 jours de suite 1 fois par mois                                                                                                                                                                                                                                 | 5 mg annuel                                                                                                      |
| Précautions d'emploi       | Le matin à jeun, 30 minutes avant le petit déjeuner, à distance de 2h des autres médicaments par voie orale, en position debout ou assise et ne pas se recoucher après la prise pour éviter le développement d'ulcérations œsophagiennes. Nécessite de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire | Hydratation correcte indispensable avant la perfusion<br>Nécessite de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire |
| Effets indésirables        | Troubles digestifs<br>Ostéonécrose de la mâchoire<br>Hypocalcémie<br>Douleurs musculo-squelettiques<br>Céphalées                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                  |
| Contre indications         | Allergie aux biphosphonates<br>Hypocalcémie<br>Insuffisance rénale grave<br>Grossesse et allaitement                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                  |

Tableau 11: Caractéristiques du Risédronate et du Zolédronate

#### 4.3.2. Tériparatide

Le tériparatide est un analogue de la parathormone, utilisé en seconde intention dans la prévention de l'ostéoporose secondaire. Il stimule la formation osseuse par diminution de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes tout en augmentant l'activité des ostéoblastes. De plus, il agit sur l'homéostasie phosphocalcique en augmentant la résorption tubulaire du calcium, l'absorption intestinale du calcium et l'excrétion rénale du phosphate. Il permet de prévenir les fractures vertébrales et les fractures périphériques.

En France, le traitement est uniquement pris en charge par la Sécurité Sociale en cas de présence d'au moins deux fractures vertébrales (155). C'est un médicament prescrit sur une ordonnance d'exception, commercialisé sous le nom commercial FORSTEO®. Il existe également des biosimilaires : LIVOGIVIA®, MOVYMIA®, SONDELBAY®, TERROSA® et YORVIPATH®.

Il s'administre par voie injectable en dose journalière de 20 µg. La durée du traitement est limitée à 24 mois, de manière non renouvelable au cours de la vie du patient, par précaution en raison d'ostéosarcomes (cancer des os) observés sur des modèles animaux.

Ses effets indésirables comprennent les douleurs musculo-squelettiques, des céphalées, des dyspnées, des troubles digestifs, des troubles cardiovasculaires, des vertiges, des anémies, des hypercholestérolémies.

Le traitement sera contre-indiqué en cas de cancer osseux, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale sévère, d'antécédent de radiothérapie du squelette, de métastase osseuse, de grossesse et d'allaitement.

## Conclusion

La PR est une maladie auto-immune systémique complexe, résultant d'une interaction étroite entre prédisposition génétique, facteurs hormonaux et environnementaux. Elle se caractérise par une inflammation chronique des articulations, conduisant progressivement à une destruction ostéoarticulaire irréversible, mais également à des atteintes systémiques susceptibles d'altérer considérablement la qualité de vie des patients.

L'émergence des traitements de fond conventionnels puis des thérapies ciblées a permis d'améliorer significativement le pronostic fonctionnel des patients à long terme, leur offrant la possibilité d'une rémission clinique ou d'un contrôle de l'activité de la maladie. Cependant la prise en charge de la pathologie n'en reste pas moins laborieuse, requérant un suivi et une stratégie thérapeutique individualisée, ainsi qu'une collaboration pluridisciplinaire étroite.

Parallèlement, l'ostéoporose constitue une complication fréquente des patients atteints de PR. Sa prévalence accrue chez cette population s'explique par la combinaison de facteurs tels que la sédentarité, l'action de certains auto-anticorps, l'inflammation chronique et les effets iatrogènes des GC. Ces éléments contribuent au déséquilibre de la formation et de la résorption osseuse, majorant alors le risque fracturaire et aggravant la morbidité.

La compréhension du lien physiopathologique entre PR et ostéoporose met en évidence l'importance d'établir une stratégie thérapeutique préventive visant à diminuer la perte osseuse. Cette stratégie, à intégrer dès le diagnostic de la PR, repose sur des mesures hygiéno-diététiques (activité physique adaptée, sevrage tabagique, apport suffisant en calcium et vitamine D), une optimisation des traitements et de l'activité de la PR. Lorsque ces mesures ne suffisent pas, un traitement anti-ostéoporotique pourra être initié.

Dans cette perspective, le rôle du pharmacien d'officine s'avère être crucial. Il contribue à la surveillance des effets indésirables, à l'identification des interactions médicamenteuses et à l'éducation thérapeutique du patient favorisant une meilleure observance et la prévention des complications. Son expertise médicamenteuse et sa

proximité avec les patients en font un acteur essentiel à la prévention et au suivi de ces deux pathologies étroitement liées.

.

# Bibliographie

1. Ligue suisse contre le rhumatisme [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Qu'est-ce que le rhumatisme? Disponible sur: <https://www.ligues-rhumatisme.ch/blog/2016/quest-ce-que-le-rhumatisme>
2. Articulation normale | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/articulation-normale-0>
3. Qu'est-ce qu'une polyarthrite rhumatoïde (PR) ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quest-ce-qu'une-polyarthrite-rhumatoide-pr>
4. Polyarthrite rhumatoïde | Deuxième Avis [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.deuxiemeavis.fr/pathologie/polyarthrite-rhumatoide>
5. Dumusc A, So A. Complications et atteintes systémiques de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse. 12 mars 2014;421:590-4.
6. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Rheumatol. 25 sept 2023;5(10):e594-610.
7. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 9 juill 2021;12:686155.
8. Pina Vegas L, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A. Prevalence, mortality, and treatment of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of the French National Health Data System, 2010–2019. Joint Bone Spine. 1 janv 2023;90(1):105460.
9. Xu Y, Wu Q. Prevalence Trend and Disparities in Rheumatoid Arthritis among US Adults, 2005–2018. J Clin Med. 26 juill 2021;10(15):3289.
10. Finckh A, Gilbert B, Hodgkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 6 sept 2022;
11. VIDAL [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Polyarthrite rhumatoïde - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>
12. Inserm [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Polyarthrite rhumatoïde · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/polyarthrite-rhumatoide/>
13. Humphreys JH, Verstappen SMM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshall T, Symmons DPM. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis. août 2013;72(8):1315-20.
14. Guillemin F, Briançon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low Incidence of Rheumatoid Arthritis in France. Scand J Rheumatol. 1 janv 1994;23(5):264-8.
15. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden - PMC [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4465879/?fbclid=IwY2xjawEwTbZleHRuA2FibQlXMAABHV3gBAGQy\\_XuQMirsSqs\\_PH3EoPz102zIZItUYNddp3hUksHYNM1j25ELA\\_aem\\_TvhngvuEkQrf3fqUkKvQQQ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4465879/?fbclid=IwY2xjawEwTbZleHRuA2FibQlXMAABHV3gBAGQy_XuQMirsSqs_PH3EoPz102zIZItUYNddp3hUksHYNM1j25ELA_aem_TvhngvuEkQrf3fqUkKvQQQ)
16. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. févr 2017;31(1):3-18.
17. Quelles sont les causes de la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/quelles-sont-les-causes-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
18. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol. 2022;44(1):47-62.
19. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. Cells. 23 oct 2021;10(11):2857.
20. Petrovská N, Prajzlerová K, Vencovský J, Šenolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. Autoimmun Rev. 1 mai 2021;20(5):102797.
21. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-systeme-immunitaire/systeme-de-l-human-leukocyte-antigen-hla>
22. HLA - TCR [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://ressources.campus.sanofi.fr/transplantation/comprendre-l-alloreactivite/acteurs/tcr/>

23. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol.* juin 2016;12(6):335-43.
24. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol.* 8 juill 2014;10(10):602.
25. Chang HH, Liu GY, Dwivedi N, Sun B, Okamoto Y, Kinslow JD, et al. A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22. *JCI Insight.* 20 oct 2016;1(17):e90045.
26. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* oct 2013;45(2):170-9.
27. Koper-Lenkiewicz OM, Sutkowska K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kowalewska E, Matowicka-Karna J. Proinflammatory Cytokines (IL-1, -6, -8, -15, -17, -18, -23, TNF- $\alpha$ ) Single Nucleotide Polymorphisms in Rheumatoid Arthritis—A Literature Review. *Int J Mol Sci.* janv 2022;23(4):2106.
28. Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD Open.* 9 janv 2024;10(1):e003338.
29. Chen WMY, Subesinghe S, Muller S, Hider SL, Mallen CD, Scott IC. The association between gravidity, parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 1 avr 2020;50(2):252-60.
30. Hadizadeh F, Johansson T, Johansson Å, Karlsson T, Ek WE. Effects of oral contraceptives and menopausal hormone therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 29 sept 2023;63(8):2101.
31. Eun Y, Jeon KH, Han K, Kim D, Kim H, Lee J, et al. Menopausal factors and risk of seropositive rheumatoid arthritis in postmenopausal women: a nationwide cohort study of 1.36 million women. *Sci Rep.* 27 nov 2020;10:20793.
32. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TWJ. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* déc 2010;69(12):2062-6.
33. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* mai 2010;34(3):J258-265.
34. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):512-5.
35. Sparks JA, Chang SC, Deane KD, Gan RW, Demoruelle MK, Feser ML, et al. Associations of smoking and age with inflammatory joint signs among first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Results from the Studies of the Etiology of RA. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* août 2016;68(8):1828.
36. Larsen MGR, Overgaard SH, Petersen SR, Møllegaard KM, Munk HL, Nexø AB, et al. Effects of smoking on clinical treatment outcomes amongst patients with chronic inflammatory diseases initiating biologics: secondary analyses of the prospective BELIEVE cohort study. *Scand J Immunol.* 2024;100(3):e13395.
37. Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ Health Perspect.* oct 1999;107(Suppl 5):793.
38. Blanc PD, Järvholm B, Torén K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am J Med.* oct 2015;128(10):1094-101.
39. Maeda Y, Takeda K. Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med.* déc 2019;51(12):1-6.
40. Lin L, Zhang K, Xiong Q, Zhang J, Cai B, Huang Z, et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. *J Autoimmun.* 1 déc 2023;141:103001.
41. Ciesielski O, Biesiekierska M, Panthu B, Soszyński M, Pirola L, Balcerczyk A. Citrullination in the pathology of inflammatory and autoimmune disorders: recent advances and future perspectives. *Cell Mol Life Sci.* 25 janv 2022;79(2):94.
42. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis, Prediction and Prevention – An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* févr 2021;73(2):181-93.
43. Mellado M, Martínez-Muñoz L, Cascio G, Lucas P, Pablos JL, Rodríguez-Frade JM. T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 27 juill 2015;6:384.
44. Tu J, Hong W, Zhang P, Wang X, Körner H, Wei W. Ontology and Function of Fibroblast-Like and Macrophage-Like Synoviocytes: How Do They Talk to Each Other and Can They Be Targeted for Rheumatoid Arthritis Therapy? *Front Immunol.* 26 juin 2018;9:1467.
45. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 10 août 2024]. Disponible sur: <https://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>
46. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 août 2024]. Polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état. Cette recommandation est suspendue. Disponible sur: <https://www.has->

- sante.fr/jcms/c\_606483/fr/polyarthrite-rhumatoide-prise-en-charge-en-phase-d-etat-cette-recommandation-est-suspendue
47. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 15 août 2024]. Polyarthrite rhumatoïde (PR) - Troubles osseux, articulaires et musculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux-articulaires-et-musculaires/maladies-articulaires/polyarthrite-rhumatoide-pr>
  48. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 23 août 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=d%C3%A9formation%20en%20coup%20de%20vent%20ulnaire>
  49. Doigt en maillet | Hand Surgeon Montreal [Internet]. Dr Daniel Durand. [cité 23 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ddchirurgiedelamain.ca/fr/condition/doigt-en-maillet/>
  50. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 29 août 2024]. Déformation en col-de-cygne - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/maladies-de-la-main/déformation-en-col-de-cygne>
  51. Newzealand. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Institut Français de Chirurgie de la Main. 2016 [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: <https://institut-main.fr/polyarthrite-rhumatoide/>
  52. NRAS [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Nodules rhumatoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Disponible sur: <https://nras.org.uk/fr/resource/rheumatoid-nodules/>
  53. Syndrome de Felty - Symptômes, Traitements, Causes et Diagnostic [Internet]. [cité 26 sept 2024]. Disponible sur: <https://arthritis.ca/a-propos-de-l-arthrite/les-types-d-arthrite-de-a-a-z/types/syndrome-de-felty>
  54. Comment diagnostiquer la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-diagnostiquer-la-polyarthrite-rhumatoide>
  55. Heidari B. Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. *Casp J Intern Med*. 2011;2(1):161-70.
  56. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 3 avr 2020;9(4):880.
  57. Jiang Y, Zhong S, He S, Weng J, Liu L, Ye Y, et al. Biomarkers (mRNAs and non-coding RNAs) for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 1 févr 2023;14:1087925.
  58. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2023 [cité 12 oct 2024]. Facteur rhumatoïde: taux normal et interprétation. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=facteur-rhumatoide-taux-normal-interpretation-risque-polyarthrite>
  59. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Évaluation du patient présentant des symptômes articulaires - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/prise-en-charge-du-patient-souffrant-de-symptômes-articulaires/évaluation-du-patient-présentant-des-symptômes-articulaires>
  60. Polyarthrite rhumatoïde : définition, symptômes et avis de spécialistes [Internet]. [cité 15 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.deuxiemeavis.fr/pathologie/polyarthrite-rhumatoide>
  61. Kgoebane K, Ally MMTM, Duim-Beytell MC, Suleman FE. The role of imaging in rheumatoid arthritis. *SA J Radiol*. 11 juill 2018;22(1):1316.
  62. Comment se manifeste la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-manifeste-la-polyarthrite-rhumatoide>
  63. Communication S. Comment votre médecin évalue-t-il l'activité de votre polyarthrite rhumatoïde ? | [Internet]. Acteur de ma santé. 2020 [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://acteurdemasante.lu/fr/rhumatologie/comment-votre-medecin-evalue-t-il-lactivite-de-votre-polyarthrite-rhumatoide/>
  64. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 7 août 2025]. Comment soigne-t-on la polyarthrite rhumatoïde ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/soigner.html>
  65. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 7 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/traitement>
  66. Les traitements des rhumatismes inflammatoires chroniques [Internet]. AFPric. [cité 8 août 2025]. Disponible sur: <https://www.polyarthrite.org/comprendre/les-traitements/>
  67. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 1 janv 2023;82(1):3-18.

68. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 11 août 2025]. Les médicaments de la crise de polyarthrite. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/medicaments-crise.html>
69. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Modalités de prescription. [Internet]. [cité 11 août 2025]. Disponible sur: <https://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-anti-inflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription>
70. \*Corticoïdes : Les points essentiels [Internet]. [cité 11 août 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>
71. Fautrel B, Kedra J, Juge PA, Rempenault C, Drouet J, Avouac J, et al. Actualisation 2024 des recommandations de la Société française de rhumatologie pour le diagnostic et la prise en charge des personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* déc 2024;91(6):663-93.
72. Comment se traite aujourd'hui la polyarthrite rhumatoïde ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 12 août 2025]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-se-traite-aujourd'hui-la-polyarthrite-rhumatoide>
73. Poux P, Guignard S, Ingen-Housz-Oro S. Prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC.* 1 oct 2024;4(7):499-505.
74. Aubry-Rozier B, Lamy O, Dudler J. Prophylaxie de l'ostéoporose cortisonique : qui, quand et quoi ? *Rev Med Suisse.* 10 févr 2010;235(5):307-13.
75. Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Ed Francaise* 1993. mars 2020;87(2):92-8.
76. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 14 août 2025]. Les traitements de fond de la polyarthrite. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitement-fond.html>
77. Les traitements symptomatiques et de fond classiques de la polyarthrite rhumatoïde. [Internet]. [cité 15 août 2025]. Disponible sur: <https://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1880-les-traitements-symptomatiques-et-de-fond-classiques-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
78. Mushtaq S, Sarkar R. Sulfasalazine in dermatology: A lesser explored drug with broad therapeutic potential. *Int J Womens Dermatol.* 13 févr 2020;6(3):191-8.
79. Dépistage de la tuberculose [Internet]. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tuberculose/depistage>
80. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62348355/extrait#tab-rcp>
81. VIDAL [Internet]. 2019 [cité 18 août 2025]. ARAVA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/arava-17258.html>
82. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 20 août 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67767535/extrait#tab-notice>
83. VIDAL [Internet]. [cité 3 oct 2025]. Filgotinib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/filgotinib-100003.html>
84. De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The Future of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* juill 2017;11(7):885-93.
85. VIDAL [Internet]. [cité 4 oct 2025]. Baricitinib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/baricitinib-25100.html>
86. VIDAL [Internet]. [cité 4 oct 2025]. Tofacitinib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tofacitinib-23922.html>
87. VIDAL [Internet]. [cité 4 oct 2025]. Upadacitinib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/upadacitinib-26273.html>
88. Zhivodernikov IV, Kirichenko TV, Markina YV, Postnov AY, Markin AM. Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 30 oct 2023;24(21):15772.
89. Yu B, Wang CY. Osteoporosis, a Result of an "Aged" Bone Microenvironment. *Trends Mol Med.* août 2016;22(8):641-4.
90. Reinaud DF. Concilio. 2018 [cité 11 avr 2025]. Comprendre l'ostéoporose. Disponible sur: <https://www.concilio.com/rhumatologie-pathologies-de-l-os-et-du-cartilage-osteoporose/>
91. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 14 avr 2025]. Ostéoporose - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/osteoporose/osteoporose>
92. Les ostéoporoses secondaires Paris 16 | Dr Charley Cohen Rhumato à Paris 16ème - Tél. 01 40 70 00 15 [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur: <https://dr-charley-cohen-rhumatologue-paris.fr/content/les-ost%C3%A9oporoses-secondaires>

93. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi M hasan, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg*. 17 oct 2021;16:609.
94. Inserm [Internet]. [cité 21 avr 2025]. Ostéoporose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/osteoporose/>
95. Comprendre l'ostéoporose [Internet]. [cité 25 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>
96. Epidémiologie - Mon Ostéoporose [Internet]. mon-osteoporose.fr. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.mon-osteoporose.fr/comprendre/epidemiologie/>
97. La structure du tissu osseux | PONROY [Internet]. [cité 25 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ponroy.com/conseils-sante/la-structure-du-tissu-osseux>
98. Kenhub [Internet]. [cité 28 mai 2025]. Os. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/fr/library/anatomie/os>
99. Types d'os : définition et explications [Internet]. [cité 31 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/14735/types-d-os>
100. Le tissu osseux : une matrice extracellulaire organique minéralisée et des cellules spécialisées [Internet]. [cité 8 juin 2025]. Disponible sur: <https://xml.tremplin.ens-lyon.fr/exist/rest/db/rel/data-xhtml/Vie/PetitesQuestionsDePhysiologie2018/ar14s02.xhtml>
101. Marie P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *médecine/sciences*. 1 déc 2001;17(12):1252-9.
102. Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem*. 1 mai 2018;55(3):308-27.
103. Remodelage ou renouvellement osseux | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 16 juin 2025]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/remodelage-ou-renouvellement-osseux>
104. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *J Biol Chem*. 13 août 2010;285(33):25103-8.
105. Khan M, Jose A, Sharma S. Physiology, Parathyroid Hormone. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
106. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 10 sept 2020;9(9):2073.
107. ResearchGate [Internet]. [cité 22 juin 2025]. Interaction of the RANKL–RANK/OPG biomolecular complex. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Interaction-of-the-RANKL-RANK-OPG-biomolecular-complex\\_fig1\\_51625080](https://www.researchgate.net/figure/Interaction-of-the-RANKL-RANK-OPG-biomolecular-complex_fig1_51625080)
108. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*. mai 2016;31(3):233-45.
109. Chen M, Fu W, Xu H, Liu C ju. Pathogenic mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. avr 2023;70:54-66.
110. Shaker JL, Deftos L. Calcium and Phosphate Homeostasis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., éditeurs. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
111. Renkema KY, Alexander ,R. Todd, Bindels ,René J., and Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: Concerted interplay of new regulators. *Ann Med*. 1 janv 2008;40(2):82-91.
112. Poursmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 6 nov 2018;14:2029-49.
113. Tang G, Feng L, Pei Y, Gu Z, Chen T, Feng Z. Low BMI, blood calcium and vitamin D, kyphosis time, and outdoor activity time are independent risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. *Front Endocrinol*. 23 oct 2023;14:1154927.
114. Comment mesure-t-on la densité osseuse ? - Ostéoporose en 100 questions [Internet]. [cité 3 juill 2025]. Disponible sur: [https://www.rhumatismes.net/index.php?id\\_q=1524](https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1524)
115. HAS. Ostéodensitométrie [Absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique [Internet]. 2006 [cité 3 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.grio.org/documents/page246/rcd-3-1263309626>
116. Les méthodes de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et des marqueurs du remodelage osseux dans le dépistage de l'ostéoporose – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 3 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/les-methodes-de-mesure-de-la-densite-minerale-osseuse-dmo-et-des-marqueurs-du-remodelage-osseux-dans-le-depistage-de-losteoporose/>
117. L'ostéodensitométrie [Internet]. [cité 3 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/prevention-depistages/osteodensitometrie>
118. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose [Internet]. [cité 3 juill 2025]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf)
119. Adejuyigbe B, Kallini J, Chiou D, Kallini JR. Osteoporosis: Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 26 sept 2023;24(19):14583.

120. [frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr](https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr) [Internet]. [cité 4 juill 2025]. Disponible sur: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr>
121. APOROSE | Aide à la Prise en charge de l'OstéopoROSE en soins primaires | Site réservé aux professionnels de santé [Internet]. [cité 4 juill 2025]. Disponible sur: [http://aporose.fr/trait\\_frax.php](http://aporose.fr/trait_frax.php)
122. APOROSE | Aide à la Prise en charge de l'OstéopoROSE en soins primaires | Site réservé aux professionnels de santé [Internet]. [cité 5 juill 2025]. Disponible sur: [http://aporose.fr/diag\\_depistage\\_differeentiell.php](http://aporose.fr/diag_depistage_differeentiell.php)
123. Ganesan K, Jandu JS, Anastasopoulou C, Ahsun S, Roane D. Secondary Osteoporosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 5 juill 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470166/>
124. Shah N, Galitzer H, Yalamanchi S, Sellmeyer DE. High prevalence of laboratory abnormalities indicative of secondary osteoporosis detected by systematic testing. *JBMR Plus*. 17 mai 2025;9(7):z1af089.
125. Moshayedi S, Tasorian B, Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 23 sept 2022;12:15844.
126. Shojaa M, Von Stengel S, Schoene D, Kohl M, Barone G, Bragonzoni L, et al. Effect of Exercise Training on Bone Mineral Density in Post-menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Front Physiol*. 23 juin 2020;11:652.
127. Mattukat K., Rennert D., Brandes I., Ehlebracht-König I., Kluge K., Mau W. Short- and long-term effects of intensive training and motivational programme for continued physical activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/dUUVrNOM1dDIURmdtWUpTaC9Hc1dSWit4R0c5MmxkaFhSeTZXUTJsbkVNVkdKZXBMV0UvZWJwNEJnSINJMXFaVg%253D%253D/R33Y2014N04A0395.pdf>
128. Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of Bone Loss in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 3 avr 2019;10:679.
129. D'Onofrio B, Lernia M di, Stefano LD, Bugatti S, Montecucco C, Bogliolo L. Personalized Therapeutic Strategies in the Management of Osteoporosis in Patients with Autoantibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 22 avr 2022;11(9):2341.
130. Steffen U, Schett G, Bozec A. How Autoantibodies Regulate Osteoclast Induced Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 3 juill 2019;10:1483.
131. Auréal M, Machuca-Gayet I, Coury F. Rheumatoid Arthritis in the View of Osteoimmunology. *Biomolecules*. 31 déc 2020;11(1):48.
132. Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, González-Álvaro I, Castañeda S. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. *Front Med*. 23 nov 2020;7:601618.
133. Yang M, Zhu L. Osteoimmunology: The Crosstalk between T Cells, B Cells, and Osteoclasts in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 26 févr 2024;25(5):2688.
134. Maeda K, Yoshida K, Nishizawa T, Otani K, Yamashita Y, Okabe H, et al. Inflammation and Bone Metabolism in Rheumatoid Arthritis: Molecular Mechanisms of Joint Destruction and Pharmacological Treatments. *Int J Mol Sci*. 6 mars 2022;23(5):2871.
135. Tanaka Y. Managing Osteoporosis and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Overview. *J Clin Med*. 17 mars 2021;10(6):1241.
136. Ilias I, Milionis C, Zoumakis E. An Overview of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 19 sept 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278968/>
137. Ben-awadh AN, Delgado-Calle J, Tu X, Kuhlenschmidt K, Allen MR, Plotkin LI, et al. Parathyroid Hormone Receptor Signaling Induces Bone Resorption in the Adult Skeleton by Directly Regulating the RANKL Gene in Osteocytes. *Endocrinology*. août 2014;155(8):2797-809.
138. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest*. 15 avr 2002;109(8):1041-8.
139. EULAR [Internet]. [cité 27 sept 2025]. Ongoing Initiatives. Disponible sur: <https://www.eular.org/ongoing-initiatives>
140. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2088-102.
141. Yu KH, Chen HH, Cheng TT, Jan YJ, Weng MY, Lin YJ, et al. Consensus recommendations on managing the selected comorbidities including cardiovascular disease, osteoporosis, and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 7 janv 2022;101(1):e28501.
142. Polyarthrite rhumatoïde et sport : Infos ou intox ? [Internet]. [cité 23 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.agirpourtmapr.com/mon-activite-physique-adaptee/sport-info-intox>
143. HAS. Prescription d'activité physique. Polyarthrite rhumatoïde. 2024.

144. Le traitement de l'ostéoporose [Internet]. [cité 23 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/traitement-medical>
145. Tabac & Alcool : néfastes dans le cadre d'une ostéoporose ? [Internet]. AFLAR - Association Française de Lutte Antirhumatismale. 2014 [cité 23 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.aflar.org/2014/12/26/tabac-alcool-nefastes-dans-le-cadre-dune-osteoporose/>
146. Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Chengguo X, Kelly DL, Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *J Osteoporos*. 2 déc 2018;2018:1206235.
147. INAMI. Le rôle de la vitamine D et du calcium dans la prévention de l'ostéoporose et des fractures [Internet]. 2024. Disponible sur: [https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/vitamineD\\_calcium\\_osteoporose\\_fractures\\_conseils.pdf](https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/vitamineD_calcium_osteoporose_fractures_conseils.pdf)
148. SCHLIENGER JL. VIDAL. 2023 [cité 24 sept 2025]. Le cas particulier de la vitamine D. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30030-le-cas-particulier-de-la-vitamine-d.html>
149. FRON JB. RecoMédicales. 2023 [cité 24 sept 2025]. Apports en calcium. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/apports-calcium/>
150. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 sept 2025]. Les médicaments de l'ostéoporose. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose)
151. Faure S. Médicaments de l'ostéoporose. *Actual Pharm*. 1 févr 2014;53(533):53-6.
152. Jensen PR, Andersen TL, Chavassieux P, Roux JP, Delaisse JM. Bisphosphonates impair the onset of bone formation at remodeling sites. *Bone*. 1 avr 2021;145:115850.
153. VIDAL [Internet]. 2017 [cité 4 oct 2025]. ACLASTA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/aclasta-26915.html>
154. VIDAL [Internet]. 2009 [cité 4 oct 2025]. ACTONEL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/actonel-18331.html>
155. FRON JB. RecoMédicales. 2020 [cité 4 oct 2025]. Ostéoporose post-ménopausique. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/osteoporose/>

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2024/2025

**Nom :** Tong  
**Prénom :** Jérémy

**Titre de la thèse :** Lien entre Polyarthrite rhumatoïde et Ostéoporose : une revue systémique de la littérature

**Mots-clés :** Polyarthrite rhumatoïde – Ostéoporose – facteur de risque – prévention – prise en charge – inflammation - prévalence

---

**Résumé :**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique se manifestant principalement par des douleurs, des raideurs et des gonflements au niveau des articulations. Le dépistage et la prise en charge précoce par une équipe pluridisciplinaire sont essentiels pour limiter la progression de la maladie et préserver la fonction articulaire. La PR s'accompagne d'un risque accru d'ostéoporose, une maladie métabolique osseuse caractérisée par une diminution de la masse osseuse suite à un déséquilibre du remodelage osseux. Ce risque est multifactoriel, il est notamment lié à la réduction d'activité physique, l'inflammation chronique, la présence d'auto-anticorps et les traitements tels que les glucocorticoïdes. La prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints de PR est élevée (estimée à 27,6%), et la survenue des fractures y est majorée par rapport à la population générale.

Ainsi, la double thématique de cette thèse propose un état des lieux des connaissances actuelles quant aux liens physiopathologiques des deux pathologies, ainsi que les mesures préventives à adopter.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Docteur HERMANN Emmanuel  
Maître de conférences des Universités, Immunologie, Université de Lille

**Assesseur(s) :** Madame le Docteur DEMARET Julie  
Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier, Immunologie, Université de Lille, CHU de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur KONG Christopher, Docteur en pharmacie,  
Pharmacien titulaire de la pharmacie du Métro Michel Bizot, Paris