



HAL
open science

La maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde

Julia d'Agostino

► **To cite this version:**

Julia d'Agostino. La maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932105

HAL Id: hal-01932105

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932105>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**ACADÉMIE DE NANCY - METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE**

ANNÉE 2016

N°9153

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Julia D'AGOSTINO

Née le 9 novembre 1990 à Thionville (Moselle)

**La maladie parodontale et la polyarthrite
rhumatoïde**

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2016

Examineurs de la thèse :

Pr. P. AMBROSINI

Professeur des Universités

Président

Dr. D. JOSEPH

Maître de Conférences des Universités

Juge

Dr. B. PHULPIN

Maître de Conférences des Universités

Juge

Dr. N. PAOLI

Assistante hospitalo-universitaire

Juge

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation*

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE
Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI -- Dr Céline CLEMENT
Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -
Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS
Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS
Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme Mme M. Mlle Mlle M.	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> JAGER Stéphanie PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali LAUVRAY Alice MERCIER Thomas	Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistante * Assistante Assistant *
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> EGLOFF Benoît BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Assistante Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<u>CLEMENT Céline</u> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences * Assistant * Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine JOSEPH David PENAUD Jacques BÖLÖNI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistante Assistante *
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle M. Mlle M.	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlène MASCHINO François	Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistant Assistant Assistante * Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u> MARTRETTE Jean-Marc	Maître de Conférences * Professeur des Universités *
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<u>MORTIER Éric</u> AMORY Christophe BALHAZARD Rémy ENGELS-DEUTSCH Marc BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Maître de Conférences * Assistant Assistante Assistant *
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. Mme Mme M. M. M. Mlle	<u>DE MARCH Pascal</u> SCHOUVER Jacques VAILLANT Anne-Sophie CORNE Pascale GILLET Marc HIRTZ Pierre KANNENGIESSER François SIMON Doriane	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences * Assistante * Assistant Assistant * Assistant Assistante
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mme Mme M. M.	<u>STRAZIELLE Catherine</u> MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités * Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistant Associé

Souligné : responsable de la sous-section * temps plein

Mis à jour le 01.03.2016

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE ET DIRECTEUR,

Monsieur le Professeur **Pascal AMBROSINI**,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1

Vice-Doyen au budget et aux affaires hospitalières

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités Responsable de la sous-section :
Parodontologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre pédagogie et vos précieux conseils pour l'élaboration de notre projet.

Veillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

À NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur **David JOSEPH,**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités associé

Sous-section : Parodontologie

Nous vous remercions d'honorer notre travail de votre attention en acceptant de participer à ce jury de thèse.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance pour la pédagogie et le soutien que vous apportez à chacun d'entre nous en clinique.

À NOTRE JUGE,

Mademoiselle le Docteur **Bérengère PHULPIN,**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités

Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique

Vous nous faites l'immense plaisir de
siéger au sein de notre jury.

Que ce travail soit l'occasion pour nous de
vous témoigner notre sincère gratitude et
notre profond respect.

À NOTRE JUGE,

Mademoiselle le Docteur **Nathalie PAOLI,**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistante hospitalo-universitaire

Sous-section : Parodontologie

Nous vous remercions chaleureusement
d'avoir spontanément accepté de faire
partie de notre jury de thèse.

Soyez assurée de notre reconnaissance et
de notre profonde considération.

À mes parents,

Je vous remercie de m'avoir donné l'opportunité de faire des études, d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir soutenue dans les moments difficiles.

Ma réussite est le fruit de votre soutien et de votre amour, je vous en suis très reconnaissante.

À ma soeur, Carine

J'ai choisi cette voie grâce à toi et je ne le regrette pas. Merci d'avoir toujours été là dans les moments stressants pour me reconforter. Et j'espère qu'on pourra un jour ouvrir notre cabinet.

À mon amour, Jérémy

Je te remercie d'avoir toujours été là, d'avoir cru en moi depuis le début. Ces quelques années à distance n'ont fait que confirmer et renforcer notre amour. Entre nous, ce n'est que le début et nous avons encore pleins de projets à réaliser...

Je t'aime.

À Fred,

Merci de prendre autant de vacances, et ainsi de me permettre de faire autant de remplacements. Je te remercie pour ta confiance et tes conseils.

À ma belle famille Nadine, Daniel, Cyrille

Merci de m'avoir accueillie si gentiment parmi vous.

À Hélène,

On s'est parlé dès le premier jour et depuis on ne s'est plus quittées. Merci pour tous ces repas partagés ensemble, ces soirées, pour tous tes petits potins. J'espère que ce n'est que le début de notre amitié.

À Marjorie, ma binôme d'amour

Au départ voisine de TP pour terminer à la fin de ces études en un binôme d'enfer qui ne se sépare jamais... Je te remercie pour tous ces moments de rigolade.

À Anne-So,

Ma première amie en dentaire, merci pour tous les moments passés ensemble de la course d'orientation aux petites soirées. Je te remercie d'avoir toujours été là.

À Nathalie,

Merci pour ces petites soirées à embêter ta voisine, le body step, et le stage à Metz resteront mes meilleurs souvenirs.

À Gwenou,

Je te remercie d'avoir toujours été là pour moi. Malgré la distance qui nous sépare, tu restes toujours aussi importante pour moi.

À Alexis,

Merci pour ta constante bonne humeur, les révisions à la BU resteront un très bon souvenir.

Au Dr Johanssen Olivier et son épouse,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour mon premier remplacement et d'avoir confié ainsi votre cabinet pour la première fois.

Au Dr Riffault Amélie et Claudine,

L'ambiance dans ce cabinet restera un très bon souvenir ainsi qu'une belle expérience pour moi.

Au Dr Alberti Nadège et son assistante Marjorie,

Je vous remercie de votre confiance et d'être toujours disponibles pour mes petites questions.

À Ludivine, Lucas, Sébastien, Marine, Carole, Elise, Jonas, Sandrine, Laurent, Véro

Merci pour tous les moments partagés avec vous.

Liste des figures :

Figure 1 : l'articulation rhumatoïde (source : LIPSKY PE. Polyarthrite rhumatoïde. *In Harrison. Principes de médecine interne. 15e éd. Paris : Médecine-Sciences Flammarion 2002 : 2630p*)

Figure 2 : phase de recrutement, d'inflammation et de prolifération de la polyarthrite rhumatoïde (source : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNIHM). Polyarthrite rhumatoïde: stratégie thérapeutique [Internet]. Revue d'évaluation sur le médicament. 2003 [consulté le 20 janv 2015]. Disponible sur : <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNIHM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%202003%20n%B05.pdf>)

Figure 3 : démarche diagnostic avant d'appliquer les critères ACR 2010 (Source : MOUTERDE G, MOREL J. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Prat.* oct 2012;62:1077-83.)

Figure 4 : main gauche avec aspect en coup de vent (source : DEGBOE Y. La polyarthrite rhumatoïde: épidémiologie et physiopathologie. *Lett Obs Mouv.* oct 2014;(54):1-14.)

Figure 5 : Déformation en col de cygne (Source : Merle M. La chirurgie du poignet et de la main rhumatoïde à l'heure des biothérapies. *E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie.* 2015; 14 (2) : 36-44.)

Figure 6 : Photo et image d'un doigt en boutonnière (Source : HENRY J, ROULOT E, GAUJOUX-VIALA C. La main rhumatoïde. *Presse Médicale.* déc 2013;42(12):1607-15.)

Figure 7 : Photo montrant un pouce en Z. (Source : HENRY J, ROULOT E, GAUJOUX-VIALA C. La main rhumatoïde. *Presse Médicale.* déc 2013;42(12):1607-15.)

Figure 8 : Rupture des extenseurs des 3^e, 4^e et 5^e doigts. (Source : Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Paris: John Libbey Eurotext; 1999. 302 p.)

Figure 9 : avant-pied rond (Source : MOREL J. Le pied des rhumatismes inflammatoires [Internet]. 2015 [consulté le 3 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/1%20MOREL%20Le%20ped%20des%20rhumatismes%20inflammatoires.pdf>)

Figure 10 : avant-pied triangulaire ((Source : MOREL J. Le pied des rhumatismes inflammatoires [Internet]. 2015 [consulté le 3 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/1%20MOREL%20Le%20pied%20des%20rhumatismes%20inflammatoires.pdf>)

Figure 11 : Photo de nodules rhumatoïdes au niveau du coude, les excoriations (perte des couches superficielles de l'épiderme) indiquent la présence également d'une vascularite. (Source : HAYEM G. Polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. 2002;52:2037-48.)

Figure 12 : Radiographie du poignet et de la main montrant des pincements des interlignes radiocarpïens, carpométacarpïens et métacarpophalangïens (flèche), des érosions du bord radial des têtes des métacarpïens et des os du carpe (têtes de flèches) et une déviation des doigts (coup de vent ulnaire) (astérisque). (Source : SIDES (Système Informatique Distribué d'Evaluation en Santé). Item 192 (Imagerie) - Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 20115 [consulté le 20 juin 2016]. Disponible sur: http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie:item_192:start)

Figure 13 : carpïte fusionnante accompagnée d'une déminéralisation globale (Source : HAYEM G. Polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. 2002;52:2037-48.)

Figure 14 : représentation schématique des 28 articulations évaluées dans le DAS28. (Source : DUDLER J, THEUMANN N, CAREY BERNER I. Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne .revmed. [Internet]. 2005[consulté le 16 oct 2015];(10). Disponible sur: <http://revmed.ch/rms/2005/RMS-10/30226>.)

Figure 15 : Schéma représentant l'interaction entre les antigènes bactériens, le complément et les mastocytes aboutissant à l'inflammation. (Source: OHLRICH E, CULLINAN M, SEYMOUR G. The immunopathogenesis of periodontal disease. Aust Dent J. 1 sept 2009; 54(1):S2-10.)

Figure 16 : Étapes de formation du biofilm adapté de Marshall. (Source : PIERRARD L, BRAUX j, CHATTE L, JOURDAIN M, SVOBODA J. Étiopathogénie des maladies parodontales - EM|Premium. 2015;10(1):1-8 [Article 28-265-M-10].)

Figure 17 : Les complexes bactériens selon Socransky. (Source : PIERRARD L, BRAUX j, CHATTE L, JOURDAIN M, SVOBODA J. Étiopathogénie des maladies parodontales - EM|Premium. 2015;10(1):1-8 [Article 28-265-M-10].)

Figure 18 : Rôle OPG dans la résorption osseuse. (Source : SAIDENBERG-KERMANAC'H N, COHEN-SOLAL M, BESSIS N, DEVERNEJOUL MC, BOISSIER MC. Rôle de l'ostéoprotégérine dans l'inflammation et la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. 2004 ; 11-16)

Figure 19 : la résorption alvéolaire (Source : MOREL J, LOEUILLE D. Dossier ACR 2011: Polyarthrite rhumatoïde : pathogénie, clinique et imagerie. Lett Rhumatol. janv 2012;(378):8- 15.)

Figure 20 : la transformation des peptides natifs en peptides citrullinés favorisée par les facteurs génétiques et environnementaux (source : J. Morel. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Appareil locomoteur 2014;9(3):1-10 [Article 14-220-A-15].)

Figure 21 : Schéma représentant le lien entre MP et PR. (Source : ARAÚJO VMA, MELO IM, LIMA V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 15p. [Article ID 259074].)

Figure 22 : La citrullination induite par Porphyromonas gingivalis favorise la rupture de tolérance aux antigènes citrullinés dans l'articulation. (Source: HAJISHENGALLIS G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):30-44.)

Liste des tableaux :

Tableau 1 : critères ACR/EULAR 2010. (Source : MOUTERDE G, MOREL J. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. oct 2012;62:1077-83.)

Tableau 2 : Classification fonctionnelle de Steinbrocker (Source : Classification fonctionnelle de Steinbrocker. [Internet].2012 [consulté le 13 avr 2016]. Disponible sur : <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1587-classification-fonctionnelle-de-steinbrocker>)

Tableau 3 : questionnaire HAQ (Source : PHAM T, GOSSEC L, FAUTREL, COMBE B, FLIPO R-M, GOUPILLE P, et al. L'évaluation clinique et biologique dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts (Rencontres d'experts en rhumatologie).Revue du Rhumatisme. 2004;71:S127-36.)

Tableau 4 : Les études évoquant le lien entre ces 2 pathologies

Tableau 5 : les études relatant une amélioration de la PR après un traitement parodontal non chirurgical

Liste des abréviations:

AAN:Anticorps anti-nucléaire

ACR: American College of Rheumatology

ACPA: Anticorps anti-peptides citrullinés

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALAT: Alanine aminotransférase

ASAT: Aspartate aminotransférase

CPA: Cellule présentatrice d'antigène

CRP: Protéine C réactive

DAS: Disease activity score

EVA: Echelle visuelle analogique

FLS: (fibroblast-like synovocyte) Synoviocytes fibroblastiques

FR: Facteur rhumatoïde

GUN: Gingivite ulcéro-nécrotique

HAQ: Health Assessment Questionnaire

IFN: Interféron

IL: Interleukine

IPP: Interphalangienne proximale

LT: Lymphocyte T

LB: Lymphocyte B

LPS: Lipopolysaccharide

MCP: Articulation métacarpophalangienne

MMP: Métalloprotéinase

MP: Maladie parodontale

MTP: Métatarsophalangienne proximale

MTX: Méthotrexate

OPG: Ostéoprotégérine

PAD: Peptidyl-arginine deiminase

Pg: *Porphyromonas gingivalis*

PGE2: Prostaglandine E2

PNN: Polynucléaire neutrophile

PPAD: *Porphyromonas gingivalis* peptidyl-arginine deiminase

PR: Polyarthrite rhumatoïde

PUN: Parodontite ulcéro-nécrosante

RANK: Receptor activator of nuclear factor kappa-B

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

TGF: Transforming growth factor

TNF: Tumor necrosis factor

VS: Vitesse de sédimentation

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

I. La polyarthrite rhumatoïde

I.1 Epidémiologie

I.2 Mécanisme physiopathologique

I.2.1 Phase d'initiation

I.2.2 Phase de recrutement et d'inflammation

I.2.3 Rôle des cytokines

I.2.4 Rôle des lymphocytes B

I.2.5 Rôle des lymphocytes T

I.2.6 Rôle des polynucléaires neutrophiles

I.2.7 Angiogénèse : pannus

I.2.8 Phase de réparation

I.3 Diagnostic

I.3.1 Signes cliniques

I.3.1.1 Atteintes articulaires

I.3.1.2 Atteintes extra-articulaires

I.3.2 Signes biologiques

I.3.2.1 Signes biologiques sanguins

I.3.2.1.1 Syndrome biologique inflammatoire

I.3.2.1.2 Facteur rhumatoïde

I.3.2.1.3 Anticorps anti peptide citrulliné

I.3.2.1.4 Anticorps anti nucléaire

I.3.2.2 Liquide synovial

I.3.2.3 Histologie synoviale

I.3.3 Signes radiologiques

I.4. Evolution et pronostic

I.5. Traitements

I.5.1 Traitement médicamenteux

I.5.1.1 Traitement de fond classique

I.5.1.2 Traitement symptomatique

I.5.1.3 Agents biologiques

I.5.2 Traitement non médicamenteux

II. La maladie parodontale

II.1 Maladie parodontale : définition, classification

II.1.1 Gingivite

II.1.2 Parodontite

II.1.3 Physiopathologie du passage de la gingivite à la parodontite

II.2 Le biofilm

III. Maladie parodontale et polyarthrite rhumatoïde

III.1 Etudes relatant le lien entre ces deux pathologies

III.2 Facteurs pathogéniques communs

III.2.1 Marqueurs de l'inflammation identique

III.2.2 Rôle important des lymphocytes B

III.2.3 Rôle des cellules T

III.2.4 Déséquilibre de la balance RANK/RANKL/OPG et résorption osseuse

III.2.5 Implication de bactéries parodontopathogènes dans l'initiation et le développement des polyarthrites rhumatoïdes

III.2.6 Rupture de tolérance aux antigènes citrullinés

III.3 Effet du traitement de la maladie parodontale sur la polyarthrite rhumatoïde

Conclusion

Table des matières

Bibliographie

Introduction

La maladie parodontale a souvent une influence délétère sur certaines maladies systémiques comme les maladies cardio-vasculaires ou encore le diabète. L'inverse est vrai. Des pathologies générales peuvent aggraver l'évolution et la sévérité des parodontites, à distance de leurs sites d'origines.

Ainsi, on peut se demander si malgré des étiologies distinctes, auto-immune pour la PR et infectieuse pour la maladie parodontale, il existe une relation entre la polyarthrite rhumatoïde et la maladie parodontale.

La polyarthrite rhumatoïde a été décrite en 1800, par le Français Auguste Landré Beauvais. Les médecins avaient déjà été intrigués par la fréquence des parodontites chez les patients atteints de PR.

L'objectif de cette thèse est donc la mise en évidence de la relation bidirectionnelle entre ces 2 pathologies et également de montrer l'influence de la prise en charge de la parodontite sur la sévérité de la PR. Pour cela, nous allons d'abord décrire dans les 2 premières parties la polyarthrite rhumatoïde puis la maladie parodontale et dans la dernière partie évoquer les mécanismes physiopathologiques communs, l'analyse de différentes études en faveur d'un lien existant et l'influence de la prise en charge parodontale sur cette maladie auto-immune.

I. La polyarthrite rhumatoïde (1) (2) (3) (4) (5) (6)

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique c'est à dire une maladie des articulations qui se manifeste par une inflammation persistante. Elle fait partie à la fois des maladies systémiques du fait des manifestations extra-articulaires et auto-immunes de par la présence d'auto-anticorps.

Au niveau des articulations atteintes, l'inflammation siège dans la membrane synoviale. Celle-ci délimite l'articulation et fait ainsi la jonction entre les extrémités de deux os recouverts à leur extrémité de cartilage. Elle secrète un liquide, le liquide synovial, qui lubrifie l'articulation et facilite les mouvements.

L'inflammation entraîne deux phénomènes (figure 1) :

- une sécrétion excessive de liquide qui s'accumule dans l'articulation, de ce fait, on observe un gonflement de celle-ci,
- la prolifération des cellules qui provoque un épaissement de la membrane. Ce processus accroît la libération de substances comme des enzymes, des radicaux libres, etc. Si l'inflammation persiste, le cartilage, l'os, puis éventuellement les tendons à proximité seront lésés plus ou moins directement.

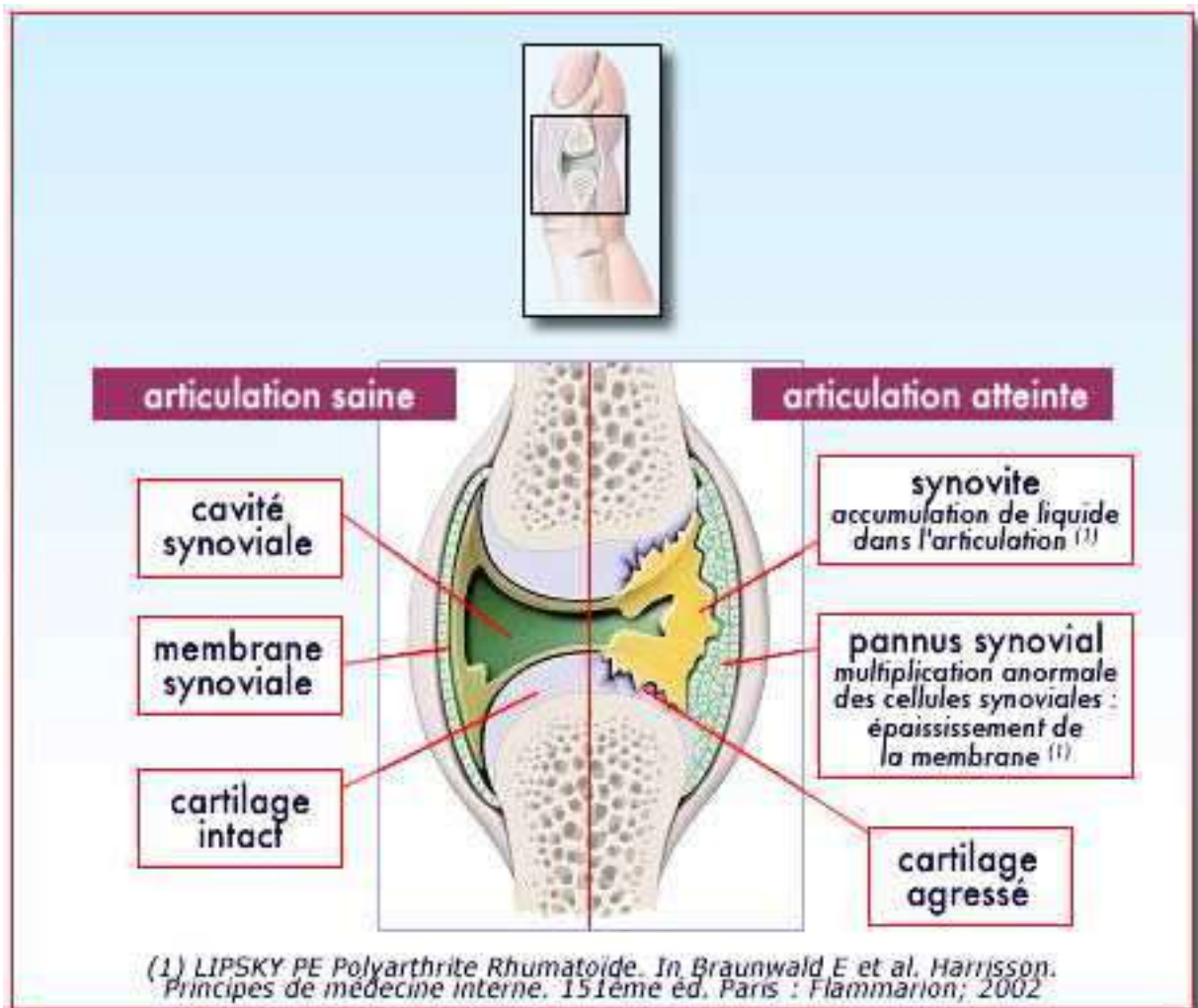


Figure 1 : l'articulation rhumatoïde (source : LIPSKY PE. Polyarthrite rhumatoïde. In Harrison. Principes de médecine interne. 15^e éd. Paris : Médecine-Sciences Flammarion 2002 : 2630p)

I.1.Epidémiologie (7)

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme le plus fréquent puisqu'elle concerne environ 1 % de la population adulte mondiale. Ce chiffre est surévalué pour la France puisque la prévalence en France est de 0,3 %. (8)

En Europe, la prévalence est un peu plus importante dans le Nord que dans le Sud. Elle est de 0,81 % en Grande-Bretagne, 0,5 % en Espagne et 0,33 % en Italie.

Dans la population africaine ou asiatique la prévalence est basse, 0,1 à 0,3 %, tandis qu'elle est forte dans la population native d'Amérique du Nord (Indiens Pima en Arizona..) où le taux de consanguinité est important, près de 5,3 %.

Environ 300 000 personnes en France sont touchées, 7000 à 8000 nouveaux cas sont déclarés chaque année. (9)

Elle peut débuter à tout âge, mais elle est plus fréquente entre 40 et 60 ans. Il existe une prédisposition féminine. En effet, il y a 3 fois plus de femmes qui sont atteintes de polyarthrite rhumatoïde par rapport aux hommes. De plus, certains facteurs environnementaux (agents infectieux, stress...) ou comportementaux (tabagisme, obésité) pourraient intervenir comme agent déclencheur, dans un contexte génétique favorisant. C'est donc une association plurifactorielle. Sa survenue est favorisée par l'existence de certains gènes prédisposant HLA-DR1 et DR4. En effet, il existe une association entre la région de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et la susceptibilité d'avoir une PR.

Si le terrain génétique est favorable, le fait de fumer peut augmenter le risque de 20 d'avoir une PR. En l'absence de gène, le fait de fumer n'augmente pas le risque.

De plus, elle entraîne une perte d'espérance de vie estimée entre 5 et 10 ans.

I.2 Mécanisme physiopathologique (10) (11)

Sur le plan physiopathologique, la PR évolue très schématiquement en trois phases :

- une phase d'initiation non spécifique et réversible,
- une deuxième phase inflammatoire et de recrutement cellulaire aboutissant à la synovite chronique,
- la troisième phase, caractéristique de la PR, est une phase de prolifération synoviale où interviennent des facteurs angiogéniques, et des lésions articulaires.

L'inflammation au niveau d'une articulation crée une synovite articulaire qui est la lésion caractéristique des polyarthrites.

La synoviale constitue la principale cible de la PR. C'est une zone d'interface vascularisée en situation physiologique, composée d'une couche unique comprenant 2 types de cellules :

- les synoviocytes A : macrophages
- les synoviocytes B : fibroblastes

En situation pathologique, la membrane synoviale prolifère, s'épaissit à partir de la prolifération des cellules résidentes et par l'arrivée, par voie vasculaire, des lymphocytes T CD4 (LT CD4).

I.2.1 Phase d'initiation

Elle correspond à la première phase de la polyarthrite rhumatoïde. Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu. Il existe 2 théories qui expliquent l'activation du système immunitaire :

- la théorie mésenchymateuse : le déclenchement serait dû à un agent agresseur, les synoviocytes, cellules résidentes de l'articulation, affectées par l'agent se transformeraient en cellules agressives pour le cartilage et déclencheraient le système immunitaire ;
- la théorie lymphocytaire : les lymphocytes TCD4 joueraient un rôle dans l'initiation du fait de leur nombre élevé dans la synoviale rhumatoïde. C'est cette cellule qui rencontre le peptide arthritogène.

Dans les 2 cas, l'activation du système immunitaire va entraîner une réponse inflammatoire « non spécifique » à un stimulus non identifié.

La présentation de l'antigène aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA) se fait via les molécules HLA. Cela permet d'initier l'inflammation et amplifier la réaction immunitaire en activant les CPA : macrophages synoviaux, les fibroblastes et les lymphocytes B qui produisent des cytokines TH1 pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF- α et l'IL-6.

Le peptide antigénique est pour le moment inconnu mais on tend à incriminer des éléments situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) ainsi que des peptides d'origine exogène issus de bactéries ou virus. La grande spécificité des anticorps anti-peptides citrullinés laisse supposer que

l'antigène doit être riche en résidus citrullinés. Quelque soit l'agent infectieux rencontré (virus, bactérie, parasite) le mode d'action est le même : c'est une phagocytose, initiée et entretenue par la réaction immunitaire innée.

I.2.2 Phase de recrutement et d'inflammation

Elle correspond à la deuxième phase. Le processus inflammatoire est initié par les macrophages en réponse au stimulus. Ils contribuent ainsi au recrutement non spécifique des lymphocytes T et des polynucléaires sanguins, par l'action de cytokines à activité chimiotactique mais également par l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales par le TNF- α .

Les macrophages interagissent avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Cette activation est ensuite amplifiée par les lymphocytes T CD4+, responsables d'activations cellulaires en cascade notamment des cellules synoviales résidentes, de la production accrue de cytokines et de molécules effectrices, amplifiant l'inflammation locale et provoquant des destructions tissulaires (figure 2).

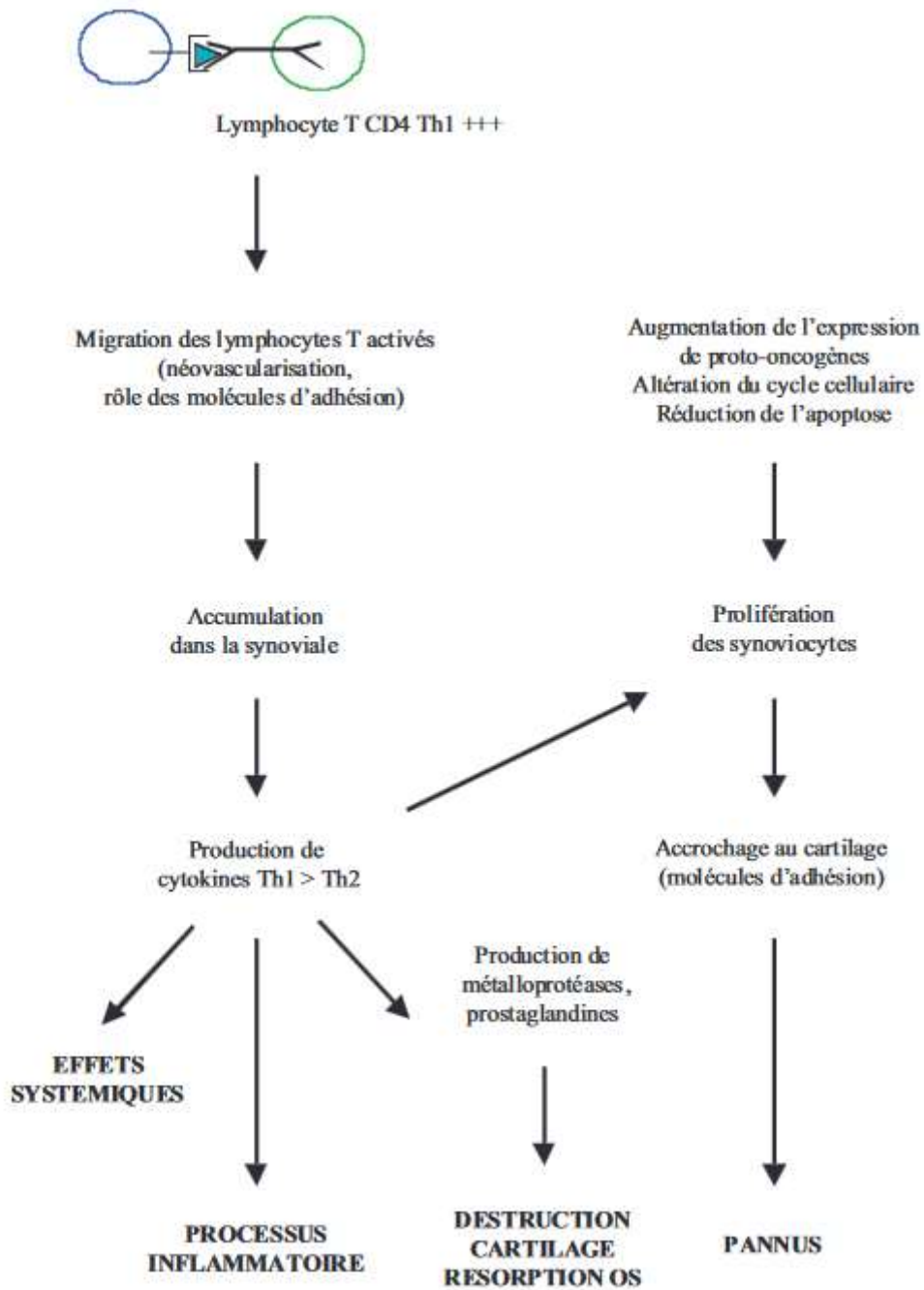


Figure 2 : phase de recrutement, d'inflammation et de prolifération de la polyarthrite rhumatoïde (source : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNIHM). Polyarthrite rhumatoïde: stratégie thérapeutique [Internet]. Revue d'évaluation sur le médicament. 2003 [consulté le 20 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%202003%20n%B05.pdf>)

I.2.3 Rôle des cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clé, en effet il existe dans l'articulation rhumatoïde un déséquilibre entre :

- les cytokines à action pro-inflammatoire, comme le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6, IL-15, IL-17, IL-18... produites en excès ;
- et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, les récepteurs solubles du TNF- α et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1RA) qui sont présents en quantité insuffisante et ne peuvent ainsi bloquer l'action des premières, c'est-à-dire l'inflammation.

Les principaux producteurs de ces cytokines sont les monocytes, les lymphocytes T activés, les macrophages et les synoviocytes.

L'IL-1, le TNF- α et l'IL-6 sont des cytokines clés de l'inflammation articulaire car ils contrôlent la production de nombreuses autres cytokines tels que les facteurs de croissance (permettant la prolifération de la synoviale) et les chimiokines, mais également les molécules d'adhésion qui interviennent dans la réaction inflammatoire en favorisant l'angiogénèse et le recrutement des cellules dans la synoviale. Ils permettent également la synthèse des métalloprotéinases, cathepsines et collagénases responsables de la dégradation cartilagineuse et osseuse. Ainsi, ils entretiennent la réaction inflammatoire. (12)

L'IL-17 stimule elle aussi la production de métalloprotéinases par les ostéoblastes et les chondrocytes et favorise la résorption osseuse en augmentant l'expression du RANKL.

Le rôle central des cytokines pro-inflammatoires et notamment du TNF- α de l'IL-6, et à un degré moindre de l'IL-1 β dans la pathogénie de la PR leur permet de devenir la cible des thérapeutiques.

De plus, d'autres cytokines favorisent l'angiogénèse et la prolifération cellulaire dans la membrane synoviale à l'origine de son épaissement : TGF β (Transforming Growth Factor β), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et FGF-1 et 2 (Fibroblast Growth Factors 1 and 2).

Cette angiogénèse est indispensable au recrutement des cellules de défense immunitaire : lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles sanguins. Ainsi ces cytokines et leurs récepteurs sont des cibles thérapeutiques particulièrement importantes pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

I.2.4 Rôle des lymphocytes B

Les LT vont activer les LB, ce sont des cellules charnières entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Les lymphocytes B favorisent l'amplification et la persistance de la maladie notamment par ses diverses propriétés :

- les lymphocytes B se différencient en plasmocytes et sécrètent des auto anticorps comme le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). Les ACPA sont capables d'activer les macrophages qui libèrent du TNF- α (cytokine pro-inflammatoire)

Le facteur rhumatoïde (FR) est une immunoglobuline, de type IgM le plus souvent, ayant une activité anticorps dirigée contre les immunoglobulines G. Les IgG participent au mécanisme lésionnel de la polyarthrite rhumatoïde en particulier dans ces complications extra articulaires ;

- cellule présentatrice d'antigène, il présente les antigènes aux LT et libèrent TNF- α et IL-6 (cytokines pro-inflammatoires) ;
- ils sont impliqués dans l'ostéolyse. En effet, l'infiltrat lymphoïde présent dans la synoviale est proportionnel à l'atteinte structurale. Ces lymphocytes sont au contact des ostéoclastes. Ils vont exprimer fortement RANKL qui va permettre d'activer les ostéoclastes et donc la résorption osseuse ;
- ils interviennent dans les lésions de vascularites qui sont une des manifestations extra-articulaires ;

Les FR à la surface des lymphocytes B présentent de façon efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T.

I.2.5 Rôle des lymphocytes T (13)

L'infiltrat présent dans la synoviale est composé de nombreux LT CD4 et CD8. Les LT sont attirés dans l'articulation par les macrophages et FLS (synoviocytes fibroblastiques) activés. Les LT se différencient après leur activation suivant l'environnement cytokinique. Les cytokines pro-inflammatoires présentes en excès dans la PR favorisent la différenciation des LT TH0 en LT TH1 et TH17. Ainsi, on a un excès de lymphocytes pro-inflammatoires TH1 et TH17 et un défaut de LT TH2 anti-inflammatoire producteurs d'IL4.

Ce déséquilibre est favorisé également par le défaut quantitatif et fonctionnel en LT régulateurs anti-inflammatoires.

Les LT vont stimuler les cellules résidentes de l'articulation ainsi que les macrophages par la sécrétion de cytokines. Les cytokines ainsi produites ont un rôle clé dans la pathogénèse de la PR. Elles vont induire la synthèse d'enzymes destructrices, l'activation des cellules endothéliales ou encore induire la résorption osseuse.

I.2.6 Rôle des polynucléaires neutrophiles

L'activation du complément ainsi que l'activation cellulaire locale permettent la production de facteurs chimiotactiques locaux. Ces facteurs entraînent une augmentation anormale du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le liquide synovial (présent dans l'articulation) des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Ces polynucléaires vont produire des métabolites de l'oxygène et d'autres médiateurs de l'inflammation tels que des métabolites de l'acide arachidonique qui renforcent ainsi les phénomènes inflammatoires.

I.2.7 Angiogenèse : pannus

L'endothélium vasculaire est une des premières cibles des médiateurs inflammatoires circulants, il permet ainsi l'échange de cellules et de molécules du sang vers le tissu synovial.

Ainsi, les cytokines produites par les macrophages induisent la mise en place de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales. Les leucocytes passent alors du sang vers le liquide synovial.

Les lésions observées initialement sont une atteinte microvasculaire due à un infiltrat périvasculaire par des cellules myéloïdes, puis des lymphocytes.

L'atteinte vasculaire induit des micro thromboses et une néovascularisation.

On note également dans l'articulation une hyperplasie des cellules synoviales. Elles prolifèrent et meurent peu du fait d'un défaut d'apoptose. Le tissu synovial inflammatoire et prolifératif, ou pannus tend à recouvrir le cartilage articulaire et serait le siège de la production d'enzymes, responsables de la destruction du cartilage et de l'os.

La prolifération pseudo tumorale des cellules synoviales peut être la conséquence d'un défaut d'apoptose en effet les synoviocytes ont des caractéristiques communes avec les cellules cancéreuses de part leur morphologie et l'augmentation de proto-oncogènes.

Les FLS jouent un rôle dans la destruction cartilagineuse de par leur capacité à se fixer sur le cartilage libérant ainsi des MMP et cathepsine, et de par l'activation d'ostéoclastes via la voie RANK-RANK ligand.

Il apparaît que les synoviocytes résorbent principalement le cartilage alors que les ostéoclastes résorbent l'os.

I.2.8 Phase de réparation

La phase de réparation est responsable de la fibrose articulaire, elle fait participer des facteurs de croissance comme le TGF. Elle a lieu en parallèle de la phase de destruction.

Il y a aura un déséquilibre entre ces 2 phases en faveur de la phase de destruction.

I.3 Diagnostic (14) (13) (15)

Le diagnostic de la PR doit être posé le plus précocement possible pour une prise en charge rapide. En effet, dans les premiers mois de la maladie on observe au moins 50 % de rémissions possibles. La prise en charge doit donc être la plus précoce possible. Le diagnostic est avant tout clinique.

I.3.1 Signes cliniques

Les signes cliniques sont la conséquence directe de la synovite. Celle-ci peut toucher potentiellement toutes les articulations diarthrodiales (comportant une membrane synoviale), qu'elles soient périphériques ou axiales (rachis cervical).

I.3.1.1 Atteintes articulaires (16)

La polyarthrite rhumatoïde commence tout d'abord par une inflammation. Si elle persiste, elle entraîne une destruction du cartilage et de l'os. Le pannus synovial et l'épanchement intra-articulaire entraînent un gonflement douloureux et visible des articulations mais difficile à retrouver pour des articulations profondes comme les hanches ou l'épaule. Elle est caractérisée par des douleurs poly-articulaires inflammatoires. Les signes inflammatoires retrouvés sont caractéristiques : chaleur locale et rougeur.

Une douleur inflammatoire n'est pas calmée par le repos. Elle est plus ou moins permanente, elle peut survenir en fin de nuit ou provoquer des réveils nocturnes douloureux et une raideur matinale. En effet, le déverrouillage matinal est long et peut être supérieur à 30 minutes. La douleur peut être calmée par la prise d'anti-inflammatoire. Cette dernière s'atténue à l'exercice et réapparaît au repos.

Le signe clinique à la palpation est la synovite qui est un gonflement articulaire rénitent parfois tendu. Elle est hypertrophique et hyperplasique (pannus) et elle détruit ainsi lentement le cartilage et l'os provoquant une ankylose et une déformation articulaire.

Au départ la polyarthrite rhumatoïde est une polyarthrite bilatérale, le plus souvent symétrique et sans signe extra-articulaire ou axial associé épargnant les sacro-iliaques, le rachis dorso-lombaire et, dans la majorité des cas, la paroi thoracique antérieure.

Le diagnostic du début de la maladie est plutôt un diagnostic d'élimination. En effet, il est plus difficile à établir par rapport à un stade avancé. A un stade avancé, on observe des déformations typiques au niveau des articulations principalement aux mains, aux pieds, et aux genoux.

Le diagnostic précoce de polyarthrite rhumatoïde est fondamental : il est recommandé de confier le patient à un rhumatologue s'il y a présence d'au moins un des signes suivants :

- au moins trois articulations gonflées ;
- une douleur à la compression latérale des métatarsophalangiennes ou des métacarpophalangiennes (squeeze test),
- une raideur matinale de plus de 30 minutes.

Le rhumatologue pourra confirmer le diagnostic en s'appuyant sur les critères évoqués par l'American College Of Rheumatology (ACR),

Il existe 2 classifications celle de 1987 comprend 7 critères. Pour que le diagnostic soit positif, les critères de 1 à 4 (*) doivent durer depuis au moins 6 semaines et il faut avoir au moins 4 critères positifs sur les 7 décrits.

- 1) raideur articulaire matinale de plus d'une heure*;
- 2) gonflement d'au moins 3 articulations* : gonflement des tissus mous ou épanchement (non saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément et observés par un médecin.
Les 4 groupes possibles sont à droite ou gauche : les IPP, MCP, les poignets, les coudes, les genoux, chevilles et les MTP ;
- 3) arthrite des articulations des mains : gonflement d'un groupe parmi les poignets, les métacarpophalangiennes ou les interphalangiennes*;

- 4) gonflement symétrique : atteinte simultanée des 2 mêmes groupes articulaires à droite et gauche ;
- 5) signes radiologiques aux mains : modifications radiologiques typiques de la PR avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisé à l'articulation ou dans les régions adjacentes ;
- 6) présence de nodules rhumatoïdes : sous-cutanés, sur les proéminences osseuse, les surfaces d'extension ou dans les régions para-articulaires observés par un médecin.
- 7) présence de facteurs rhumatoïdes (FR) dans le sérum : quantité anormale

Les critères de 1987 étant peu adaptés pour le diagnostic d'une polyarthrite débutante (9), l'ACR a révisé ses critères en 2010 (figure 4). Avant d'utiliser ses critères, il convient de suivre l'arbre décisionnel ci-dessous (16) (figure 3).

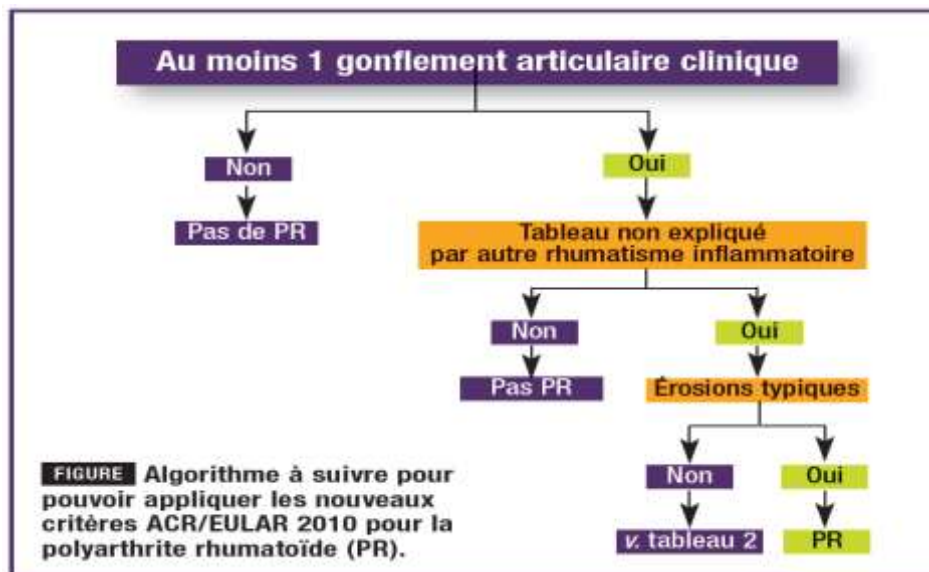


Figure 3 : démarche diagnostic avant d'appliquer les critères ACR 2010. (Source : MOUTERDE G, MOREL J. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. oct 2012;62:1077-83.)

Plus récemment des critères ACR/EULAR ont été proposés pour la classification et le diagnostic de polyarthrite. Les patients répondant aux critères nécessitent un traitement de fond par le méthotrexate. Les critères s'appliquent aux formes sans érosion osseuse aux radiographies.

Plusieurs précisions sont à donner, concernant les critères de l'ACR/EULAR 2010 :

- l'atteinte articulaire correspond à une articulation gonflée ou douloureuse à la pression, sont exclues les interphalangiennes distales, premières métatarsophalangiennes et premières métacarpophalangiennes ;
- les petites articulations comprennent les MCP, IPP, MTP (de 2 à 5), interphalangiennes des pouces et les poignets. Les articulations grosses ou moyennes comprennent les épaules, les coudes, les hanches, les genoux et les chevilles ;
- concernant la sérologie, le résultat est négatif lorsqu'il est inférieur à la norme définie par le laboratoire.

Un titre faible est un taux inférieur ou égal à 3 fois la borne supérieure de la norme au laboratoire.

Le titre est élevé lorsque lorsqu'il est supérieur à 3 fois la norme définie par le laboratoire.

Tableau 1 : critères ACR/EULAR 2010. (Source : MOUTERDE G, MOREL J. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. oct 2012;62:1077-83.)

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

Après un certain temps d'évolution, on observera des déformations aux niveaux des différentes articulations, elles sont liées à la fois aux destructions articulaires et aux éventuelles ruptures tendineuses.

Au niveau de l'articulation temporo-maxillaire (ATM), l'atteinte est retrouvée chez 55 % des patients, elle se traduit par des douleurs à la mastication et parfois un gonflement. Il y a un risque à long terme d'un trouble de l'articulé dentaire et une subluxation.

L'atteinte des mains est la plus fréquente (90 % des cas), elles touchent une ou plusieurs articulations métacarpophalangiennes (deuxième et troisième le plus souvent) ou interphalangiennes proximales. On note habituellement un respect des articulations interphalangiennes distales.

Au doigt, (17) on note un aspect caractéristique de « fuseau ». Les ténosynovites prédominent sur les tendons fléchisseurs et extenseurs des doigts et sur le tendon du fléchisseur ulnaire du carpe. Il y a un risque important de rupture tendineuse qui est aggravé par les phénomènes de frictions sur les déformations osseuses de voisinage.

Il y a différents types de déformations :

- déviation cubitale des doigts (ou « en coup de vent ») subluxation (luxation incomplète) d'une des métacarpophalangiennes des doigts sauf le pouce vers le bord cubital de la main (figure 4). Ainsi la pince pouce-index terminale n'est plus possible et est remplacée par la pince termino-latérale ;



Figure 4 : main gauche avec aspect en coup de vent (source : DEGBOE Y. La polyarthrite rhumatoïde: épidémiologie et physiopathologie. Lett Obs Mouv. oct 2014;(54):1 - 14.)

- col de cygne (ou doigt en M), hyperextension (extension excessive) de l'interphalangienne proximale et flexion de l'interphalangienne distale (surtout index et médium). La préhension devient difficile ce qui entraîne un handicap majeur sans traitement (figure 5) ;



Figure 5 : Déformation en col de cygne (Source : Merle M. La chirurgie du poignet et de la main rhumatoïde à l'heure des biothérapies.E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie.2015; 14 (2) : 36-44.)

- boutonnière (18) (doigts en crochet) : flexion de l'interphalangienne proximale et hyperextension de l'interphalangienne distale (surtout 4^e et 5^e doigt) ;

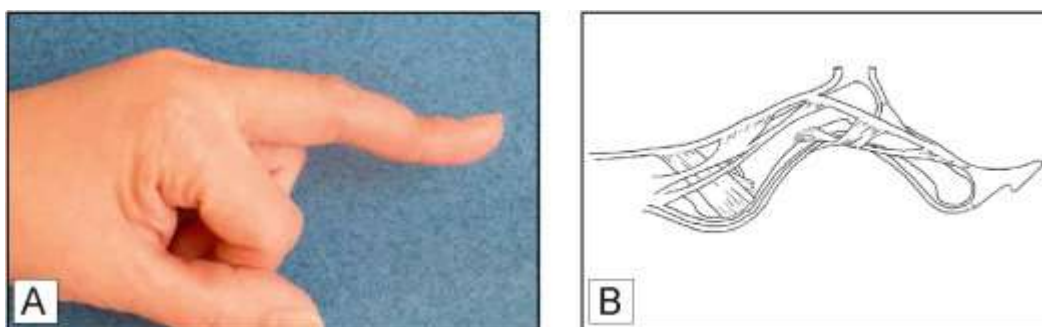


Figure 6 : Photo et image d'un doigt en boutonnière (Source : HENRY J, ROULOT E, GAUJOUX-VIALA C. La main rhumatoïde. Presse Médicale. déc 2013;42(12):1607- 15.)

- pouce en z (baïonnette), flexion de la métacarpophalangienne proximale et hyperextension de l'interphalangienne proximale ;



Figure 7 : Photo montrant un pouce en Z. (source : HENRY J, ROULOT E, GAUJOUX-VIALA C. La main rhumatoïde. Presse Médicale. déc 2013;42(12):1607-15.)

- rupture tendineuses des extenseurs ;



Figure 8 : Rupture des extenseurs des 3^e, 4^e et 5^e doigts. (Source : Sany J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Paris: John Libbey Eurotext; 1999. 302 p.)

Le revêtement cutané des paumes prend un aspect érythémateux (vermillon).

Au niveau du poignet, on aura l'apparition d'une bosse qui est une saillie anormale de la styloïde cubitale. De plus, le poignet sera tuméfié, enraidit avec parfois une ténosynovite cubitale qui est évocatrice de la polyarthrite.

Aux coudes, on a un flessum antalgique qui est constant dans les signes de la polyarthrite, c'est un blocage de l'articulation en position fléchie. Des lésions importantes peuvent aboutir à la perte de la position main-bouche compliquant les gestes quotidiens comme se brosser les dents.

Au niveau du pied, les déformations se retrouvent dans 90 % des cas. Elles débutent d'abord au niveau de l'avant-pied pour se poursuivre à l'arrière-pied.

On aura

- une arthrite métatarsophalangiennes avec ses différents aspects :
 - avant-pied en rond : c'est une déformation dans le plan vertical. On observe une subluxation puis une luxation dorsale des MTP et une hyper extension des premières phalanges c'est les orteils « en griffe ».



Figure 9 : avant-pied rond (Source : MOREL J. Le pied des rhumatismes inflammatoires [Internet]. 2015 [consulté le 3 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/1%20MOREL%20Le%20pied%20des%20rhumatismes%20inflammatoires.pdf>)

- orteil en marteau : subluxation supérieure,
- déviation en dehors des orteils,
- avant-pied triangulaire : c'est une déformation dans le plan horizontal. On a une déviation en dehors du deuxième aux quatrième orteils associés à un hallux valgus et à la déviation du cinquième orteil en dedans.



Figure 10 : avant-pied triangulaire ((Source : MOREL J. Le pied des rhumatismes inflammatoires [Internet]. 2015 [consulté le 3 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/1%20MOREL%20Le%20pied%20des%20rhumatismes%20inflammatoires.pdf>)

- une arthrite médiotarsienne avec affaissement de la voûte.

Les ténosynovites au niveau du pied siègent préférentiellement sur le tendon du muscle tibial postérieur.

À la phase de début, on observe fréquemment des métatarsalgies bilatérales apparaissant dès le premier pas le matin. L'examen clinique peut montrer une douleur à la compression latérale des métatarsophalangiennes ou des métacarpophalangiennes (squeeze test des Anglo-Saxons) qui est assez évocatrice d'une polyarthrite rhumatoïde débutante.

La cheville, est rarement atteinte. Si elle est atteinte, elle peut entraîner une instabilité compliquant ainsi la marche.

Au niveau du genou (plus de 60 % des cas), on peut retrouver :

- ankylose en flexion,
- hyperlaxité déviation varus valgus,

- kyste poplité (la rupture de ce kyste dans le mollet peut donner lieu à une réaction inflammatoire pseudo phlébitique au sein du triceps sural). Il est dû souvent à un épanchement intra-articulaire.

Au rachis cervical (25-30 %), le pannus rhumatoïde se localise surtout dans la région atloïdo-axoïdienne et plus particulièrement autour de l'odontoïde. Ce qui entraîne des enraidissement douloureux prédominant dans les mouvements de rotation.

I.3.1.2 Atteintes extra-articulaires (19) (20) (21)

Certaines manifestations extra-articulaires doivent être connues en raison de leur fréquence ou de leur gravité. Elles peuvent survenir avant toute atteinte articulaire, mais elles apparaissent en général après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie. Elles augmentent la mortalité.

Il y a des manifestations fréquentes :

- les nodules rhumatoïdes (figure 11) sont fréquemment retrouvés (10 à 20 %) chez les malades au bout de quelques années d'évolution. Cliniquement, ils se présentent comme des nodosités sous-cutanées fermes et indolores. Ils siègent surtout à la face postérieure de l'avant-bras et du coude et sur la face dorsale des doigts ;



Figure 11 : Photo de nodules rhumatoïdes au niveau du coude, les excoriations (perte des couches superficielles de l'épiderme) indiquent la présence également d'une vascularite. (Source : HAYEM G. Polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. 2002;52:2037-48.)

- des adénomégalies ou gonflements anormaux des ganglions lymphatiques sont retrouvées à l'examen clinique chez environ 30 % des patients ;
- le syndrome sec ou syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire à la PR (25 % des cas) se traduit surtout par une xérophtalmie (assèchement des yeux), une xérostomie (état de sécheresse buccale) et parfois une sécheresse des muqueuses génitales. Ceci est lié à une infiltration lymphoïde polyclonale des glandes. Le diagnostic se fera par un interrogatoire ainsi que des tests ophtalmiques ou encore une biopsie des glandes salivaires accessoires ;
- les syndromes canaux avec en particulier la compression du nerf médian au niveau du canal carpien), ou encore du sciatique poplité externe par un kyste poplité ;
- le phénomène de Raynaud est rencontré chez environ 10 % des patients. C'est un trouble vaso-moteur entraînant des paresthésies (c'est-à-dire une sensation de fourmillement), une insensibilité de la peau et un engourdissement des doigts ;
- l'ostéoporose ;

- les bronchiectasies ou dilatation des bronches sont plus fréquemment rencontrées chez les sujets atteints de PR que dans la population générale ;

Et il y a des manifestations sévères :

- la vascularité rhumatoïde complique surtout des polyarthrites anciennes. Les manifestations cutanées sont pratiquement constantes et très hétérogènes dans leur présentation. La vascularité rhumatoïde semble être due à des dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire. Un traitement doit être proposé rapidement pour éviter l'évolution vers des ulcérations délabrantes ;
- le syndrome de Felty comprend, associée à la PR, une splénomégalie (augmentation de volume de la rate) isolée et une leuconéutropénie (diminution du taux de polynucléaires neutrophiles). Le pronostic du syndrome de Felty est souvent défavorable, en raison du risque d'infections graves et récidivantes ;
- les manifestations pulmonaires sont la pleurésie rhumatoïde (inflammation de la plèvre), la fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, les nodules rhumatoïdes pulmonaires et la bronchiolite oblitérante qui est rare mais très sévère ;
- les manifestations cardiaques sont surtout représentées par la péricardite avec un risque de tamponnade nécessitant un drainage ;
- l'amylose rénale, présence de dépôts de protéines insolubles dans les tissus ayant pour conséquence une insuffisance rénale progressive.

I.3.2 Signes biologiques

Les signes biologiques sont l'expression d'un processus inflammatoire général et la conséquence de phénomènes d'auto-immunisation contre des constituants ostéo-cartilagineux.

I.3.2.1 Signes biologiques sanguins

I.3.2.1.1 Syndrome biologique inflammatoire (9)

Devant une suspicion d'une polyarthrite rhumatoïde, il faut effectuer une prise de sang en relevant : numération-formule sanguine (NFS), mesure de la vitesse de sédimentation (VS) ainsi que le dosage de la protéine C réactive (CRP).

Pour permettre de faire le diagnostic différentiel, on peut y ajouter un bilan hépatocellulaire (ASAT, ALAT, γ -GT, phosphatases alcalines), créatinémie, bandelette urinaire afin de rechercher une protéinurie ou une hématurie.

L'existence d'un syndrome inflammatoire non spécifique est mis en évidence dans près de 90 % des cas. Cependant l'absence d'élévation de la protéine C-réactive (CRP) et une vitesse de sédimentation normale n'éliminent donc pas le diagnostic (10 % des PR).

En présence d'une inflammation non spécifique on observera :

- une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS) et parfois CRP,
- une augmentation des alpha-2 globulines et parfois, des gammaglobulines à l'électrophorèse sérique,
- une hyperleucocytose avec polynucléose,
- une hyperthrombocytose, les plaquettes sont souvent augmentées en rapport avec le syndrome inflammatoire,
- une anémie modérée, normo ou hypochrome, hyposidérémique, d'origine inflammatoire

I.3.2.1.2 Facteur rhumatoïde (FR)

Le facteur rhumatoïde (FR) est une immunoglobuline, de type IgM le plus souvent, ayant une activité anticorps dirigée contre les immunoglobulines G humaines ou animales.

Actuellement, la détection du FR se fait par le test ELISA ou par néphélométrie laser.

Au début de la polyarthrite rhumatoïde, la recherche de FR est positive dans 50 à 60% des cas environ. La présence d'un taux significatif de facteur rhumatoïde dès le début de la maladie est un élément de mauvais pronostic. Mais la présence de facteur rhumatoïde est loin d'être synonyme de polyarthrite rhumatoïde : le FR n'est ni indispensable, ni suffisant pour affirmer le diagnostic. Sa spécificité est de 75 à 85% et sa sensibilité de 70 à 80 %.

Le FR n'a pas de rôle direct dans le développement de la synovite rhumatoïde comme l'atteste le développement de polyarthrites très érosives chez des patients n'ayant pas de facteur rhumatoïde. A l'inverse, le facteur rhumatoïde est impliqué dans certaines complications extra-articulaires, en particulier dans la vascularite, ou encore dans l'inflammation synoviale en induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, IL-1 et TNF alpha par les macrophages synoviaux. De plus, il apparaît dans d'autres maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux ou la sclérodermie.

I.3.2.1.3 Anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) (22) (23)

Ils peuvent être présents dans le sang et le liquide synovial dès le début de la maladie, parfois même avant l'apparition des symptômes. En effet, il a été mis en évidence des ACPA dans le sérum de patients, des mois et même des années avant le début de la PR. C'est le facteur pronostic le plus puissant d'évolution structurale. Les ACPA sont produits par les plasmocytes de la membrane synoviale (24).

Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA) sont dosés par une technique ELISA avec une sensibilité de 60 % et une très bonne spécificité comprise entre 95-99 %.

La détection associée des ACPA et du FR augmenterait la valeur prédictive positive par rapport à la réalisation d'un seul test.

Ils sont rencontrés dans 36 à 57 % des PR ayant du FR de type IgM et dans 6 à 40% des PR séronégatives pour le FR.

Enfin, la recherche d'ACPA au même titre que celle du FR doit actuellement faire partie du bilan biologique initial de tout rhumatisme inflammatoire périphérique débutant.

A noter que les ACPA ont certainement un rôle pathogénique dans la PR en lien avec le tabac et les gènes HLA DRB1.

I.3.2.1.4 Anticorps anti-nucléaires (AAN)

La recherche des anticorps antinucléaires (AAN) doit être systématique au cours de la PR au début, puisqu'elle permet de faire un diagnostic différentiel pour éliminer les connectivites. Dans la PR, les AAN sont positifs dans 15 à 30 % des cas, à un taux assez faible.

I.3.2.2 Liquide synovial

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, ce liquide inflammatoire non spécifique, est riche en cellules, avec une majorité de polynucléaires neutrophiles. Parfois, les lymphocytes prédominent. On peut réaliser le dosage du complément ou des auto anticorps dans le liquide articulaire.

La présence d'un épanchement sur une grosse articulation doit faire pratiquer une ponction et une analyse cytologique microcristalline et bactériologique du liquide synovial.

La ponction soulage la douleur et l'analyse oriente le diagnostic en éliminant la possibilité d'une arthrite infectieuse ou microcristalline.

I.3.2.3 Histologie synoviale

La biopsie de la synoviale n'est que rarement faite. Les lésions initiales sont vasculaires : le nombre des vaisseaux synoviaux augmente avec un infiltrat inflammatoire composé de polynucléaires neutrophiles, macrophages, et

lymphocytes. Ces lymphocytes peuvent s'organiser en nodules lymphoïdes constitués en majorité de lymphocytes T CD4+. La synovite est caractérisée par une hypertrophie des villosités synoviales et une multiplication des franges. Il existe une hyperplasie des cellules synoviales qui se répartissent en plusieurs couches successives.

II.3.3 Signes radiologiques (25) (26)

Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence, il faut pour cela réaliser au moins 5 clichés :

- mains et poignets de face,
- avant-pieds de face et en déroulé oblique,
- bassin et thorax de face (recherche d'adénopathie sur thorax évoquant une sarcoïdose).

A cela, on ajoute les clichés bilatéraux des autres sites cliniquement touchés.

Les 6 premiers mois, les radiographies peuvent être normales ou seulement présenter une déminéralisation en bande, en général il n'y a pas de modifications spécifiques.

En effet, les signes caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde apparaissent souvent après 6 mois à 1 an d'évolution mais progressent très rapidement pendant les deux ou trois premières années. La radiographie normale ne permet donc pas d'écarter le diagnostic, surtout au stade précoce. Il faut donc systématiquement et régulièrement pratiquer des radiographies des mains et poignets, des radiographies des pieds de face et trois quarts, complétées si nécessaire de la radiographie des articulations douloureuses.

Les signes caractéristiques à détecter sont les érosions péri-articulaires au niveau des zones de réflexion de la synoviale et les géodes (cavité pathologique) intra-osseuse juxta-articulaires. Elles vont apparaître préférentiellement sur la 5^{ème} tête métatarsienne au pied, la styloïde cubitale au coude et tout le carpe. Dans les

phases avancées on aura des déformations et destructions visibles radiographiquement.

Secondairement aux géodes et érosions, il existe un pincement articulaire traduisant la destruction cartilagineuse puis une augmentation de la transparence radiologique épiphysaire (la classique ostéoporose en bande épiphysaire), signe précoce mais subjectif.

L'association des 3 signes radiologiques qui sont géodes, érosions et pincement articulaire permettent de faire le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde.



Figure 12 : Radiographie du poignet et de la main montrant des pincements des interligaments radiocarpiaux, carpiométacarpiens et métacarpophalangiens (flèche), des érosions du bord radial des têtes des métacarpiens et des os du carpe (têtes de flèches) et une déviation des doigts (coup de vent ulnaire) (astérisque). (source : SIDES (Système Informatique Distribué d'Évaluation en Santé). Item 192 (Imagerie) - Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 20115 [consulté le 20 juin 2016]. Disponible sur: http://wiki.sides-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie:item_192:start)

Les signes radiographiques sont la conséquence de l'agressivité du « pannus » rhumatoïde, dont la prolifération et surtout la production de médiateurs inflammatoires entraînent progressivement des lésions du cartilage (chondrolyse),

mais aussi de l'os (érosions). Dans les formes les plus graves, il existe de véritables dislocations liées à l'altération des structures péri-articulaires (capsule, ligaments). L'évolution de la polyarthrite rhumatoïde est assez stéréotypée au niveau radiologique.

Elle suit ainsi 4 phases successives :

- déminéralisation épiphysaire et articulaire avec éventuel épaissement des parties molles de voisinage,
- diminution de l'interligne articulaire traduisant le début de la chondrolyse,
- Irrégularités des contours osseux épiphysaires correspondant à la progression du pannus destructeur vers l'os,
- Disparition complète de l'interligne articulaire avec images de télescopage, désaxation ou subluxation des épiphyses contiguës.

À un stade avancé de destruction, l'interligne articulaire disparaît, l'évolution pouvant se faire vers la synovite fusionnante, seulement au niveau du tarse et carpe. On peut retrouver une image typique de la PR comme la carpite fusionnante (figure13) (21) les os sont fusionnés et ne sont plus identifiables distinctement.



Figure 13 : carpitate fusionnante accompagnée d'une déminéralisation globale (Source : HAYEM G. Polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. 2002;52:2037-48.)

Il n'y pas d'ostéophytose (excroissances osseuses) au niveau des extrémités de l'os sauf en phase tardive.

L'échographie et l'IRM des mains et de pieds se développent actuellement pour confirmer la présence d'une synovite et voir la présence ou l'absence d'érosion précoce. L'IRM précoce pourrait prédire la destruction articulaire ultérieure par la présence d'un œdème articulaire.

I.4. Evolution et pronostic (27) (28) (29)

Pour évaluer le degré d'évolution, il est notamment indispensable de mesurer l'activité de la maladie. Pour cela il existe différents indices comme :

- l'indice de Ritchie ou indice articulaire : nombre d'articulations gonflées ou douloureuses,

- Echelle Visuelle Analogique (EVA) : elle permet d'évaluer la douleur, la fatigue, l'état général...
- Le calcul du DAS 28 CRP ou VS permet la classification de la maladie en activité faible, modérée ou sévère.

L'indice DAS 28 est un indice composite à 4 variables :

- nombre d'articulations douloureuses sur 28 (AD),
- nombres d'articulations gonflées sur 28 (AG),
- appréciation globale du patient (évaluation de l'état de santé sur une échelle de 0 à 100),
- vitesse de sédimentation à la première heure (VS).

Il se calcule sur 28 articulations (figure 14) : les épaules, les coudes, les poignets, les MCP, les IPP et les genoux.



Figure 14 : représentation schématique des 28 articulations évaluées dans le DAS28. (Source : DUDLER J, THEUMANN N, CAREY BERNER I. Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne .revmed. [Internet]. 2005[consulté le 16 oct 2015] ;(10). Disponible sur: <http://revmed.ch/rms/2005/RMS-10/30226>.)

Le calcul se fait grâce à l'équation (8) :

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{nombre d articulations douloureuses}} + 0.28 \times \sqrt{\text{nombre de synovites}} + 0.70 \times \ln(\text{VS}) + 0.014 \times (\text{appréciation globale du patient})$$

Il existe des logiciels permettant de faire directement le calcul en rentrant les 4 valeurs.

Ce score permet de classer l'activité de la PR en 4 groupes.

- Activité élevée si DAS28 >5,1 ;
- Activité modérée si DAS28 >3,2 et ≤ 5,1 ;
- Activité faible si DAS28 ≤3,2 ;
- Rémission si DAS28 est <2,6.

Il existe des éléments identifiables de mauvais pronostic d'une polyarthrite rhumatoïde s'ils sont présents en d'emblée, ce sont :

- un début aigu poly-articulaire,
- un contexte socio-économique défavorisé,
- des manifestations extra-articulaires précoces,
- une CRP élevée,
- un titre élevé de facteur rhumatoïde,
- la présence des gènes HLA-DR4 (homozygotie pour DRB1*0404 surtout),
- la précocité de la prolifération synoviale et des lésions érosives radiologiques (valeur de l'IRM),
- l'âge de début.

En l'absence de prise en charge, la polyarthrite rhumatoïde évolue généralement par poussées au cours desquelles on aura l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Ainsi des articulations jusqu'alors indemnes sont atteintes tandis que celles déjà affectées s'aggravent. Et des manifestations extra-articulaires peuvent également survenir.

Il y a 3 types d'évolution possibles :

- monocyclique : une seule poussée et une rémission prolongée,

- polycyclique : des poussées entrecoupées de phases de rémission,
- évolutive : atteinte constante et l'inflammation persistante.

En général l'évolution est polycyclique.

Le déclenchement des poussées reste cependant mal compris. Mais certains facteurs déclenchants ont parfois été observés (infections intercurrentes, traumatismes...).

Les dommages structuraux sont les plus rapides au cours des deux premières années (dans 10% des cas cela engendre une invalidité grave en moins de 2 ans). Le handicap va s'aggraver de façon progressive, tout au long de l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde non traitée. 50 % des malades ont un handicap fonctionnel important à 10 ans d'évolution, nécessitant l'arrêt de leur activité professionnelle.

Le handicap fonctionnel engendré par la PR est variable et peut être objectivé par différentes méthodes dont la plus simple et la plus utile reste la classification de Steinbrocker (figure 13).

Tableau 2 : Classification fonctionnelle de Steinborcker (Source : Classification fonctionnelle de Steinbrocker.[Internet].2012 [consulté le 13 avr 2016]. Disponible sur : <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1587-classification-fonctionnelle-de-steinbrocker>)

Classes	Capacité fonctionnelle
I	Capacité fonctionnelle complète avec possibilité d'exercer normalement la profession naturelle
II	Capacité fonctionnelle normale malgré le handicap de la douleur et de la raideur d'une ou plusieurs articulations
III	Capacité fonctionnelle autorisant le sujet à effectuer seulement une petite partie de ses occupations usuelles et de ses propres soins
IV	Infirmité importante : malade confiné au lit ou au fauteuil et ne pouvant s'occuper de lui-même ou ne le faisant qu'avec peine

On peut également voir l'impact fonctionnel de cette pathologie sur le quotidien grâce à un questionnaire portant sur des pratiques quotidiennes comme, se laver les

cheveux ou encore faire des courses. On y évalue 8 domaines. Le patient va devoir estimer pour chaque question sa difficulté en y attribuant un score de 0 (aucune difficulté) à 3 (impossible), c'est le score HAQ (Health Assessment Questionnaire), il est recommandé de le faire tous les ans (figure 14) (14).

Tableau 3 : questionnaire HAQ (Source : PHAM T, GOSSEC L, FAUTREL, COMBE B, FLIPO R-M, GOUPILLE P, et al. L'évaluation clinique et biologique dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts (Rencontres d'experts en rhumatologie).Revue du Rhumatisme. 2004;71:S127-36.)

Etes-vous capable de :	sans aucune difficulté	avec quelque difficulté	avec beaucoup de difficulté	incapable de le faire
• vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• vous mettre au lit et de vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• porter à votre bouche une tasse ou un verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ouvrir une brigue de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• marcher sur terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• monter 5 marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• prendre un bain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• vous asseoir et vous relever des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score HAQ : /3

Après 5 ans d'évolution, des travaux ont montré que les patients atteints de PR perdaient plus de 10 % de leurs activités initiales. Cette perte portait sur tous les domaines de l'activité quotidienne mais surtout sur l'activité professionnelle, les sports, les loisirs et la participation aux activités sociales.

Le traitement médical et surtout les progrès de la chirurgie orthopédique ont permis de réduire très significativement ce handicap et d'améliorer la qualité de vie des formes les plus sévères. Au cours de l'évolution, des manifestations extra-articulaires peuvent survenir pouvant mettre en jeu le pronostic vital et contribuant, avec d'autres facteurs, à augmenter la mortalité de ces patients. Elle est 1,5 à 1,6 fois plus importante que celle de la population générale (30). L'espérance de vie des malades est réduite de 2 ans chez les hommes et de 5 chez les femmes, avec au premier rang des causes de décès, les maladies cardiovasculaires. Cependant, il faut prendre en compte les progrès thérapeutiques qui tendent à diminuer ces chiffres. On peut également avoir une évolution positive par une rémission se traduisant par un contrôle complet de la maladie via l'absence d'articulations gonflées, douloureuses, sans inflammation biologique et sans progression des lésions. Elle intervient dans 30 % des cas, si la prise en charge est précoce et de qualité.

I.5 Traitements (6) (11) (30) (31) (32)

I.5.1 Traitement médicamenteux

Le suivi de la maladie doit être fréquent, 1 à 3 mois tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois le traitement doit être réajusté.

I.5.1.1 Traitement de fond classique (33)

Un traitement de fond instauré précocement donne de meilleurs taux de réponse, moins de handicap et moins de destructions articulaires. En effet, dans les premiers mois de la maladie, on observe au moins 50 % de rémissions possibles. La prise en charge doit donc être la plus précoce possible. Le traitement prévient et retarde les dommages articulaires en prévenant les poussées et en contrôlant les symptômes sur une longue période. Cependant, il n'existe aucun remède pour une polyarthrite rhumatoïde évolutive mais un diagnostic précoce ainsi qu'une prise en charge appropriée permettent au patient d'améliorer leur quotidien et de permettre de poursuivre plus longtemps leur activité professionnelle.

Le traitement de fond va combattre les cellules immunitaires qui attaquent l'articulation. Devant une polyarthrite persistante depuis plus de 6 semaines et en l'absence de contre-indication, le méthotrexate (MTX) est le traitement de fond prescrit en première intention dans la PR active du fait de son efficacité, de sa relative bonne tolérance et de son coût modéré. La dose initiale est de 10 mg par semaine et on augmente les doses si la réponse thérapeutique est insuffisante, elle est évaluée par le DAS 28. La dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines.

En cas d'insuffisance ou d'intolérance, il existe sous forme parentérale (intramusculaire ou sous-cutanée).

Si on a des contre-indications au méthotrexate, il y a les traitements de seconde intention qui sont le léflunomide, l'hydroxychloroquine, le sulfasalazine, l'azathioprine.

Dans le cas de la présence de signe de sévérité, on peut envisager d'emblée des traitements plus intensifs comme la biothérapie qui cible directement les substances qu'on croit responsable de l'inflammation et de la destruction articulaire : comme l'anti TNF en association avec le méthotrexate ou comme l'association de plusieurs traitement de fond comme la méthotrexate le sulfasalazine et l'hydroxychloroquine avec une corticothérapie.

I.5.1.2 Traitements symptomatiques

Ils ont pour but principal de soulager la douleur, ils sont adaptés suivant l'intensité de la douleur évaluée par le patient.

Il existe deux catégories :

- les AINS comme l'ibuprofène : ils soulagent mais présentent beaucoup d'effets indésirables ce qui réduit la durée de leur utilisation à de courte période,
- les corticoïdes : ils réduisent l'inflammation, soulagent les douleurs et la raideur articulaire. Ils sont sous forme de comprimés mais peuvent également être injectés directement dans l'articulation. Ils sont souvent pris en début de maladie. Ils ont également beaucoup d'effets secondaires.

Ces traitements n'influent en rien sur l'évolution de la maladie, ils sont purement symptomatiques.

I.5.1.3 Agents biologiques

C'est une classe de médicaments en pleine effervescence. Ils comprennent les anti-TNF α , l'inhibiteur du récepteur de l'interleukine-1, l'anticorps anti-CD20 ayant pour cible le lymphocyte B. Ces médicaments nécessitent un suivi par un rhumatologue, le patient devra être revu au plus tard 3 mois après avoir commencé le traitement pour vérifier l'activité de la maladie et son état fonctionnel.

Le recours à ces traitement au cours des deux dernières décennies a permis de mieux maîtriser la douleur, de réduire la destruction articulaire, d'assurer un meilleur maintien de la fonction globale et la survie du patient.

I.5.2 Traitement non médicamenteux

La réadaptation fonctionnelle et la rééducation sont recommandées en dehors des poussées inflammatoires articulaires, lors des phases d'accalmies. Elles sont idéalement débutées le plus tôt possible, avec l'aide d'un kinésithérapeute et sont adaptées à chaque patient, chaque situation. Elles visent à assurer la fonction articulaire et par-delà la qualité de vie du patient en redonnant un tonus musculaire et une force musculaire suffisante. Elles permettent la protection des articulations par la mise en situation dans la vie courante. Le patient portera alternativement orthèse de repos et de travail.

Les orthèses posturales, ou de repos, limitent la déformation articulaire, en particulier aux mains. Le patient doit les porter la nuit. Leur prescription doit être discutée.

Il existe également des orthèses plantaires en fonction du stade évolutif de la maladie. Il en existe plusieurs de type préventive puis correctrice lorsque les déformations sont réductibles. Cependant si les déformations sont fixées, on utilisera des orthèses en matériau souple dites « palliatives ».

La physiothérapie a pour but de réduire les phénomènes inflammatoires locaux par des gestes simples comme l'application de glace

Une éducation d'ergothérapie doit être délivrée à chaque patient ; il doit apprendre à protéger ses articulations de tout phénomène délétère au début de la maladie. S'il existe des déformations, l'ergothérapeute peut confectionner des aides techniques adaptées aux situations de la vie courante pour améliorer le quotidien.

Le patient doit impérativement avoir un soutien psychologique et social du fait des changements importants qu'il vit.

Traitement chirurgical :

La synovectomie est justifiée lorsque la synovite résiste au traitement médicamenteux. Elle est réalisée sous anesthésie générale ou locorégionale en dehors des périodes de poussées inflammatoires. C'est l'ablation chirurgicale, partielle ou totale, de la synoviale atteinte. Elle est impérativement suivie de séances

de rééducation pour éviter l'ankylose de l'articulation. Cette chirurgie diminue l'évolution. Elle a un effet antalgique mais il n'y a pas toujours de gain au niveau de la mobilité. (17).

II. La maladie parodontale

II.1 Maladie parodontale : définition, classification (34) (35)

Les maladies parodontales constituent un problème important de santé publique. Elles représentent, avec la carie dentaire, les affections principales de la cavité buccale.

Les maladies parodontales sont des atteintes des tissus de soutien de la dent caractérisées par une inflammation en réponse à une origine infectieuse. Les tissus concernés sont la gencive, le ligament ou desmodonte et l'os qui supporte les dents. Il existe différents stades. Dans un premier temps, l'agression débute au niveau de la gencive, c'est la gingivite qui est le premier stade. Si aucun traitement n'est réalisé, elle se propage plus en profondeur et atteint l'os. C'est la parodontite.

La gencive saine est de couleur rose pâle et a une texture ferme, élastique et un aspect granité en peau d'orange.

II.1.1 Gingivite

La gingivite est le premier stade de la maladie parodontale. C'est une inflammation de la gencive, elle est caractérisée par un gonflement, sa couleur change, elle devient rouge foncé et saigne au moindre contact et est accompagnée d'une sensibilité gingivale. Ainsi, elle n'affecte que le parodonte superficiel en épargnant le parodonte profond c'est-à-dire le desmodonte, le cément et l'os sous-jacent.

La gingivite est fréquente, on en distingue 2 types localisées ou généralisées. Si elle est localisée, elle se situe généralement entre deux dents. Mais elle peut également s'étendre et même se généraliser. Avec un traitement, cette pathologie est réversible

et sans séquelles. Sans traitement cette maladie évolue vers la parodontite qui est irréversible sans traitement adapté.

Les gingivites sont dues, pour l'essentiel, à des substances dérivées de la plaque microbienne qui s'accumulent près du sulcus gingival, mais pas seulement il y a d'autres facteurs qui entrent en jeu.

Par exemple, en dehors des périodes de grossesse, les femmes sont moins atteintes que les hommes et leurs lésions sont moins sévères que celles observées dans une population masculine. Les facteurs socio-économiques prédominent dans l'établissement de ces lésions.

Il existe 3 formes de gingivites :

- gingivite associée à la présence de plaque aggravée ou non : par les hormones, la prise de médicaments ou des maladies systémiques ou associées à la malnutrition (la gingivite bactérienne est la plus commune et la plus répandue. Elle représente 75 à 95 % de la population adulte) ;

- gingivite aiguë ulcéro-nécrotique ;
 - associée à des déterminants systémiques mal identifiés, ou liée au VIH,

- gingivite non induite par la plaque ;
 - associée à des maladies cutanées (gingivite desquamative dans le cadre de maladies bulleuses ou de dermatoses: lichen plan érosif, lésions pemphigoïdes),
 - lésions traumatiques (brûlure, blessure..),
 - allergique (gingivostomatite allergique),
 - infectieuse.

II.1.2 Parodontite (36)

Toutes les gingivites ne se transforment pas en parodontite. Ce stade est irréversible. On peut avoir une réparation mais pas une régénération par un long épithélium de jonction. Au fur et à mesure de l'avancée de l'agent bactérien, on a activation des mécanismes de défense : la réaction immunitaire dirigée contre les agents bactériens va aboutir à une destruction accrue des structures parodontales.

De plus, la parodontite peut également avoir des répercussions sur la santé générale telle que le risque d'aggravation du diabète, l'augmentation du risque des maladies cardio-vasculaires, le risque d'accouchement prématuré, ou encore jouer un rôle dans le mécanisme de la polyarthrite rhumatoïde.

Différentes formes existent :

- parodontites chroniques (localisées ou généralisées) : l'évolution est lente,
- parodontites agressives (localisées ou généralisées),
- parodontites associées aux maladies systémiques :
 - associées aux troubles hématologiques (ex : leucémies),
 - associées à un trouble génétique (grands syndromes),
- atteintes parodontales nécrosantes : GUN, PUN,
- abcès du parodonte : manifestation de surinfection d'une parodontite (ex : fragment alimentaire dans une poche), ou d'un traumatisme,
- lésions endoparodontales : il est souvent difficile de déterminer lequel de l'endodonte ou du parodonte est l'étiologie initiale. Les 2 éléments doivent être traités (traitement endodontique et parodontal).

Lors de la troisième partie sur le lien entre la maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde sous le terme de parodontite, nous parlerons de la parodontite chronique.

II.1.3 Physiopathologie du passage de la gingivite à la parodontite (37)

En 1976, Page et Schroëder décrivent en 4 étapes l'évolution de la maladie parodontale, c'est à dire le passage de la gingivite à la parodontite.

À la suite de l'accumulation de plaque, les stades successifs d'une gingivite sont donc les suivants :

- La lésion initiale se traduit par une inflammation aiguë, elle débute du 2ème au 4ème jour après l'arrêt du contrôle de plaque. C'est une lésion infraclinique que l'on observe seulement au niveau histologique.

5 à 10 % du tissu conjonctif sous jacent va être atteint, par une altération de la partie coronaire de l'épithélium de jonction.

Du fait de l'accumulation de la plaque bactérienne, les composants du biofilm bactérien vont être reconnus par les récepteurs Toll-Like à la surface des cellules épithéliales. Il va y avoir formation d'enzymes et de produits métaboliques augmentant la perméabilité de l'épithélium de jonction. Ainsi cela facilite l'entrée des produits bactériens et permet l'écoulement du fluide gingival contenant les composants du complément.

L'activation du complément augmente la perméabilité vasculaire et l'exsudation de protéines plasmatiques dans les tissus, il y aura formation d'œdème.

Les mastocytes produisent le TNF alpha qui est responsable de l'expression des molécules d'adhésions par les cellules endothéliales.

L'activation du complément est essentielle pour les réponses vasculaires, les substances chimiotactiques dérivées des bactéries et C5a vont entraîner la migration des PNN des tissus gingivaux dans le sulcus c'est le phénomène de diapédèse, passage de la circulation sanguine vers les tissus infectés (figure 15). La diapédèse est facilitée par la présence d'adhésines (récepteurs protéiques membranaires) et de facteurs chimiotactiques. Les PNN étant incapable de phagocyter les bactéries qui forment le biofilm, ils vont libérer leur contenu lysosomal.

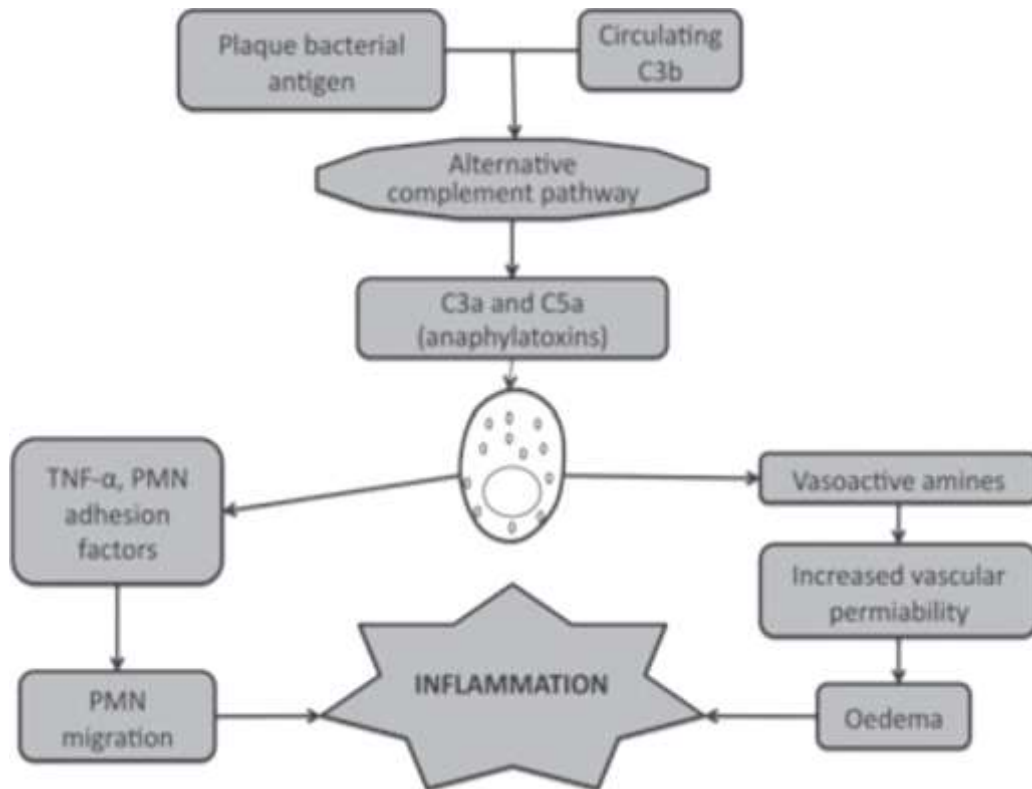


Figure 15 : Schéma représentant l'interaction entre les antigènes bactériens, le complément et les mastocytes aboutissant à l'inflammation. Les antigènes bactériens et C3b circulants interagissent pour activer la voie alterne du complément (première défense de l'organisme). Ceci va permettre aux mastocytes de libérer TNF alpha et des adhésines favorisant la migration des PMN. Les mastocytes vont libérer aussi des amines vasoactives responsable d'œdème. La diapédèse des PMN ainsi que l'œdème sont responsables de l'inflammation. (Source: OHLRICH E, CULLINAN M, SEYMOUR G. The immunopathogenesis of periodontal disease. Aust Dent J. 1 sept 2009; 54(1):S2-10.)

De plus, comme toute réaction inflammatoire, les cellules immunitaires vont intervenir comme le lymphocyte T (CD4+ et CD8+) qui prédominent au début du processus.

On note aussi la présence de macrophages, la quantité de fluide gingival produit au niveau du sillon gingivo-dentaire est augmentée.

Cette 1^{ère} étape peut être considérée comme un état cliniquement sain car il existe toujours une exsudation inflammatoire.

- La lésion débutante ou précoce apparaît entre le 7ème et le 14ème jour, après cessation de l'hygiène bucco-dentaire. Elle représente le stade histologique correspondant à l'apparition de la gingivite.

On aura une augmentation du phénomène décrit pour la lésion initiale c'est-à-dire que les vaisseaux sanguins dilatés augmentent, la gencive marginale change de couleur et devient érythémateuse ce qui est caractéristique d'une gingivite.

De plus, les lymphocytes T sont largement majoritaires. Au sein de l'épithélium de jonction, un nombre élevé de neutrophiles migrent vers le sillon. Des lymphocytes, plasmocytes, macrophages et mastocytes sont également présents.

On observe une dégradation des fibres de collagène et une dégénérescence des fibroblastes favorisant l'infiltration des cellules immunitaires.

L'intégrité morphologique de l'épithélium de jonction commence à être atteinte par le flux de neutrophile, avec la perte de la partie coronaire de l'épithélium de jonction. On aura ainsi la formation du biofilm sous gingival.

- La lésion établie apparaît 21 jours après le début de l'accumulation bactérienne.

Elle est caractérisée par le fait que les lymphocytes B et les plasmocytes prédominent. Plus l'inflammation se poursuit et plus les lymphocytes T vont diminuer au profit des LB et plasmocytes. C'est le signe de passage d'une inflammation aiguë à chronique. Ces cellules vont sécréter IL-1 et IL-6 responsable de la perte d'attache et de la résorption alvéolaire.

On aura un début de migration apicale de l'attache épithéliale. L'épithélium de jonction a subi des modifications qui ne le rendent plus fonctionnel, il se transforme en épithélium de poche. Il n'adhère de ce fait plus à la dent laissant ainsi la plaque bactérienne coloniser la surface radiculaire en direction apicale entraînant la formation d'une flore bactérienne sous-gingivale.

L'épithélium de poche présente une perméabilité accrue permettant le passage de produits microbiens, de cytokines pro-inflammatoires IL-1, TNF- α , PGE2 menant au maintien du processus inflammatoire. Dans quelques cas, on peut observer un début de formation de poche. Ces lésions peuvent rester stables pendant une période indéterminée, des mois ou des années. Elles peuvent être réversibles ou progresser au cours d'épisodes inflammatoires aigus.

Il existe également la lésion avancée. On a les mêmes composants cellulaires que lors de la lésion établie. La perte d'attache ici est manifeste au niveau clinique et histologique. Les mécanismes de destruction cellulaire sont dus aux effets de la réponse immunitaire.

En effet, les fibroblastes et les macrophages sont stimulés par des cytokines pro-inflammatoires afin de produire les métalloprotéinases (MMP). Elles correspondent à une famille de protéinase ayant pour but la dégradation de la matrice extra-cellulaire. Ce qui a pour conséquence la destruction du collagène.

L'intervalle de temps pour passer d'une lésion précoce à une lésion établie dépend de la susceptibilité du sujet atteint et cette période peut être longue.

Nous ne disposons pas d'éléments permettant pour l'instant de distinguer les lésions gingivales stables et les lésions évolutives. Il est donc difficile de prédire le devenir de ces dernières. Pour la majorité des patients, la gingivite liée à la plaque constitue la pathologie la plus fréquemment rencontrée. Son aggravation conduit aux parodontites.

II.2 Le biofilm (38)

La flore commensale buccale est très hétérogène et polymorphe. Le milieu buccal est fortement favorable à la croissance bactérienne si on considère divers facteurs tels que : l'humidité, la salive, le fluide gingival, la température...

La plaque dentaire est une accumulation bactérienne hétérogène adhérente à la surface des dents, situées dans l'espace gingivo-dentaire. Elle adhère fortement à la dent mais peut aussi se former sur des obturations et des restaurations de prothèses. Il y a une plus forte accumulation au niveau des zones difficiles d'accès au moment du brossage comme les zones inter-dentaires. Elle varie donc en quantité en fonction des zones et des individus.

Elle est aussi variable qualitativement, la plaque supra gingivale étant différente de la plaque infra gingivale au niveau du type de bactérie.

Il existe différents biofilms non pathogènes qui varient dans leurs compositions suivant leurs localisations. Au niveau supra-gingival, l'environnement étant baigné par la salive, c'est une flore aérobie avec prédominance de bactéries à gram positif.

Au niveau sous-gingival, l'environnement étant baigné par le fluide gingival, on retrouve les bactéries décrites précédemment à gram + et en plus des bactéries anaérobies des bacilles à gram négatif.

Il y a aussi des biofilms pathogènes : cariogènes ou parodontopathiques.

Un biofilm (39) est défini comme une structure complexe et organisée constituée de différents agrégats bactériens qui sont inclus dans une matrice extra-cellulaire protectrice (matrice extra-cellulaire polysaccharidique) et comportant des canaux hydriques, par lesquels circulent les nutriments, l'oxygène et les produits de dégradation du métabolisme bactérien. Il est constitué également d'un système de communication permettant des échanges d'information entre les micro-colonies bactériennes.

Quelques minutes après le brossage, il y a la formation de la pellicule acquise exogène. C'est une glycoprotéine de la salive, incolore qui se forme à la surface des dents. Elle facilite ainsi l'attachement des premières bactéries en servant de substrat, l'attachement est réversible. Seul un certain nombre d'espèces bactériennes sont

capables de s'y fixer, ce sont les espèces dites pionnières. Ces bactéries possèdent à leur surface des adhésines qui vont jouer le rôle de ligand en permettant leur fixation. La phase adhésion-fixation est suivie d'une phase de colonisation, par la multiplication des bactéries pionnières formant des micro-colonies. Durant cette phase il y aura synthèse de polysaccharides extracellulaire de type glycane.

Enfin d'autres espèces vont se fixer sur les bactéries pionnières, c'est la phase de maturation (figure 16).

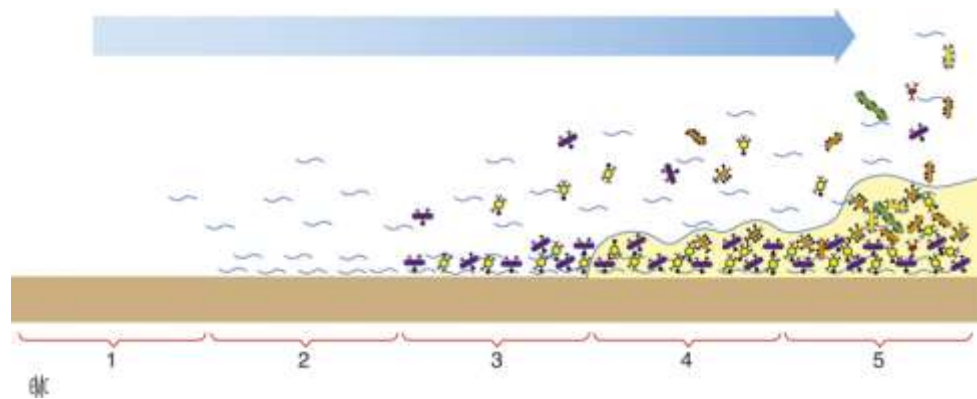


Figure 16 : Étapes de formation du biofilm (adapté de Marshall). 1 : Surface vierge ; 2 : adsorption moléculaire ; 3 : adhésion bactérienne, bactérie unique ; 4 : production d'une matrice extracellulaire, multiplication bactérienne ; 5 : coopération bactérienne, biofilm mature. (Source : PIERRARD L, BRAUX j, CHATTE L, JOURDAIN M, SVOBODA J. Étiopathogénie des maladies parodontales - EM|Premium. 2015;10(1):1-8 [Article 28-265-M-10].)

La flore bactérienne au niveau d'un sillon gingival sain comporte une flore peu abondante. On y retrouve 2 complexes bactériens le violet et le jaune. C'est la situation physiologique.

Lors de gingivite la proportion de bactéries à gram + va diminuer au profit des gram – essentiellement des anaérobies, c'est le complexe orange.

Lors de la formation d'une poche, c'est une composition plus complexe variant suivant l'activité du site. On aura une prédominance de bacille à gram – anaérobies.

Socransky, en 1998, a montré que les espèces bactériennes impliquées dans les pathologies parodontales pouvaient être regroupées par groupes (figure 17). La notion de complexes bactériens dans la flore parodontopathogène prend forme : il n'est plus possible de parler de pathogénie parodontale associée à une seule bactérie, hormis pour *actinobacillus actinomycetemcomitans* (aa).

De plus, des associations inter-complexes existent, le complexe orange étant fortement lié au complexe rouge, et les complexes jaune et vert étant eux aussi en relation. (39)

Ces complexes se retrouvent à différents stades au cours de la pathologie. Les premiers à intervenir sont les complexes vert et jaune. Le complexe violet peut servir de lien entre ceux-ci. Les complexes orange et rouge, sont retrouvés dans les poches les plus profondes et dans les tableaux cliniques les plus révélateurs de phase active de parodontites.

Les complexes orange et rouge sont retrouvés de façon plus fréquente et en proportion plus importante dans la flore des patients répondant très faiblement au traitement.

Les espèces du complexe orange précèdent et permettent la colonisation des sites par les espèces du complexe rouge.

Au sein de la flore buccale, les bactéries parodontopathogènes sont représentées par 20 espèces parmi lesquelles :

- *Porphyromonas gingivalis* (Pg),
- *Prevotella intermedia*,
- *Aggregatibacter actinomycetem-comitans*.

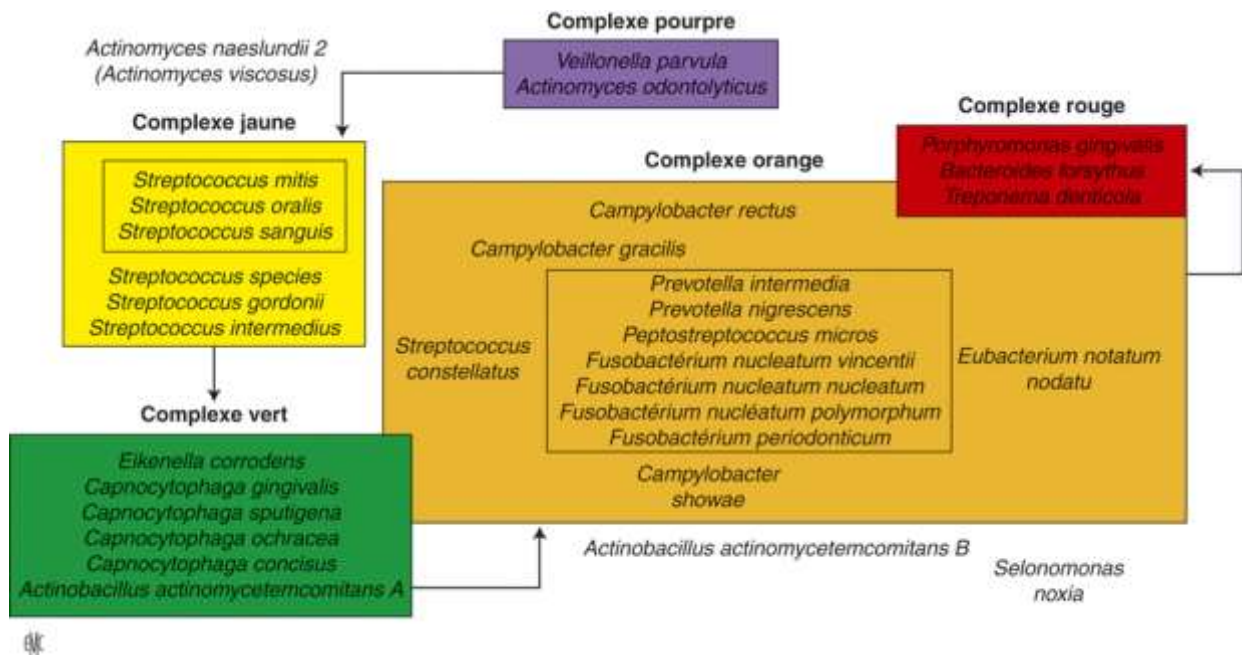


Figure 17 : Les complexes bactériens selon Socransky. (Source : PIERRARD L, BRAUX j, CHATTE L, JOURDAIN M, SVOBODA J. Étiopathogénie des maladies parodontales - EM|Premium. 2015;10(1):1-8 [Article 28-265-M-10].)

Les parodontites destructrices sont toujours associées à la présence prédominante de *Porphyromonas gingivalis* et d'*actinobacillus actinomycetemcomitans*. Ces deux espèces apparaissent au milieu d'une flore supra et sous-gingivale de 300 espèces bactériennes différentes.

Selon SOCRANSKY, le biofilm a lui seul n'explique pas l'apparition de la maladie parodontale. Il y a 4 facteurs essentiels :

- la présence de bactéries pathogènes virulentes,
- l'absence de bactérie bénéfique,
- la déficience du système immunitaire (tabac, diabète...),
- un environnement défavorable.

III. Maladie parodontale et polyarthrite rhumatoïde

Les relations entre la MP et la PR s'appuient sur de nombreuses études qui constatent des similarités immunopathologiques.

III.1. Etudes relatant le lien entre ces deux pathologies

Une relation bidirectionnelle entre ces 2 pathologies a été évoquée dans plusieurs études. Les patients présentant une parodontite ont une plus forte prévalence de PR que les patients sains au niveau parodontal. Ceci a été mis en évidence par Dissick et al. en 2010, Mercado et al. en 2000, Demmer et al. en 2011. L'inverse est également vrai, c'est-à-dire que les patients souffrant de PR ont plus de chance d'être atteints de parodontite (Mercado et al 2001, Kaber et al 1997, Havemose-Poulsen et al 2006, Pischon et al 2008, Dissick et al 2010). (41)

Le tableau ci-dessous résume les différentes études qui évoquent ce lien. Cependant la significativité des résultats est réduite pour certaines études comme celle de Mirrieles où les patients étudiés prennent des antirhumatismaux. (42)

Tableau 4 : Les études évoquant le lien entre ces 2 pathologies

Années et auteurs	Caractéristiques de l'étude	Données recueillies pour obtenir les résultats	Conclusions
2006 Marotte et coll (43)	147 patients avec PR Evaluation de l'association entre destruction au niveau du poignet et au niveau parodontal et recherche du rôle de l'épitope partagé HLA-DR.	Réalisation de panoramiques dentaires 63 personnes avec destruction poignet et parodontal 31 seulement poignet 20 seulement parodontal 33 pas de destruction	Association de l'épitope partagé avec la destruction osseuse parodontale et au niveau du poignet. Cette épitope est donc un facteur de risque commun
2008 Pischon et coll (44)	Etude cas témoin 57 sujets avec PR et 52 en bonne santé	Examen buccal comprenant indice de plaque, indice gingival, profondeur de poche, et mesure perte attache. Evaluation des potentiels facteurs de risque comme tabac, alcool, index masse corporel via un questionnaire.	Patients atteints de PR aurait 8.5 fois plus de probabilité d'avoir une parodontite par rapport aux sujets sains. Sujets avec PR ont significativement une perte d'attache plus élevée comparés aux sujets sains. L'hygiène bucco dentaire pourrait avoir en partie un rôle dans cette association. Les patients avec PR à un stade avancé ont des déformations articulaires entraînant une perte de la dextérité

<p>2008 Pablo et coll (45)</p>	<p>Etude épidémiologique 103 sujets avec PR sur 44 461 sujets Critères ACR utilisés</p>	<p>Examen dentaire quantifie les dents manquantes, la présence d'une parodontite (défini par au moins 1 site avec perte d'attache et une profondeur de poche supérieure ou égale à 4 mm). On classifie en 3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pas de parodontite, - parodontite, - édenté. 	<p>Les patients atteints de PR ont plus de dents manquantes (20 contre 16) il y a donc une tendance à l'édentation mais également plus de MP.</p>
<p>Mirrielees et coll 2010 (42)</p>	<p>Etude clinique transversale 35 patients avec PR 35 avec MP 35 sains Les patients avec PR prennent des antirhumatismaux</p>	<p>Analyse de la concentration de IL 1β, MMP8 et TNF-α</p>	<p>Les taux de MMP 8 et IL-1β sont plus hauts chez les patients avec parodontite. Et IL-1β est le seul biomarqueur significativement plus élevé chez les patients avec PR que sains. Les patients prenant des anti TNF-α ont des niveaux plus bas d'IL-1β et TNF-α comparés aux patients avec PR ne prenant pas cette thérapie ou encore au sujets sains. La PR en l'absence de thérapie comme l'anti TNF-α semble influencer les niveaux salivaires des biomarqueurs de la parodontite ainsi que le saignement au sondage (BOP).</p>

2011 Ziebolz et coll (46)	66 patients avec PR Utilisation classification parodontal PSR PSI	Aucun patient sain au niveau parodontal 24 gingivites 18 parodontites modérées 23 parodontites sévères 1 édenté	La présence de facteur rhumatoïde n'influence pas la classification de la parodontite (contrairement au tabagisme) La plupart des patients avec PR ont des parodontites modérées à sévères et des bactéries parodontopathogènes sont présentes
Ranade et Doiphode 2012 (47)	40 patients avec PR 40 volontaires sains	Evaluation des indices cliniques parodontaux	Il y a une forte prévalence de parodontite légère 12.5% à modéré (75%). Les indices parodontaux sont plus élevés que chez les volontaires sains.
Mikuls et coll 2012 (48)	113 sujets avec des auto anticorps (ACPA, FR, IGA, IGM, IGG) 171 sans auto anticorps 38 à haut risque présence d'ACPA ou 2FR	Evalue la relation entre Porphyromonas gingivalis et la présence d'auto anticorps qui est un facteur de risque de la PR	La concentration en anti - P.gingivalis est plus élevée chez les patients à haut risque ou ayant des autoanticorps par rapport aux patients qui n'ont pas d'auto anticorps. Association entre ces 2 pathologies et prévalence augmentée de MP chez les patients avec PR.

2012 Témoin et coll (49)	36 sujets dont 11 diagnostiqués avec PR et 25 avec l'ostéoarthrite	Collecte d'échantillons de liquide synoviale et de plaque dentaire, PCR et analyse séquenceADN.	Présence d'ADN bactérien chez patients avec PR (13.9 %). Rôle majeur de F. nucleatum. Transfert possible de bactérie pathogène de la cavité orale vers l'articulation.
2012 Torkzaban et coll (50)	106 volontaires dont : 53 avec PR 53 sains	On évalue l'indice de plaque, le saignement au sondage et la perte d'attache.	Effet potentiel de la PR sur les indices parodontaux.
2013 Monsarrat et coll (51)	40 patients avec PR au total divisés en 2 groupes : un groupe témoin et un groupe ayant un traitement parodontal non chirurgical. Suivi de 3 mois	Comparaison au bout de 3 mois du DAS28, questionnaire HAQ et de l'amélioration au niveau des critères ACR des 2 groupes.	La parodontite est potentiellement un facteur aggravant de la polyarthrite. Le traitement parodontal doit donc faire partie intégrante de la prise en charge de la polyarthrite.

<p>2013 Gümus et coll (52)</p>	<p>17 femmes avec PR 19 avec ostéoporose 13 sains Tous les sujets ont une parodontite. Echantillons de fluide gingival et de sérum obtenus avant traitement parodontal</p>	<p>Mesures de RANKL, OPG et IL-17</p>	<p>Le ratio RANKL /OPG est plus haut chez les patients atteints de PR. Le taux d'IL-17 est significativement plus haut chez les patients avec PR par rapport au groupe témoin. Chez les sujets avec PR et MP, on a une augmentation des médiateurs inflammatoires malgré l'utilisation à long terme d'AINS dans le traitement de la PR. Ceci suggère une surproduction.</p>
<p>2014 Wolff et coll (53)</p>	<p>22 sujets avec PR débutante (ACR2010) 22 sains La durée moyenne de PR est de 5.9 mois</p>	<p>Mesure de nombre de dents manquantes, profondeur de poche et du saignement au sondage avec une hygiène dentaire comparable.</p>	<p>Chez les patients atteints de PR débutante, on observe un plus grand nombre de dents manquantes (5.7 contre 1.9), des poches plus profondes (2.9mm contre 2.4mm) et une fréquence plus importante de saignement au sondage 18.6% contre 10.5%.</p>

<p>2015 Lee et coll (54)</p>	<p>48 patients avec PR 85 sains Examen rhumatologique et parodontal.</p>	<p>Mesure anti-P.gingivalis et anti- αenolase humaine.</p>	<p>La présence d'anticorps anti- P.gingivalis et anti- α émolase humaine est corrélée avec la sévérité de la MP chez les sujets atteints de PR. Le niveau d'anti- α émolase humaine seulement a été associé avec l'activité de la PR.</p>
<p>Hashimoto et coll 2015 (55)</p>	<p>72 patients présentant des arthralgies mais jamais traité avec des antirhumatismaux ou des AINS.</p>	<p>Echantillon de plaque pour déterminer la présence de Pg. Suivi des patients pendant 2 ans et début traitement par MTX. Comparaison avec les patients avec et sans MP ou Pg</p>	<p>Les sujets avec MP ont des activités plus importantes de la PR et un plus grand risque d'avoir recours au MTX par rapport aux patients sans MP. Ces 2 risques augmentent avec la sévérité de la parodontite.</p>

PR : polyarthrite rhumatoïde ; ACR : American college of rheumatology; MP : maladie
parodontale; ACPA: Anticorps anti-peptides/protéines citrulliné(e)s ; Ig :
immunoglobulines ; HAQ : Health Assessment Questionnaire ; AINS : anti-inflammatoires
non stéroïdiens ; Pg : Porphyromonas gingivalis ; RANKL : receptor activator of nuclear factor
kappa-B ligand ; OPG : ostéoprotégérine ; IL : interleukine ; FR : facteur rhumatoïde ; MTX :
méthotrexate

Dans l'analyse de Payne (56), regroupant l'analyse de plusieurs études :

- Kaur et al suggèrent que la perte d'attache est plus importante chez les patients atteints de PR que chez les patients sains.

- Harme et al, le taux d'ACPA se liant à la vimentine citrulliné augmente la différenciation des ostéoclastes en ostéoclastes matures suggérant ainsi un lien entre la production d'auto anticorps spécifique de la PR et la perte osseuse alvéolaire de MP.

- Portikuri et al comparent 91 patients atteints de PR non-fumeurs avec des patients sains, pour déterminer l'atteinte parodontale. Ils mesurent la profondeur de poche. Si elle est supérieure ou égale à 3 mm le patient est considéré comme atteint d'une parodontite.

La probabilité dans ce cas d'avoir une parodontite est 4,28 fois plus importante pour les patients atteints de PR que pour les patients sains.

- Dev et al, lors de leur étude transversale comparent la fréquence de PR chez les patients atteints de parodontite ou non.

Il y a 4,4 % de PR chez les patients avec parodontite alors que la prévalence dans la population générale est de 1 %. Il aurait été judicieux dans cet étude de rapporter la fréquence de PR pour le groupe témoin étudié

III.2 Facteurs pathogéniques communs

Malgré une différence au niveau de l'étiologie, ces 2 pathologies regroupent plusieurs points communs comme tout d'abord une réponse inflammatoire excessive. Elle est favorable pour éliminer les agents pathogènes, c'est un processus de défense bénéfique au départ mais par la même occasion elle va favoriser la destruction tissulaire.

III.2.1 Marqueurs de l'inflammation identique

Face à l'agent agresseur, l'organisme va se défendre par la réaction inflammatoire.

Dans le contexte articulaire de la synovite, le liquide synovial est riche en cellules et cytokines pro-inflammatoires, de même que le fluide gingival lors de la parodontite. Cette surproduction de médiateurs pro-inflammatoires comme IL-1 β , PGE₂, IL-6, IL-17,... va activer des facteurs de dégradations tissulaires comme les métalloprotéinases (MMPs) qui dégradent le collagène ou encore, libérer RANKL en excès favorisant la destruction osseuse et cartilagineuse.

Le TNF- α joue un rôle primordial. Au niveau du parodonte, il est libéré en réponse aux LPS et à d'autres produits bactériens, son augmentation locale va provoquer chaleur, gonflement, rougeur et douleur les 4 symptômes caractéristiques de la réponse inflammatoire. De plus, on a une augmentation de la CRP, la diapédèse (passage des leucocytes dans la circulation sanguine) est favorisée et une activation de l'IL-1.

Dans le parodonte en situation pathologique, TNF- α va réguler à la hausse PGE₂ et MMPs et stimuler les ostéoclastes favorisant la résorption osseuse. Au niveau des sites où *P.gingivalis* est présent, on aura une augmentation de l'expression IL-1, IL-6, IL-8 et TNF- α (58). Ces médiateurs pro-inflammatoires passent dans la circulation sanguine et créent un contexte inflammatoire systémique ainsi la maladie parodontale d'origine infectieuse va entraîner une réaction inflammatoire locale qui aura des répercussions générales comme une influence sur la PR par le passage de médiateurs dans le sang.

Il est intéressant de noter qu'un taux élevé de TNF- α est corrélé avec l'activité de PR et une fréquence plus importante de saignement au sondage (BOP) par rapport aux personnes ayant un taux plus bas.

IL-1 stimule les synoviocytes au niveau de l'articulation qui vont sécréter des MMPs activant ainsi la destruction du cartilage, un haut niveau d'IL-1 va entraîner la destruction des chondrocytes. Cette cytokine régule aussi le système RANK/RANKL /OPG et induit l'activation des ostéoclastes.

Une quantité trop importante d'IL-1- β au niveau du parodonte perturbe le métabolisme du collagène, en bloquant sa synthèse et en augmentant sa destruction. (58)

Les différents médiateurs inflammatoires contribuent normalement à l'homéostasie des tissus mais une surproduction de médiateurs comme TNF- α , IL-1 β et prostaglandines est à l'origine de la destruction tissulaire et osseuse. En effet, ils vont activer la synthèse de MMPs, plasminogène et des protéases.

Les cytokines IL-1, IL-6, TNF- α et IL-17 sont les principaux médiateurs inflammatoires ayant un rôle clé dans les destructions osseuses et tissulaires.

Le niveau de MMP 9 crévulaire est plus haut chez les sujets avec les 2 pathologies PR et MP que chez les patients atteints seulement d'une parodontite. Ceci renforce l'idée que la réaction inflammatoire est plus intense chez les patients avec une PR du fait peut-être de son activation continue par les bactéries pathogènes. (59)

De plus on observe un faible taux de molécule inhibitrice des MMP, les TIMPS ce qui est en faveur de la destruction tissulaire.

Ces cytokines représentent donc des cibles privilégiées pour les thérapeutiques.(60)

III.2.2 Rôle important des lymphocytes B

Dans la parodontite et la polyarthrite rhumatoïde, le chorion gingival et la synoviale contiennent de nombreuses cellules en lien avec la réponse immunitaire.

La modification des vaisseaux sanguins facilite le passage des lymphocytes B de la circulation sanguine vers les tissus, ainsi le LB et les plasmocytes (maturation du LB) deviennent prédominants.

De plus, leur nombre est régulé par les LT régulateurs via la production des cytokines anti-inflammatoires. Or dans ces deux pathologies, il y a un déséquilibre des cytokines en faveur des cytokines pro-inflammatoires. En effet les taux d'IL-4 et IL-10 sont très bas. Ainsi, il y a un excès de la réponse immunitaire des LB. (61)

Le lymphocyte B est responsable de la production d'anticorps dirigés contre les éléments du soi chez les individus ayant une prédisposition génétique. Deux auto anticorps sont caractéristiques de la PR : le facteur rhumatoïde et les anticorps dirigés contre les protéines citrullinées. Ils interviennent dans la pathogénie mais ont également un rôle diagnostique comme vu précédemment.

De plus, ils expriment de nombreux facteurs impliqués dans l'ostéoclastogénèse comme RANKL, TNF- α ou IL-6. En effet lorsque le LB est activé, il présente à sa surface RANKL qui accélère la différenciation des ostéoclastes et favorise donc la destruction osseuse.

Il a le pouvoir aussi de réguler l'inflammation en augmentant ou diminuant TH1 et TH2 et il présente l'antigène au LT.

Des thérapies anti-lymphocytes B produisent une diminution significative des manifestations inflammatoires et de la destruction articulaire. Elles pourraient être bénéfiques à l'amélioration de la parodontite chez des patients atteints de la PR. Ceci évoque donc leur rôle majeur dans ces 2 pathologies. (62)

III.2.3 Rôle des cellules T (63)

L'activation des LT nécessite la présentation de l'antigène par les molécules HLA présents à la surface des cellules présentatrices de l'antigène comme les macrophages, les cellules dendritiques ou les LB.

Les macrophages et les cellules dendritiques produisent des cytokines et vont ainsi permettre la prolifération et la différenciation des LT suivant le type de cytokines produits.

On distingue ainsi 3 sous-ensembles :

- les lymphocytes T auxiliaires 1 (LT-H1) obtenus grâce aux interleukines IL-12, IFN- γ ,

- les lymphocytes T auxiliaires 2 (LT-H2) obtenus grâce à l'interleukine IL-4. Comme vu précédemment, ils jouent un rôle dans la régulation des lymphocytes B,
- les lymphocytes T auxiliaires 17 (LT-H17) obtenus grâce à l'interleukine IL-23.

On va retrouver dans ces 2 pathologies une orientation des lymphocytes vers une fonction TH1 et TH17, qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme par exemple IFN gamma ou IL-17.

Les cellules TH17 ont des caractéristiques semblables aux cellules TH1, de plus ceux-ci sont des acteurs importants de la réaction immunologique et de l'ostéolyse, elles produisent TNF- α , IL-17 et RANKL.

Il y a peu de LT TH2, cellules qui sécrètent des cytokines anti-inflammatoires et en même temps un manque de LT régulateurs qui quant à eux régulent les LB.

De plus, les patients atteints de PR ont des LT capables de réagir contre les peptides citrullinés. Cela entraîne une rupture de tolérance au soi et peut être expliqué par un défaut de sélection thymique ou des facteurs génétiques. (12)

III.2. 4 Déséquilibre de la balance RANK/RANKL/OPG et résorption osseuse

Le système RANK RANKL régit le processus de formation et de destruction osseuse. Les destructions osseuses sont retrouvées au niveau des 2 pathologies, lors de la PR. Il y a destruction de l'os et du cartilage au niveau des articulations. Au niveau parodontal, on retrouve une résorption de l'os alvéolaire.

RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) est le médiateur principal concernant la différenciation et l'activation des ostéoclastes (cellules osseuses capable de détruire l'os), il se lie au récepteur RANK.

L'OPG est synthétisé et sécrété par les ostéoblastes. C'est un régulateur, il agit comme un récepteur leurre, empêchant ainsi la liaison de RANKL à RANK en attirant RANKL. Ceci inhibe donc la résorption osseuse.

Dans les 2 pathologies, on assiste à un déséquilibre du rapport RANK /RANKL en faveur de RANKL du fait du taux élevé des cytokines pro-inflammatoires comme TNF alpha, IL-1, IL-6 et IL-17 qui vont induire la résorption osseuse par l'augmentation de l'expression du récepteur de RANKL (figure 18) et en réduisant la production d'ostéoprotégérine (OPG).

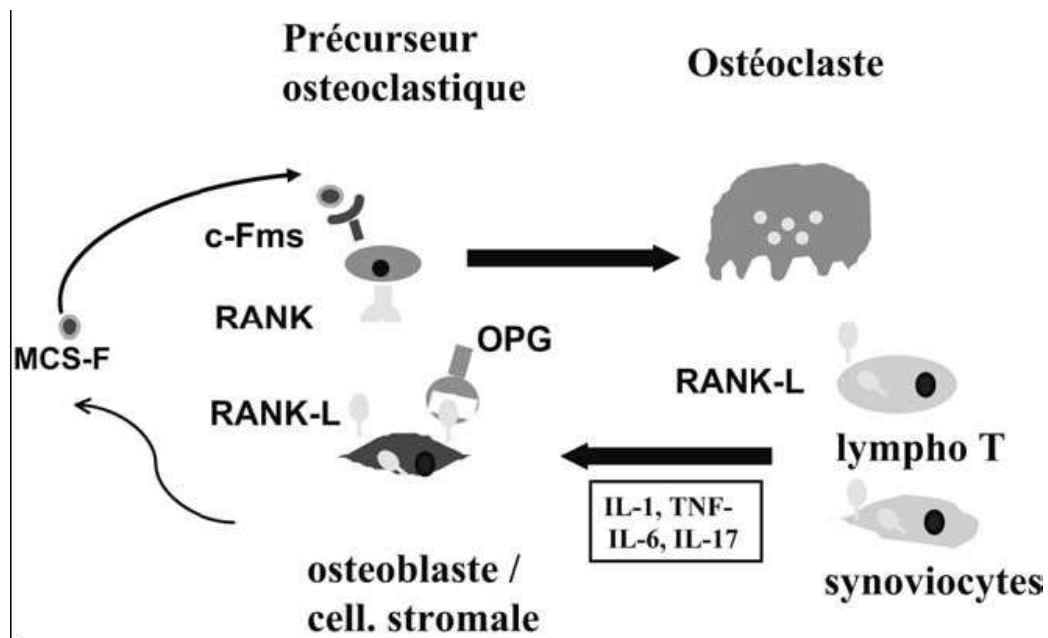


Figure 18 : Rôle OPG dans la résorption osseuse. (Source : SAIDENBERG-KERMANAC'H N, COHEN-SOLAL M, BESSIS N, DEVERNEJOU MC, BOISSIER MC. Rôle de l'ostéoprotégérine dans l'inflammation et la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme. 2004 ; 11-16)

Concernant l'os alvéolaire, les bactéries produisent des antigènes comme LPS, composant de la paroi externe des bactéries à gram -, qui pénètrent dans les tissus et les détruisent. Il y a 2 voies d'activation des ostéoclastes par les LPS présents dans la poche parodontale.

La voie indirecte, les cytokines pro-inflammatoires agissent sur les ostéoblastes et les lymphocytes TH1 qui vont exprimer RANKL à leur surface. Rank est situé à la surface des préostéoclastes et ostéoclastes inactifs. La liaison RANK / RANKL va induire la différenciation et l'activation des ostéoclastes (figure 18)

La voie directe, les LPS vont agir directement sur les ostéoblastes, ostéoclastes et préostéoclastes, cette voie amplifie l'autre voie, la voie indirecte. (64)

Au niveau des lésions parodontales actives, IL 17 et RANKL sont produit en excès (figure 19), au contraire IL-10 une cytokine anti-inflammatoire et TGF beta1 sont

insuffisamment sécrétés par rapport aux sites inactifs. La surexpression de RANKL est corrélée à la sévérité de la parodontite.

De plus, *Porphyromonas gingivalis*, bactérie parodontopathogène, stimule l'expression de RANKL par l'intermédiaire des LB et LT (figure 19), mais n'induit pas d'élévation de OPG ceci augmente donc le ratio RANKL/OPG.

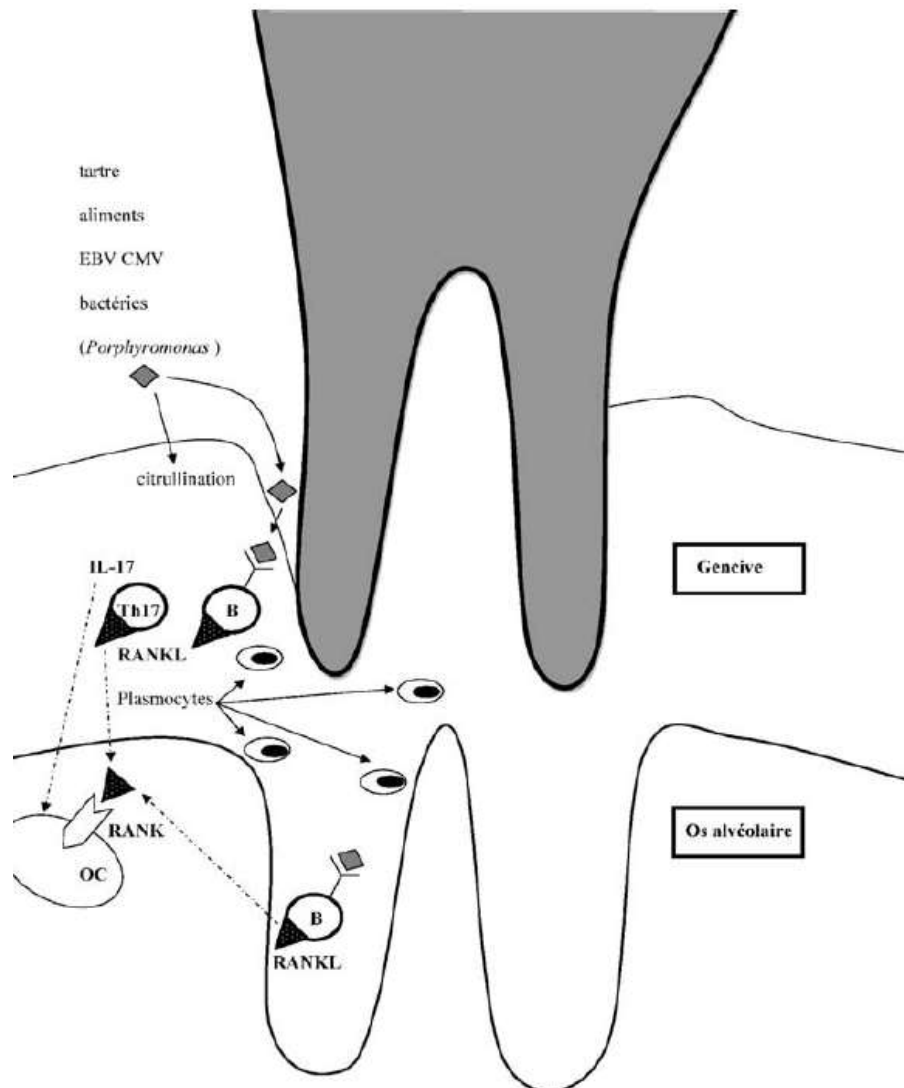


Figure 19 : la résorption alvéolaire (Source : MOREL J, LOEUILLE D. Dossier ACR 2011: Polyarthrite rhumatoïde : pathogénie, clinique et imagerie. Lett Rhumatol. janv 2012;(378):8-15.)

On retrouve 20 % des LT et LB qui expriment RANKL en situation physiologique et lors de parodontite 50 % des LT et 90 % des LB. (61)

Les traitements immunosuppresseurs utilisés dans la PR augmentent le taux d'OPG mais ne diminue pas RANKL. Ceci freine la résorption de l'os alvéolaire dans la parodontite et la destruction osseuse articulaire.

III.2.4 Implication de bactéries parodontopathogènes dans l'initiation et le développement des polyarthrites rhumatoïdes (48) (65) (66)

Les MP liées au biofilm provoquent une inflammation, qui domine le processus pathologique, et a des conséquences multiples de par une bactériémie et une réponse immuno-inflammatoire des tissus parodontaux face à l'agression bactérienne. Cette agression est due à la présence de complexes bactériens au sein des tissus et un rôle particulier est donné aux bactéries faisant partie du complexe rouge, en particulier *Porphyromonas gingivialis* (PG).

En effet, *Porphyromonas gingivalis* est la seule bactérie qui possède une enzyme peptidyl arginine deiminase (PAD) qui est une enzyme permettant la citrullination des peptides. De plus, elle exprime α enolase bactérienne qui possède une forte homologie avec l'énolase humaine.

Lors d'une étude, pour déterminer le rôle majeur de *P. gingivalis* il a été démontré que pour induire l'arthrite, il est nécessaire d'avoir *P.gingivalis* vivant et possédant une PAD fonctionnelle. (67)

Donc *Pg* facilite le développement et la progression de la PR à travers PAD. (68)

Un lien entre le taux d'anticorps ACPA et les lésions de parodontite a été mis en évidence, chez des patients atteints de PR et ayant des ACPA, ce qui souligne le rôle potentiel de *Porphyromonas gingivalis*. Une grande question est de savoir si les ACPA ont une action pathogène propre ou s'ils ne sont que le reflet de tentatives de régulation par l'organisme de voies enzymatiques surexprimées. (69)

De plus, l'ADN de *P. gingivalis* est retrouvé dans les synoviales des patients atteints ce qui montre l'influence que va avoir la MP, affection locale, sur l'organisme. De même le niveau d'anticorps anti *P.gingivalis* qui est relié à la sévérité de la MP, est élevé dans le sérum et liquide synovial des patients atteints de PR précoce ou à un stade plus tardif. (70)

La présence d'anticorps anti-*P.gingivalis* chez des sujets à risque de développer une PR est un argument supplémentaire pour impliquer cette bactérie dans le déclenchement d'une PR.

De plus, cette bactérie est résistante au complément car elle produit gingipain qui est une protéase qui augmente la perméabilité vasculaire et la dégradation des facteurs du complément.

P.gingivalis aurait aussi un rôle dans la rupture de tolérance à l'énolase humaine. L'anticorps anti-eno1 est retrouvé dans beaucoup de maladie auto immunes et inflammatoires. (71)

III.2.5. Rupture de tolérance aux antigènes citrullinés (72)

La citrullination est une modification post traductionnelle de certaines protéines. Elle consiste en la modification des résidus arginines contenues dans certaines protéines notamment présentes dans le liquide synovial, en citrulline. Cette réaction dépend de la présence de calcium. Elle est réalisée par l'enzyme PAD présente dans l'organisme, principalement PAD2 et 4 présents en abondance dans l'articulation. La charge globale de la protéine est réduite, par la perte d'une charge positive. La protéine transformée va ainsi changer de structure tridimensionnelle voire même de fonction, permettant ainsi de nouvelles interactions.

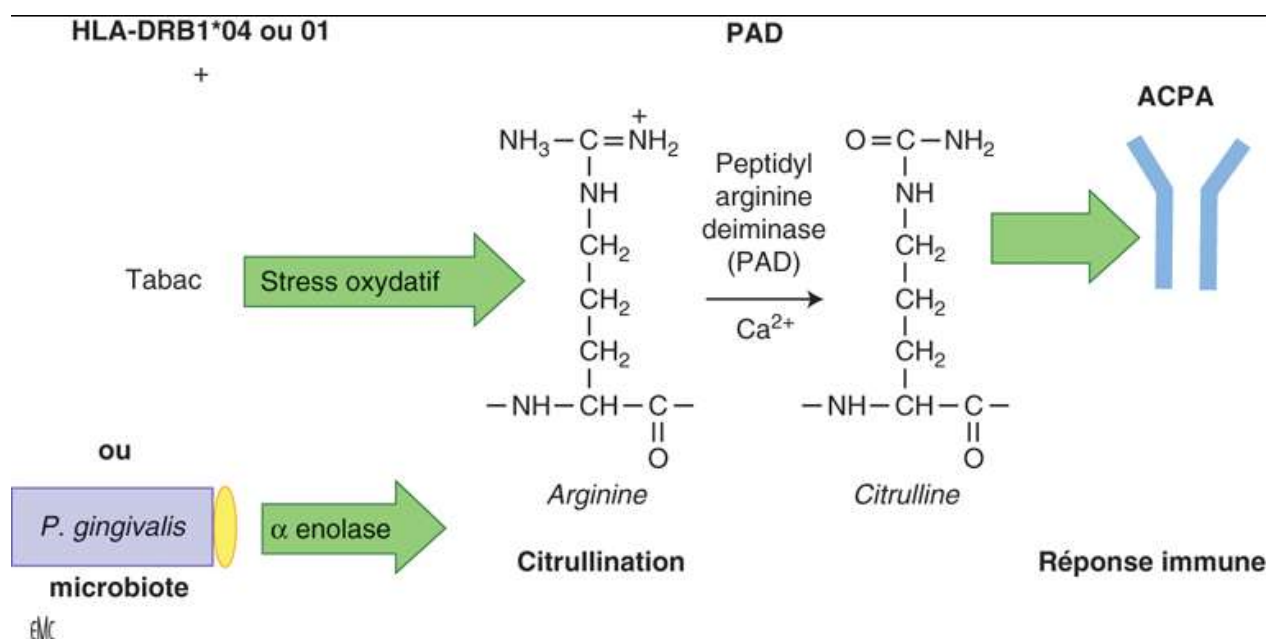


Figure 20 : la transformation des peptides natifs en peptides citrullinés favorisée par les facteurs génétiques et environnementaux (source : J. Morel. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Appareil locomoteur 2014;9(3):1-10 [Article 14-220-A-15].)

La citrullination peut être influencée par des facteurs environnementaux comme le tabac, les infections à *Pg*, ou encore l'alcool. Le tabac favorise le stress oxydatif à l'origine de la citrullination, la consommation de vin rouge à dose modérée diminue la survenue de la PR. L'infection à *P.gingivalis* est à l'origine des parodontopathies qui sont deux fois plus élevée chez les patients atteints de PR.

Il est important de noter que la présence de protéines citrullinées n'est ni pathologique ni spécifique de la PR, c'est le développement d'anticorps contre ces protéines qui constitue le passage à la situation pathologique. (8) L'immunisation à ces peptides suppose une prédisposition génétique.

La citrullination se produit dans des conditions physiologiques et joue un rôle primordial dans certains processus comme la kératinisation de la peau, la protection des neurones, la plasticité du système nerveux central et la régulation des gènes. Dans certaines situations, ce processus devient pathologique lorsqu'il y a rupture de tolérance notamment dans la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque ou encore dans la polyarthrite rhumatoïde. Il y a formation dans ce cas d'anticorps anti-peptides

citrullinés (ACPA) comme dans la synoviale et ceci engendre le développement de la PR. (73)

Porphyromonas gingivalis possède sa propre PAD, la PPAD. Elle est calcium indépendante et a donc une activité plus importante que celle présente dans l'organisme. Elle citrulline des protéines bactériennes et de l'hôte. Il existe une forte homologie entre l'énolase bactérienne et l'énolase humaine.

Ces protéines citrullinés par PPAD vont être reconnues par le système immunitaire qui va mettre en œuvre les mécanismes de défenses pour les éliminer. Il va y avoir par conséquent la formation d'anticorps, les ACPA.

Au niveau de l'articulation, les protéines citrullinés dans les conditions physiologiques sont le fibrinogène, alpha émolase. Les ACPA produits initialement au niveau parodontal vont circuler dans l'organisme. Ainsi, les anticorps ciblant l'énolase bactérienne citrullinée pourrait reconnaître également l'énolase humaine. C'est une réaction croisée. Ceci pourrait être à l'origine de la maladie auto immune ou du moins être un facteur favorisant. Ils vont donc réagir avec les protéines citrullinés de l'articulation. Ces protéines ne seront plus reconnues par le soi et vont donc constituer des autoantigènes (figure 22).

Dans les parodontites, les protéines citrullinées augmentent et paraissent similaires à celles formées dans les tissus synoviaux lors des PR. (74) Une corrélation a été retrouvée entre un taux élevé d'ACPA et l'incidence des parodontites associées à une PR. Donc cette citrullination des protéines va favoriser la rupture de tolérance et l'apparition d'anticorps anti-citrulline. (Figure 21 et 22).

Ces anticorps formeraient des complexes immuns, au sein des articulations, qui produiraient les atteintes articulaires de la PR.

Les parodontites inductrices de citrullination pourraient avoir une place dans l'étiologie de la PR et être un facteur favorisant.

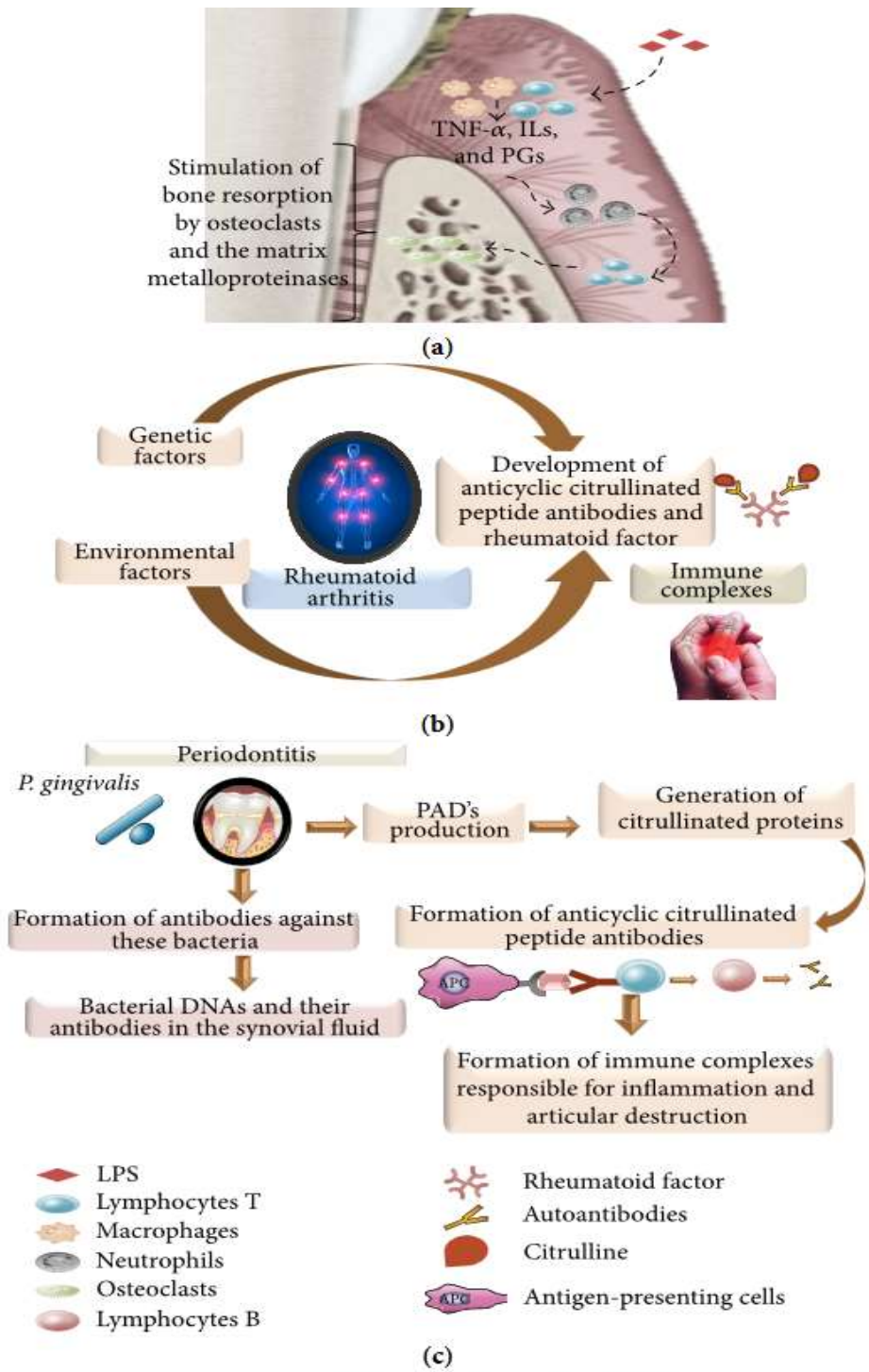


Figure 21 : Schéma représentant le lien entre MP et PR. (Source : ARAÚJO VMA, MELO IM, LIMA V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 15p.[Article ID 259074].)

Sur le schéma (a) on peut voir la pathogénèse de la parodontite, en effet LPS activent des cytokines pro-inflammatoires qui vont stimuler la résorption osseuse par l'activation des ostéoclastes et la production de métalloprotéinases.

Sur le schéma (b), on peut voir l'impact des facteurs environnementaux et génétiques sur la susceptibilité de produire des autoanticorps comme FR et ACPA, et donc d'avoir la PR. Ils vont former des complexes immuns.

Sur le schéma (c) on voit surtout le rôle de *P.gingivalis* par 2 mécanismes. *P.gingivalis* possède une PAD et va donc générer des protéines citrullinées. Il va y avoir une perte de tolérance, avec formation d'ACPA qui est à l'origine du processus inflammatoire et de la destruction articulaire.

De plus, pour se défendre l'organisme va produire des anticorps anti-*P.gingivalis* qui seront retrouvés dans le liquide synovial avec l'ADN bactérien. (76)

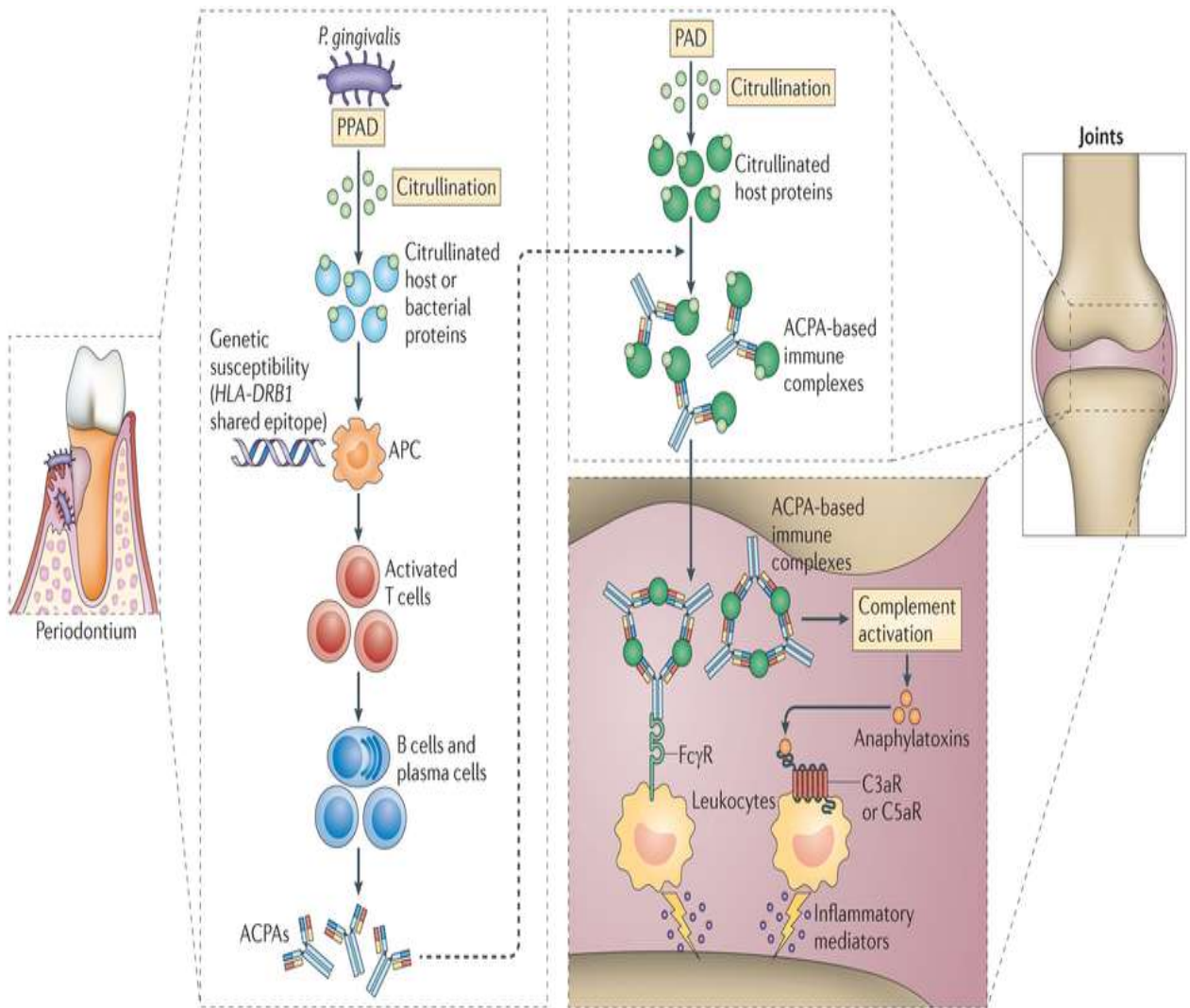


Figure 22 : La citrullination induite par Porphyromonas gingivalis favorise la rupture de tolérance aux antigènes citrullinés dans l'articulation. (Source: HAJISHENGALLIS G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):30-44.)

III.3 Effet du traitement de la maladie parodontale sur la polyarthrite rhumatoïde (51) (65) (75)

Le tableau ci-dessous regroupe l'analyse des études relatant une amélioration de la PR après un traitement parodontal non chirurgical.

Tableau 5 : les études relatant une amélioration de la PR après un traitement parodontal non chirurgical

Auteurs et années	Caractéristiques de l'étude	Traitements	Conclusions
Al-Katma et coll 2007 (77)	<p>Etude cas témoin</p> <p>-29 sujets avec PR et PC diagnostiqués il y a au moins 3 ans</p> <p>-Suivi pendant 8 semaines.</p> <p>Les sujets poursuivent leur traitement pour la PR. (DMARDs)</p>	<p>-17 reçoivent le traitement parodontal non chirurgical (détartrage et surfaçage radiculaire et instructions à l'hygiène)</p> <p>- 12 n'ont pas de traitement</p> <p>Mesure de l'activité de la PR au départ et 8 semaines après via DAS 28 et ESR</p>	<p>On observe une amélioration dans les scores de la PR pour 58.8% dans le groupe avec le traitement et 16.7% dans le groupe témoin.</p>
Mayer et coll 2009 (78)	<p>Etude cas témoin</p> <p>30 sujets âgés de 22 à 76 ans</p> <p>3 groupes pour évaluer l'influence de l'anti TNF alpha sur les paramètres cliniques et immunologiques</p>	<p>-10 sujets avec PR traités par infliximab</p> <p>- 10 sujets avec PR non traités</p> <p>- 10 sujets sains</p> <p>Evaluation GI, PD, CAL, BOP, taux TNF-α dans fluide gingival</p> <p>L'indice de plaque est similaire pour les 3 groupes</p>	<p>On remarque que les patients qui n'ont pas été traités avec l'infliximab ont un saignement au sondage, un indice gingival et des profondeurs de poches plus élevées par rapport aux deux autres groupes.</p> <p>Le niveau de TNF alpha est plus bas pour le groupe traité.</p>
Ortiz et coll 2009 (79)	<p>Etude cas témoin</p> <p>40 sujets suivis pendant 6 semaines atteints de PR et parodontite sévère</p> <p>Tous les sujets prennent DMARDs et 20 sujets prennent en plus de l'anti TNF alpha.</p>	<p>20 sujets ont un traitement parodontal non chirurgical</p> <p>-20 n'ont pas de traitement (groupe contrôle)</p> <p>Evaluation parodontale de GI, PI, PD, CAL, BOP</p> <p>Evaluation de la PR DAS28 et ESR</p>	<p>Les patients traités au niveau parodontal ont des valeurs de DAS28, ESR et de TNF alpha diminués.</p> <p>Il n'y a pas de diminution dans ces paramètres dans le groupe contrôle.</p> <p>De plus les patients traités par l'anti TNF alpha ont une amélioration dans les indices parodontaux CAL, PD, BOP et GI</p>

Pinho et coll 2009 (80)	Etude cas témoin 75 sujets répartis en 5 groupes. Suivi pendant 6 mois Evaluation de l'effet du traitement parodontal chez des patients atteints de PR ou non mais présentant une parodontite.	Groupe 1 : PR+MP + TTT+ Groupe 2 : PR+MP+TTT- Groupe 3 : PR avec prothèse amovible complète Et 2 groupes PR-	On remarque une diminution de BOP, PD, PI après 6 mois dans le groupe 1 par rapport au 2. Dans le groupe sans PR, PD, BOP et PI sont réduits. Cependant la relation entre PR et MP n'est pas claire. Le traitement parodontal a pour but le contrôle de l'inflammation pour éviter les extractions dentaires.
Biyikoglu et coll 2013 (81)	15 sujets avec PR et PC 15 avec seulement PC Suivi pendant 6 mois, avec évaluation clinique du parodonte, une prise de sang à 1,3 et 6 mois.	Tous les sujets de l'étude reçoivent les instructions à l'hygiène bucco dentaire et un détartrage et surfaçage radiculaire. Evaluation DAS28, taux TNF- α et IL-1beta.	Diminution DAS28 1 mois après SRP chez sujets avec PR, et maintenu à 3 et 6 mois; Diminution CRP 1 mois et 3 mois après SRP Pas de changement au niveau du taux de FR et de l'ESR.
Erciyas et coll 2013 (82)	Etude de cohorte -30 sujets PR avec DAS 28 \geq 3.2 et PC - 30 sujets PR avec DAS28 \leq 3.2 et PC Suivi pendant 3 mois	Les patients ont un traitement parodontal non chirurgical. Les paramètres évalués sont ESR, CRP, taux TNF- α , DAS28 et indices parodontaux.	On observe une diminution de DAS28, ESR, CRP et TNF- α dans les 2 groupes à 3 mois.
Okada et coll 2013 (83)	Etude de 55 patients avec PR 26 sujets reçoivent des instructions à l'hygiène et détartrage supragingival. 29 n'ont pas de traitement parodontal Suivi pendant 8 semaines	Evaluation du rôle de Pg. Evaluation des paramètres de la PR et MP.	On a une plus forte diminution de DAS28-CRP, du taux d'IgG à <i>P.gingivalis</i> et de citrulline dans le groupe ayant un traitement parodontal que dans le groupe contrôle.

PR : polyarthrite rhumatoïde ; PC : parodontite chronique ; DMARDs : (disease-modifying antirheumatic drugs) médicaments contre le rhumatisme ; DAS28 :disease activity score calculé au niveau de 28 articulations ESR : (erythrocyte sedimentation rate) vitesse de sédimentation ; GI : (gingival index) indice gingival ; PD : (pocket depth) profondeur de poche, CAL : (clinical attachment level) niveau d'attache clinique ; BOP : (bleeding on probing) saignement au sondage ; MP : maladie parodontale ; TTT : traitement ; SRP : détartrage et surfaçage radiculaire ; CRP : dosage protéine C réactive ; FR : facteur rhumatoïde ; Pg : Porphyromonas gingivalis.

Dans ces différentes études, on peut voir donc que le traitement parodontal a un effet bénéfique dans le traitement de la PR. En effet, les indices de sévérités diminuent comme les marqueurs inflammatoires. Après un traitement parodontal intensif incluant motivation à l'hygiène, surfaçage sous gingival et radiculaire, on observe une réduction du taux d'IL-6 dans le sérum, ce taux est en lien avec la sévérité de la PR, par conséquent on aura une amélioration des paramètres de la PR.(59)

De plus, on peut voir dans l'étude de Mayer et col, l'influence également des médicaments de la PR sur la MP comme l'anti TNF- α . En effet, il freinerait l'évolution de la parodontite, en agissant contre les cytokines pro-inflammatoires et pourrait être bénéfique au traitement de la parodontite. Ou encore le traitement avec les AINS pour la PR pourrait être utilisé pour la parodontite.(57)

Il y a actuellement 2 études en cours en France :

- l'étude ESPERA a pour but essentiellement d'évaluer le niveau d'activité de la PR après une prise en charge thérapeutique de la parodontite. L'étude porte sur 40 sujets séparés en 2 groupes : un ayant un traitement immédiat et l'autre avec un traitement différé. Elle est réalisée dans deux centres, à Toulouse et à Bordeaux.

Afin d'être pré-inclus dans l'étude, il faut respecter certains critères concernant le DAS28. Il doit être compris entre 3.2 et 5.1 à la première visite. Et au niveau parodontal, il faut la présence d'au moins un site sur 4 dents avec un sondage supérieur ou égal à 4 mm et la perte d'attache supérieure ou égale à 3 mm.

Le traitement parodontal consiste en une coloration du biofilm, désinfection du site, débridement mécanique non chirurgical et une antibiothérapie systémique accompagnée des règles d'hygiène bucco dentaire.

A la 2^{ème} visite, le traitement est débuté pour le groupe traitement immédiat.

Pour le groupe traitement différé, il sera commencé à la 4^{ème} visite.

A la 4^{ème} visite, on réévalue les paramètres de la PR.

Cette étude permet de voir à court terme une diminution potentielle des symptômes articulaires en plus de l'amélioration de la santé orale et à long terme, d'améliorer la prise en charge globale du patient présentant une PR.

- L'étude BHYRRA réalisée sur la cohorte ESPOIR est une première en France, elle repose sur une étroite collaboration entre les rhumatologues et les dentistes. Elle a pour but d'évaluer l'intérêt de la prévention par l'application des règles d'hygiène bucco dentaire et l'effet d'un détartrage surfaçage tous les 6 mois sur l'activité de la PR. Elle est composée de 2 groupes un premier qui est motivé par les instructions à l'hygiène et un autre témoin qui eux ne sont pas motivés. La durée de l'étude est de 2 ans au total. Des prélèvements bactériens sont réalisés à T0 et T12 (à 12 mois).

De même, le traitement de la PR peut avoir des conséquences sur la MP. Les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde traités par infliximab ont moins de problèmes parodontaux. L'infliximab inhibe l'activité de TNF alpha humain et détruit les cellules le produisant.

Par conséquent, le traitement parodontal doit faire partie intégrante de la prise en charge globale de la PR et il est également intéressant pour les chirurgiens dentistes de connaître l'influence des traitements de la PR sur le parodonte en situation pathologique.

Conclusion

Nous avons pu voir qu'il existe une étroite relation entre ces 2 pathologies.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune dont l'étiopathogénie reste encore mal connue. Cependant on sait qu'il existe des facteurs environnementaux favorisant sa survenue, et qu'il est nécessaire également d'avoir une prédisposition génétique. Au niveau des différentes articulations atteintes, on aura une réaction inflammatoire chronique aboutissant à la destruction osseuse et cartilagineuse. De plus, les patients peuvent présenter des manifestations extra-articulaires. Après quelques années d'évolution, on observe un handicap fonctionnel chez les patients et une espérance de vie diminuée.

La parodontite est une maladie inflammatoire locale d'origine infectieuse. Les bactéries responsables sont principalement les bactéries du complexe rouge qui sont parodontopathogènes. On remarque surtout dans ce complexe, *Porphyromonas gingivalis* qui a un rôle clé dans la relation entre ces 2 pathologies. La parodontite peut avoir des conséquences sur des sites éloignés comme par exemple l'articulation rhumatoïde. Ceci est facilité par la bactériémie et le passage dans la circulation sanguine de certains médiateurs inflammatoires.

Porphyromonas gingivalis est la seule bactérie possédant une PAD, la PPAD et pouvant ainsi citrulliner des protéines. Le passage de l'état sain à la PR est surtout marqué par la perte de tolérance de l'organisme aux antigènes citrullinés. Ceci se traduit par l'activation du système immunitaire et la production d'ACPA. Il va donc y avoir agression des constituants du soi par le système immunitaire.

Par conséquent, la parodontite est un facteur favorisant de la survenue d'une PR.

La polyarthrite rhumatoïde pourrait également influencer l'évolution et la sévérité de la parodontite en maintenant un contexte inflammatoire permanent. Ainsi des antirhumatismaux ont des effets sur des parodontites réfractaires. Les anti-lymphocytes B peuvent être bénéfiques à l'amélioration de la parodontite. Ces thérapeutiques permettent une diminution des mécanismes inflammatoires et du processus de destruction articulaire et osseuse.

De plus, ces deux pathologies regroupent des mécanismes physiopathologiques communs. Elles mettent en jeu le système RANK /RANKL pour la destruction osseuse articulaire et la résorption alvéolaire. On retrouve également un déséquilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires qui entretient ainsi la réaction inflammatoire.

De plus, nous avons vu que le traitement parodontal non chirurgical permet de diminuer la sévérité de la PR et doit être mis en place précocement. De ce fait, il doit exister une étroite collaboration entre le rhumatologue et le chirurgien-dentiste. Le traitement parodontal doit faire partie intégrante de la prise en charge globale des patients atteints. De plus, les chirurgiens dentistes doivent être vigilants à l'hygiène bucco dentaire de ces patients parfois altéré du fait d'un manque de dextérité dû aux déformations articulaires typiques de la PR.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	20
I. La polyarthrite rhumatoïde.....	21
I.1.Epidémiologie (7)	22
I.2 Mécanisme physiopathologique	23
I.2.1 Phase d'initiation	24
I.2.2 Phase de recrutement et d'inflammation.....	25
I.2.3 Rôle des cytokines	27
I.2.4 Rôle des lymphocytes B.....	28
I.2.5 Rôle des lymphocytes T (13)	29
I.2.6 Rôle des polynucléaires neutrophiles.....	29
I.2.7 Angiogénèse : pannus	30
I.2.8 Phase de réparation.....	30
I.3 Diagnostic	31
I.3.1 Signes cliniques	31
I.3.1.2 Atteintes extra-articulaires (19)(20) (21)	41
I.3.2 Signes biologiques	43
I.3.2.1 Signes biologiques sanguins	44
I.3.2.1.1 Syndrome biologique inflammatoire (9).....	44
I.3.2.1.2 Facteur rhumatoïde (FR).....	44
I.3.2.1.3 Anticorps anti peptide citrulliné (ACPA).....	45
I.3.2.1.4 Anticorps anti nucléaire (AAN).....	46
I.3.2.2 Liquide synovial	46
I.3.2.3 Histologie synoviale	46
II.3.3 Signes radiologiques.....	47
I.4. Evolution et pronostic	50
I.5 Traitements	55
I.5.1 Traitement médicamenteux.....	55
I.5.1.1 Traitement de fond classique.....	56
I.5.1.2 Traitements symptomatiques.....	57
I.5.1.3 Agents biologiques	57
I.5.2 Traitement non médicamenteux.....	58

II.1 Maladie parodontale : définition, classification (34) (35).....	59
II.1.1 Gingivite	59
II.1.2 Parodontite (36)	60
II.1.3 Physiopathologie du passage de la gingivite à la parodontite (37)	61
II.2 Le biofilm (38).....	65
III.1. Etudes relatant le lien entre ces deux pathologies	70
III.2 Facteurs pathogéniques communs	77
III.2.1 Marqueurs de l'inflammation identique.....	78
III.2.2 Rôle important des lymphocytes B.....	79
III.2.3 Rôle des cellules T.....	80
III.2. 4 Déséquilibre de la balance RANK/RANKL/OPG et résorption osseuse	81
III.2.4 Implication de bactéries parodontopathogènes dans l'initiation et le développement des polyarthrites rhumatoïdes	84
III.2.5. Rupture de tolérance aux antigènes citrullinés	85
III.3 Effet du traitement de la maladie parodontale sur la polyarthrite rhumatoïde (51) (65) (75).....	91
Conclusion.....	96

BIBLIOGRAPHIE

1. HENRY-DESAILLY I. Histoire de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2010 [consulté le 17 janv 2016]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/7258686-Histoire-de-la-polyarthrite-rhumatoide-mars-2010.html>
2. SANY J. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Paris: John Libbey Eurotext; 1999. 302 p.
3. COMBE B. La polyarthrite rhumatoïde de l'immunopathologie aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2008 [consulté le 18 janv 2016]. Disponible sur: Disponible sur : <http://docplayer.fr/8128665-La-polyarthrite-rhumatoide.html>
4. MORIN F, ROULEAU L. La polyarthrite rhumatoïde PAR où commencer ? Méd Qué. nov 2012;47(11):39-45.
5. SCOTT DL, WOLFE F, HUIZINGA TWJ. Rheumatoid arthritis. sept 2010;376(9746):1094-108.
6. EL MAGHRAOUI Abdellah A. La polyarthrite rhumatoïde : stratégie de prise en charge. [Internet]. 2013 [consulté le 5 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide/1878-la-polyarthrite-rhumatoide-strategie-de-prise-en-charge>
7. SARAUX A, GUEDES C, ALLAIN J, DEVAUCHELLE V, LE GOFF P. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde en France et dans le monde. Lett Rhumatol. juin 1999;(253):18-21.
8. DEGBOE Y. La polyarthrite rhumatoïde: épidémiologie et physiopathologie. La Lettre de l'observatoire du mouvement. oct 2014;(54):1-14.
9. COMBE B. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : CLINIQUE ET DIAGNOSTIC [Internet]. 2009 [consulté le 19 oct 2015]. Disponible sur: http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/Pro_polyarthrite_rhumatoide_5.pdf
10. MOREL J, COMBE B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Lett Rhumatol. nov 2004;(306):19-26.
11. SIBILIA J, SORDET C, MRABET D, WACHSMANN D. comment comprendre la polyarthrite rhumatoïde? Rev Prat. 2005;55:2134-42.
12. LEQUERRE T, RICHEZ C. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. oct 2012;62:1085-93.

13. BADOT V. Diagnostic Précoce de la Polyarthrite Rhumatoïde [Internet]. 2014 [consulté le 25 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.amub.be/static/admin/plugins/kcfinder/upload/files/congres2014/Pres-entation%20V.%20BADOT.pdf>
14. LOET XL, VITTECOQ O. Démarche diagnostique en présence d'une polyarthrite. EMC-AKOS Traité Médecine. 2000;1-4 [Article 7-0440].
15. SANY J, COMBE B, JORGENSEN C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (I) : Aspects cliniques. EMC-Appareil locomoteur. 1997:1-0 [Article 14-220-A-10]
16. MOUTERDE G, MOREL J. Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. oct 2012;62:1077-83.
17. HOUVET P. Polyarthrite rhumatoïde - Clinique de la main, chirurgie de la main à l'épaule [Internet]. 2015 [consulté le 30 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.institut-main.fr/polyarthrite-rhumatoide-69.html>
18. HENRY J, ROULOT E, GAUJOUX-VIALA C. La main rhumatoïde. Presse Médicale. déc 2013;42(12):1607-15.
19. DUMUSC A, SO A. Complications et atteintes systémiques de la polyarthrite rhumatoïde - revmed. Rev Med Suisse. 2014;(421):590-4.
20. FALGARONE G, BOISSIER M. Polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. janv 2011;61:1119-25.
21. HAYEM G. Polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat. 2002;52:2037-48.
22. BERNASCONI L, SCHNEIDER S, HASLER P. Anti-CCP: test spécifique de l'arthrite rhumatoïde. Forum Med Suisse. 2009;9(40):711-2.
23. DUBROUS P, GARDET V, HUGARD L. Intérêt des anticorps antipeptides cycliques citrullinés par rapport aux facteurs rhumatoïdes pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. Pathol Biol. mars 2005;53(2):63-7.
24. AUBRUN A. Résorption osseuse et polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2014 [consulté le 17 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.rumatologie-bichat.com/AUBRUN2014.pdf>

25. DUMUSC A, SO A. Rôle de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde - revmed [Internet]. Revue médicale suisse. 2014 [consulté le 16 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2014/RMS-N-421/Role-de-l-imagerie-dans-le-diagnostic-et-le-suivi-de-la-polyarthrite-rhumatoide>
26. NEUMANN G, DE PABLO P, FINCKH A, CHIBNIK LB, WOLFE F, DURYEY J. Patient Repositioning Reproducibility of Joint Space Width (JSW) Measurements on Hand Radiographs. Arthritis Care Res. févr 2011;63(2):203-7.
27. DUDLER J, THEUMANN N, CAREY BERNER I. Evaluation clinique d'une polyarthrite rhumatoïde en pratique quotidienne - revmed. Rev Médicale Suisse [Internet]. 2005 [consulté le 16 oct 2015] ;(10). Disponible sur: <http://revmed.ch/rms/2005/RMS-10/30226>
28. PHAM T, GOSSEC L, FAUTREL, COMBE B, FLIPO R-M, GOUPILLE P, et al. L'évaluation clinique et biologique dans la prise en charge de personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde établissement de recommandations pour la pratique clinique à partir de données de la littérature et d'opinions d'experts (Rencontres d'experts en rhumatologie).Revue du Rhumatisme. 2004; 71:S127-36.
29. SOKKA T, ABELSON B, PINCUS T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26(Suppl 51):S35-61.
30. LUONG BA K, GABAY C. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde - revmed. Rev Med Suisse. 2014;(421):595-602.
31. UPCHURCH KS, KAY J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. Rheumatology. 12 janv 2012;51(suppl 6):vi28-vi36.
32. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNIHM). Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique [Internet]. Revue d'évaluation sur le médicament. 2003 [consulté le 20 janv 2015]. Disponible sur: <http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNIHM%20-%20PDF/dossiers/DOSSIER%202003%20n%B05.pdf>

33. HAS (Haute Autorité de Santé). Polyarthrite rhumatoïde (PR): diagnostic et prise en charge initiale [Internet]. 2007. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_recommandations_2007_11_30_15_10_8_320.pdf
34. DUYNINH T, ORTI V, JAME O, BOUSQUET P, GILBERT P. Classification des maladies parodontales. EMC-Médecine Buccale. 2008;1-6 [Article 28-265-G-10].
35. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Classification des maladies parodontales adaptée de Armitage [Internet]. 2002 [consulté le 9 nov 2015]. Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_recos.pdf.
36. FESQUET O, GIBERT P, MARSAL P, PISCITELLO S, ORTI V. examen clinique des parodontites. EMC-Médecine Buccale. déc 2014;9(6):1-8 [Article 28-235-U-10].
37. OHLRICH E, CULLINAN M, SEYMOUR G. The immunopathogenesis of periodontal disease. Aust Dent J. 1 sept 2009;54(1):S2-10.
38. PIERRARD L, BRAUX j, CHATTE L, JOURDAIN M, SVOBODA J. Étiopathogénie des maladies parodontales - EM|Premium. 2015;10(1):1-8 [Article 28-265-M-10].
39. SIMAIN F, ROMPEN E, HEINEN E. Biofilms bactériens et médecine dentaire. Rev Med Liège. 2010;65(10):569-73.
40. DUJARDIN S, JOACHIM F, CHARON J. Données sur la réaction inflammatoire. Fil Dent. oct 2010;(56):56-62.
41. TRISTIU R., SZOLGA B, SCULEAN A., REDNIC S. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. Is there a link? Current status of the controlled clinical trials. HVM. oct 2015;7(4):350-62.
42. MIRRIELES J, CROFFORD LJ, LIN Y, KRYSCIO RJ, DAWSON DR, EBERSOLE JL, et al. Rheumatoid Arthritis and Salivary Biomarkers of Periodontal Disease. J Clin Periodontol. déc 2010;37(12):1068-74.

43. MAROTTE H, FARGE P, GAUDIN P, ALEXANDRE C, MOUGIN B, MIOSSEC P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis.* juill 2006; 65(7):905-9.
44. PISCHON N, PISCHON T, KROGER J, GULMEZ E, KLEBER B-M, BERNIMOULIN J-P, et al. Association Among Rheumatoid Arthritis, Oral Hygiene, and Periodontitis. *J Periodontol.* 15 mai 2008; 79(6):979-86.
45. DE PABLO P, DIETRICH T, MCALINDON TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* janv 2008;35(1):70-6.
46. ZIEBOLZ D, PABEL SO, LANGE K, KHRON-GRIMBERGHE B, HORNECKER E, MAUSBERG RF. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* oct 2011;82(10):1424-32.
47. RANADE S, DOIPHODE S. Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis? *J Indian Soc Periodontol.* 2012; 16(1):22.
48. MIKULS TR, PAYNE JB, REINHARDT RA, THIELE GM, MAZIARZ E, CANNELLA AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* janv 2009;9(1):38-42.
49. TEMOIN S, CHAKAKI A, ASKARI A, EL-HALABY A, FITZGERALD S, MARCUS RE, et al. Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of arthritis patients with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* avr 2012;18(3):117-21.
50. TORKZABAN P, HJIABADO T, BASIRI Z, POOROLAJAL J. Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study. *J Periodontal Implant Sci.* juin 2012; 42(3):67-72.
51. MONSARRAT P, VERGNES J-N, CANTAGRELL A, ALGANS N, COUSTY S, KEMOUN P, et al. Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials.* 2013; 14:253.

52. GUMUS P, BUDUNELI E, BIYIKOGLU B, AKSU K, SARAÇ F, NILE C, et al. Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *J Periodontol*. nov 2013;84(11):1627-37.
53. WOLFF B, BERGER T, FRESE C, MAX R, BLANK N, LORENZ H-M, et al. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case–control study. *Rheumatology*. 3 janv 2014; 53(3):526-31.
54. LEE JY, CHOI IA, KIM J-H, KIM K-H, LEE EY, LEE EB, et al. Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16:190.
55. HASHIMOTO M, YAMAZAKI T, HAMAGUCHI M, MORIMOTO T, YAMORI M, ASAI K, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in preclinical stage of arthritis patients. *PloS One*. 2015; 10(4):e0122121.
56. PAYNE JB, GOLUB LM, THIELE GM, MIKULS TR. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist’s Perspective. *Curr Oral Health Rep*. 2015; 2:20-9.
57. RUTTGER PERSSON G. Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiol*. 13 févr 2012;4:11829.
58. BEAULIEU J. Étiologie et pathogénèse des parodontites : Implications cliniques [Internet]. *Le Fil Dentaire*. 2010 [consulté le 21 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.lefildentaire.com/articles/clinique/parodontologie/etiologie-et-pathogenese-des-parodontites-implications-cliniques/>
59. SILOSI I, COJOCARU M, FOIA L, BOLDEANU MV, PETRESCU F, SURLIN P, et al. Significance of circulating and crevicular matrix metalloproteinase-9 in rheumatoid arthritis-chronic periodontitis association. *J Immunol Res*. 2015; 2015:218060.
60. KOBAYASHI T, OKADA M, ITO S, KOBAYASHI D, ISHIDA K, KOJIMA A, et al. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol*. janv 2014;85(1):57-67.

61. BERTHELOT J-M, LE GOFF B. Polyarthrites rhumatoïdes et parodontites. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* déc 2010;77(6):550-5.
62. COAT J, DEMOERSMAN J, BEUZIT S, CORNEC D, DEVAUCHELLE-PENSEC V, SARAUX A, et al. Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* sept 2015;42(9):817-23.
63. CIFICIBASI E, CIBLAK M, KIRAN B, BADUR S, FIRATLI E, ISSEVER H, et al. The Role of Activated Cytotoxic T Cells in Etiopathogenesis of Periodontal Disease: Does It Harm or Does It Heal? *Sci Rep [Internet].* 19 mars 2015 [consulté le 6 déc 2015];5. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365406/>
64. Doucet P, Lowenstein M. Activation de l'ostéoclasie par les endotoxines bactériennes au cours des maladies parodontales. *MS Médecine Sci.* 2006;22(6-7):614-8.
65. HASSAN B, GOSSET M. Polyarthrites rhumatoïdes et maladies parodontales. *Inf Dent.* 25 mars 2015;97(12):46-54.
66. LOYOLA-RODRIGUEZ JP, MARTINEZ-Martinez RE, ABUD-MENDOOZA C, PATINO-MARIN N, SEYMOUR GJ. Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol.* 21 déc 2010;2:5787.
67. MOREL J, LOEUILLE D. Dossier ACR 2011: Polyarthrite rhumatoïde : pathogénie, clinique et imagerie. *Lett Rhumatol.* janv 2012;(378):8-15.
68. MARESZ K, HELLVARD A, SROKA A, ADAMOWICZ K, BIELECKA E. *Porphyromonas gingivalis* Facilitates the Development and Progression of Destructive Arthritis through Its Unique Bacterial Peptidylarginine Deiminase (PAD). *PLoS Pathog.* sept 2013;9(9):10.
69. GOEB V. La polyarthrite rhumatoïde : comment l'expliquer ? Maladie auto-immune ou maladie hyper-inflammatoire ? *Images En Dermatol.* juin 2011;4(3):80-1.
70. DETERT J, PISCHON N, BURMESTER GR, BUTTGEREIT F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(5):218.

71. REICHERT S, SCHLUMBERGER W, DAHNRICH C, HORNIG N, ALTERMANN W, SCHALLER H-G, et al. Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated α -enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: a case control study. *J Transl Med.* 2015; 13:283.
72. MANGAT P, WEGNER N, VENABLES PJ, POTEPA J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3):209.
73. KOZIEL J, MYDEL P, POTEPA J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* mars 2014; 16(3):408.
74. NESSE W, WESTRA J, VAN DER WAL JE, ABBAS F, NICHOLAS AP, VISSINK A, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Clin Periodontol.* juill 2012;39(7):599-607.
75. ROMAN-TORRES CV., NETO JS, SOUZA MA, SSCHWARTZ-FILHO HO, BRANDT WC, DINIZ REA. An Evaluation of Non-Surgical Periodontal Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Open Dent J.* 15 mai 2015; 9:150-3.
76. ARAÚJO VMA, MELO IM, LIMA V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 15p.[Article ID 259074].
77. AL-KATMA MK, BISSADA NF, BORDEAUX JM, SUE J, ASKARI AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* juin 2007; 13(3):134-7.
78. MAYER Y, BALBIR-GURMAN A, MACHTEI EE. Anti-tumor necrosis factor- α therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* sept 2009;80(9):1414-20.
79. ORTIZ P, BISSADA N, PALOMO L, HAN Y, AL-ZAHRANI M, PANNEERSELVAM A A, et al. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol.* avr 2009;80(4):535-40.

80. PINHO M de N, OLIVEIRA RDR, NOVAES AB, VOLTARELLI JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J.* 2009; 20(5):355-64.
81. BIYIKOĞLU B, BUDUNELI N, AKSU K, NALBANTSOY A, LAPPIN DF, EVRENOSOĞLU E, et al. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* oct 2013; 33(10):2607-16.
82. ERCIYAS K, SEZER U, USTUN K, PEHLIVAN Y, KISACIK B, SENYURT SZ, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis.* mai 2013; 19(4):394-400.
83. OKADA M, KOBAYASHI T, ITO S, YOKOYAMA T, ABE A, MURASAWA A, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* déc 2013;84(12):74-84.

D'AGOSTINO Julia – La maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde

Nancy 2016 :110 pages. 22 figures. 5 tableaux.

Th.: Chir.-Dent. : Nancy 2016

Mots-clefs :

- **Maladie parodontale**
- **Polyarthrite rhumatoïde**
- **Inflammation**
- **Cytokines**
- ***Porphyromonas gingivalis***

Résumé :

La maladie parodontale a souvent une influence délétère sur certaines maladies systémiques. En effet, de nombreuses études montrent un lien existant entre la maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde qui sont deux maladies inflammatoires chroniques. L'objectif de ce travail est donc de mettre en évidence les facteurs pathogéniques communs et le rôle de *Porphyromonas gingivalis*.

La première partie va permettre de décrire la polyarthrite rhumatoïde, son mécanisme physiopathologique, ses moyens diagnostics et son traitement.

La seconde partie décrit la maladie parodontale en insistant sur les différents stades de l'inflammation.

La troisième partie consiste à démontrer le lien entre la maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde par l'analyse : des différentes études réalisées, des facteurs pathogéniques communs et enfin du rôle de *Porphyromonas gingivalis*.

Membres du jury :

<u>Pr. P. AMBROSINI</u>	<u>Professeur des Universités</u>	<u>Président</u>
Dr. D. JOSEPH	Maitre de Conférences des Universités	Juge
Dr. B. PHULPIN	Maitre de Conférences des Universités	Juge
Dr. N. PAOLI	Assistante hospitalo-universitaire	Juge

Adresse de l'auteur :

Julia D'AGOSTINO
21, allée des merisiers
57330 HETTANGE-GRANDE

Jury : Président : P. AMBROSINI – Professeur des Universités
Juges : D. JOSEPH – Maître de Conférence des Universités
B. PHULPIN – Maître de Conférence des Universités
N. PAOLI – Assistante Hospitalier Universitaire

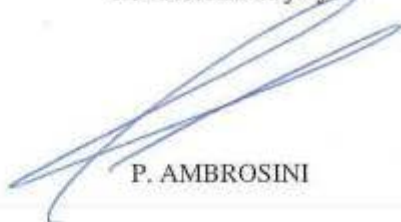
Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: Mademoiselle D'AGOSTINO Julia

né(e) à: THIONVILLE (Moselle) le 9 novembre 1990

et ayant pour titre : « La maladie parodontale et la polyarthrite rhumatoïde ».

Le Président du jury


P. AMBROSINI

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie


J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse 9153

NANCY, le -- 1 JUIL. 2016

Le Président de l'Université de Lorraine


P. MUTZENHARDT