HAL
open science

Accompagnement de la polyarthrite rhumatoïde par l'activité physique : le rôle de l'officinal

Maxime Deshons

To cite this version:

Maxime Deshons. Accompagnement de la polyarthrite rhumatoïde par l'activité physique : le rôle de l'officinal. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03624392

HAL Id: dumas-03624392

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03624392

Submitted on 30 Mar 2022

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021 N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 5 novembre 2021
par
Maxime DESHONS

ACCOMPAGNEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE PAR L'ACTIVITE PHYSIQUE : LE ROLE DE L'OFFICINAL

Directeur de thèse : M. Paul ROUZAIRE

Jury

Président : M. Paul ROUZAIRE	Maître de conférences / Praticien hospitalier, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres : Mme Chantal SAVANOVITCH	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Mme Sabrina BEDHOMME	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Mme Françoise SCHULLER	Docteur en Pharmacie 103 rue du Docteur Mathieu, 12000 Rodez

ACCOMPAGNEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE PAR L'ACTIVITE PHYSIQUE : LE ROLE DE L'OFFICINAL

Thèse de Pharmacie

2021-2022

DESHONS MAXIME

Université de Pharmacie de Clermont-Ferrand, Auvergne.

Je tiens à remercier mes Parents pour leur amour inconditionnel, leur soutien sans faille au cours de mes études.

Mention spéciale pour ma Maman qui a su me communiquer sa force, son courage et sa motivation.

Merci à M. Rouzaire pour sa bienveillance, son ouverture d'esprit et son accompagnement durant toute la rédaction de ce travail.

Merci à l'ensemble des pharmaciens qui m'ont accueilli au cours de mes différents stages, en particulier à Mme Schuller et Mme Cayron qui m'ont régulièrement permis de travailler et d'évoluer dans le monde de l'officine.

Merci à mes Amis pour tous ces bons moments.

Merci à mon Amie pour tout ce qu'elle m'apporte au quotidien.

Table des matières

Table des matières 3
Liste des tableaux et figures 5
Liste des abréviations 7
I. Introduction 10
II. Histoire de la Polyarthrite Rhumatoïde 11
III. Epidémiologie et Facteurs de risque de la Polyarthrite Rhumatoïde 14
a. La Génétique : un facteur de risque non modifiable 15
b. La « Citrullination » : générateur de « Néo-antigènes » 18
c. Les Hormones sexuelles : un paramètre prédisposant pour les Femmes 20
d. L'Environnement : une multitude de facteurs à quantifier 21
e. L'Alimentation et la notion d'« Alicaments » 22
f. Les Infections : un paramètre à reconsidérer ? 24
g. Bilan : Facteurs protecteurs *vs* Facteurs de risque 26
IV. La Physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde 28
a. Présentation de la PR 28
b. La « Néoangiogénèse » et l'installation du « Pannus synovial » 31
c. Les Cellules Dendritiques (CD) : « Chefs d'orchestre » de la réponse immunitaire 34
d. Les Lymphocytes T (LT) : acteurs majeurs de la PR 36
e. Les Lymphocytes B (LB) : anticorps et mémoire de la PR 39
f. En résumé : 40
V. Le diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde 41
a. Sémiologie : les Manifestations articulaires 41
b. Sémiologie : les Manifestations extra-articulaires 42
c. L'Imagerie médicale dans la PR 45
d. Les Scores diagnostiques : Identification et Suivi de la PR 46
e. La Biologie : les Marqueurs de la PR 48
f. Prise en charge thérapeutique de la PR 50
VI. Les conséquences du mode de vie sur la Polyarthrite Rhumatoïde 51
a. Mortalité/Morbidité de la PR 51
b. Histoire de la Sédentarité 51
c. Impact de la Sédentarité 53
d. Gain calorique, Surpoids et PR 54
e. Hyperglycémie et PR : 56
f. Sédentarité et conséquences sur l'Appareil Cardiocirculatoire 57

g. L'Athérosclérose : complication cardiovasculaire de la PR 60
h. Sédentarité et PR 61
VII. Les effets de l'Activité Physique dans la Polyarthrite Rhumatoïde 63
a. Présentation de l'Activité Physique 63
b. Quelques exercices à appliquer dans la PR ? 64
c. Des études prospectives : un espoir thérapeutique 66
d. Activité Physique et amélioration de la fonction musculaire dans la PR 67
e. Activité Physique : l'Evolution de la DMO dans la PR 68
f. Activité Physique : l'Impact sur l'articulation dans la PR 69
g. Activité Physique et Inflammation dans la PR: 70
h. L'Exemple du « HIIT » : conséquences sur la PR 72
i. Perception de l'Activité physique par les patients PR 74
VIII. Prise en charge officinale de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) 76
a. Cas comptoirs 76
b. Création d'un Entretien pharmaceutique pour la PR ? 79
IX. Conclusion 82
X. Références bibliographiques 83

Liste des tableaux et figures

Figures :

Figure 1 : Extrait du Papyrus d'Ebers 11
Figure 2 : Portraits respectifs de Hippocrate, Galien et Paracelse. 12
Figure 3 : Représentation d'un bourgeois atteint d'une crise de goutte. Il s'agit d'un homme, en surpoids contrairement aux patients atteints par la PR, plutôt des femmes minces. 13
Figure 4: Taux d'incidence de la PR dans différents types de populations mondiales (11). 14
Figure 5 : Indiens de la tribu Pima 14
Figure 6 : Structure d'une molécule de « CMH », ou « HLA » de classe I et II (21). 15
Figure 7 : Schéma explicatif de la localisation chromosomique du locus HLA-DRB1, variant génétique impliqué dans la PR (27). 16
Figure 8 : Schéma représentatif de la variation structurelle de la partie Bêta 1 de la chaine Bêta du HLA de classe 2. La présentation du peptide antigénique par les CPA au LTCD4 est modifiée (28). 17
Figure 9: Réaction enzymatique de Citrullination (35). 18
Figure 10: Représentation de la structure d'une protéine dans l'espace. La modification de la composition des acides aminés de la protéine est susceptible de changer sa conformation dans l'espace, et de modifier sa fonction, ou encore son identité pour le système (39). 19
Figure 11: Schéma représentant l'hypothèse mettant en cause les infections dans l'apparition de la PR (90). 25
Figure 12 : Comparaison entre une articulation PR et une articulation saine (97). 28
Figure 13 : Description des différents types cellulaires impliqués dans une articulation PR (106). 30
Figure 14 : La Néoangiogénèse : les macrophages M1, et les fibroblastes libèrent des médiateurs qui provoquent l'épanchement du système vasculaire articulaire (109). 32
Figure 15 : : L'incidence de l'hypoxie sur la Néoangiogénèse, par l'intermédiaire du facteur HIF-1 (109). 33
Figure 16 : Le rôle de métronome des CD dans l'initiation et le maintien de la PR (126). 35
Figure 17 : La différenciation des lymphocytes T auxiliaires « helper » en fonction des cytokines libérées (127). 36
Figure 18 : La différenciation des LTh17 sous l'influence des cytokines IL-6, TGF-bêta, IL-17, IL-23, IL-21 (127), (139), (140). 37
Figure 19 : L'influence de l'IL-17 sur l'ensemble des cellules de l'articulation PR (127). 38
Figure 20 : La Physiopathologie de la PR (160). 40
Figure 21 : Articulation d'un patient PR (érosion de l'os, gonflement et inflammation de la membrane synoviale, destruction du cartilage, réduction de l'espace articulaire) (163). 41
Figure 22 : Déformations articulaires chez des patients PR (164). 42
Figure 23 : Nodules rhumatoïdes distaux (168), (166). 43
Figure 24 : Adénopathies à l'aisselle et l'aine (169). 43
Figure 25 : Radiographies d'une Fibrose pulmonaire interstitielle : les nodules opaques troublent l'image (171). 44
Figure 26 : Géodes/Erosions rhumatoïdes des doigts - Atteinte des carpes et des doigts - Atteinte des pieds - Atteinte de l'épaule avec une importante encoche synoviale. L'augmentation de la transparence traduit l'ostéoporose (162). 45
Figure 27 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR (165). 46
Figure 28 : Critères utilisés pour la réalisation du DAS28 (177). 47
Figure 29 : Prise en charge thérapeutique de la PR selon le VIDAL, absence de propos concernant l'activité physique (179). 50
Figure 30 : Les conséquences de la position assise prolongée sur les systèmes cardiorespiratoires, et cardiocirculatoires (234). 58
Figure 31 : Mécanismes potentiels sous-jacents au risque de maladie cardiovasculaire induite par la position assise (234). 59
Figure 32 : Influence de la sédentarité sur la PR (245). 62

Figure 33 : Exemple du rôle de l'Activité physique dans les différents niveaux de prévention : primaire et tertiaire (187). _____ *63*
Figure 34 : L'Echelle Visuelle Analogique de la douleur (EVA-douleur) utilisée pour définir des situations de douleur aiguë et chronique (275). _____ *66*
Figure 35 : La voie de signalisation des récepteurs TLR (295). _____ *70*
Figure 36 : Eventuels mécanismes par lesquels l'exercice augmente la susceptibilité à l'infection mais diminue l'inflammation et le risque de développer des maladies chroniques inflammatoires (295). _____ *71*

Tableaux :

Tableau I : Les facteurs protecteurs de la PR. *26*
Tableau II : Les facteurs de risque de la PR. *26*
Tableau III : Evolution du nombre de pas réalisés chaque jour, en fonction de l'époque (187). *53*
Tableau IV : Estimation du coût calorique de la suppression de la marche et de la station debout de la vie quotidienne (204). *54*
Tableau V : Estimation du coût calorique de la mécanisation de la vie quotidienne (204). *55*

Liste des abréviations

AAN : Anticorps Anti-Nucléaire

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AGE / RAGE : Produits de Glycation Avancée / Récepteurs des Produits de Glycation Avancée

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : Alanine Amino Transférase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CCL : Ligand de la Chimiokine

CCP : Peptides Cycliques Citrullinés

CD : Cluster de Différenciation

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices de l'Antigène

CRF : Capacité Fonctionnelle Respiratoire

CRP : Protéine C-Réactive

DAS 28 : Score d'Activité de la Polyarthrite Rhumatoïde

DHA : Acide Docosahéxanoïque

DMO : Densité Minérale Osseuse

DT2 : Diabète de type 2

EBV : Epstein-Bar Virus (Mononucléose)

EPA : Acide Eicosapentanoïque

ERK : Kinase régulatrice du signal extracellulaire

EROS : Espèce Réactive de l'Oxygène

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FR : Facteur Rhumatoïde

FGF : Facteur de croissance des fibroblastes

FPI : Fibrose Pulmonaire Interstitielle

GLUT : Transporteur du glucose

GM-CSF : Facteur de croissance de la lignée granulocytaire

Gamma GT : Glutamyl Transpeptidases

HAQ : Questionnaire d'Evaluation de la Santé

HDL : Lipoprotéines de haute densité

HIF-1alpha : Facteur induit par l'hypoxie

HIIT : Entrainement fractionné de haute intensité

HLA : Antigène Leucocytaire Humain

IDM : Infarctus du Myocarde

Ig : Immunoglobulines

IGF : Facteur de croissance de l'Insuline

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INF : Interféron

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

IR : Insulino Résistance

LB : Lymphocytes B

LDL : Lipoprotéines de basse densité

LT : Lymphocytes T

LTh : Lymphocytes T auxiliaires

M : Macrophages

MMP : Métalloprotéases matricielles

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NAMPT : Nicotinamide phosphoribosyltransférase

NASA : Agence Spatiale Américaine

NF-kb : Facteur nucléaire des cellules B activées

NFS : Numération de Formule Sanguine

NETose : Pièges extracellulaires tendus par les Neutrophiles

NO : Monoxyde d'azote

NO_2 : Dioxyde d'azote

NOS : Oyxde Nitrique Synthase

PAD : Peptidyl Arginine Désaminase

PKC : Protéine Kinase C

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PTH : Parathormone

RANK / RANKL : Récepteur Nucléaire activé par le Facteur Kappa / Ligand du récepteur

RBP : Protéine de transport du Rétinol

SRAA : Système Rénine – Angiotensine – Aldostérone

TGF : Facteur de Croissance Transformant

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TLR : Récepteurs Toll-like

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

VEGF : Facteur de Croissance Endothélial

VS : Vitesse de Sédimentation

VO_2max : Consommation maximale d'oxygène

I. Introduction

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle touche entre 0.5 et 1%, de la population générale, soit environ 300 000 cas par an. Elle fait partie de la famille des « arthrites chroniques » et se caractérise par un processus auto-immun systémique.

Une maladie auto-immune est un dysfonctionnement du système immunitaire de l'organisme. Ce dernier est destiné à protéger le corps face aux éléments étrangers, pathogènes, essentiellement responsables d'infections comme les virus, les bactéries, les infections fongiques, ou encore parasitaires. Or, dans la PR, il s'attaque aux composants de l'organisme, le « soi », d'où le terme « auto-immun ». Le système immunitaire devient alors incapable de reconnaître ses propres éléments, les identifie comme étrangers et les détruit : c'est un type d'autodestruction.

Le terme systémique est quant à lui associé à une atteinte générale, non localisée, des organes du corps, signifiant qu'ils seront tous, plus ou moins touchés.

Comme dans la plupart des pathologies auto-immunes, il semblerait que la PR ait un « point de départ » inconnu. L'origine de la maladie est liée à une association de facteurs de risque. En effet, certaines prédispositions génétiques se manifestent le plus souvent à la suite d'un « élément déclencheur ».

La sémiologie est essentiellement articulaire avec un mécanisme inflammatoire généralisé. Il provoque un gonflement, une douleur et une destruction progressive de l'articulation. On retrouve aussi des complications cardiovasculaires, infectieuses, rénales et pulmonaires dans certains cas.

Elle se manifeste généralement sous forme de poussées inflammatoires entrecoupées par des périodes de rémissions asymptomatiques, ou « pauci symptomatiques ».

L'inflammation qui en découle est un processus complexe, ubiquitaire, et universel qui met en œuvre plusieurs acteurs. Il s'agit d'une réponse exagérée du système immunitaire face à une « agression », qui s'articule par la libération de médiateurs activant l'immunité innée puis adaptative, et qui aboutit à une réponse inflammatoire dont les symptômes manifestes sont les suivants : rougeur, douleur, chaleur, œdème.

Le diagnostic de cette maladie repose principalement sur des signes cliniques. Il doit être le plus précoce possible pour mettre en place un traitement adapté. La prise en charge s'appuie sur une stratégie individualisée, résultant de la coopération de la paire médecin-pharmacien. Mais, elle compte aussi sur une coordination pluridisciplinaire alternative.

L'intérêt de ce travail, à travers la présentation des facteurs de risque de la maladie, la description précise des mécanismes immunologiques et inflammatoires, ainsi que des manifestations sémiologiques, est d'identifier des leviers pour tenter d'améliorer la prise en charge de la PR.

L'impact de l'activité physique sera analysé afin de déterminer si sa pratique régulière améliore des aspects de la maladie, et si oui, quels conseils peuvent être formulés au sein d'une pratique officinale quotidienne.

Une dimension pharmaceutique et un point de vue officinal seront bien évidemment, ajoutés à l'ensemble pour mettre en avant une prise en charge personnalisée, adaptée, et efficace, des patients atteints de PR à l'officine.

II. Histoire de la Polyarthrite Rhumatoïde

D'après de nombreux documents, la Polyarthrite Rhumatoïde et l'espèce humaine sont liées par la profondeur des siècles.

Les premières références à ces atteintes articulaires apparaissent sur le Papyrus d'Ebers, datant de 1500 avant JC (Fig. 1). Il s'agit de l'un des plus anciens traités médicaux ayant traversé les époques pour arriver jusqu'à nous. Il aurait été rédigé sous le règne d'Amenhotep 1er.

Ce manuscrit se présente sous la forme d'une liste de « remèdes », associés à des indications pour traiter les maladies. C'est surtout l'un des plus longs documents de l'Antiquité égyptienne avec plus de 20 mètres de longueur, pour un total de 877 paragraphes. Ces derniers rapportent d'ailleurs de nombreuses pathologies identifiables de nos jours, du fait de la précision avec laquelle les symptômes y sont décrits.

Il contient une Pharmacopée développée, essentiellement à base de plantes, associée à des rituels magiques et des fondements religieux. Difficile d'interprétation, il est considéré comme le texte antique le plus important pour approcher les us et coutumes de la médecine égyptienne traditionnelle (1), (2).

Figure 1 : Extrait du Papyrus d'Ebers

Plusieurs traces de troubles articulaires seront par la suite, retrouvées en Egypte, grâce à des études et des échantillonnages réalisés sur des momies. L'anatomiste australobritannique, *Grafton Elliot Smith* (1873-1937), partisan de l'hyperdiffusionnisme, rédigera en 1912 un recueil abordant la diffusion de la maladie au sein de la civilisation égyptienne, baptisé *« The royal Mummies »* (3).

Sur un autre continent, la littérature indienne s'enrichit avec l'édition de la « *Charaka Samhita* », traité médical rédigé en prose datant lui aussi de l'Antiquité. Il est considéré comme l'un des textes fondateurs de l'*« Ayurveda »* qui décrit la médecine traditionnelle indienne, non conventionnelle. Diverses disciplines y sont référencées : on y retrouve des représentations sémiologiques associées à des prémices de Pharmacopée. En revanche, d'autres y sont absentes, à commencer par la chirurgie pourtant déjà bien présente à cette époque. Ce document recense déjà, des symptômes similaires à ceux de la PR comme le gonflement des articulations, la perte de mobilité, ou encore des douleurs articulaires mécaniquement inexplicables (1), (4).

Quelques siècles plus tard, *Hippocrate* (460-377 avant JC), grand savant grec, considéré comme le « Père de la Médecine » et le personnage central de l'Histoire de cette discipline, en notifiera plus précisément les symptômes, sans pour autant différencier les types d'arthrites (Fig.2) (5).

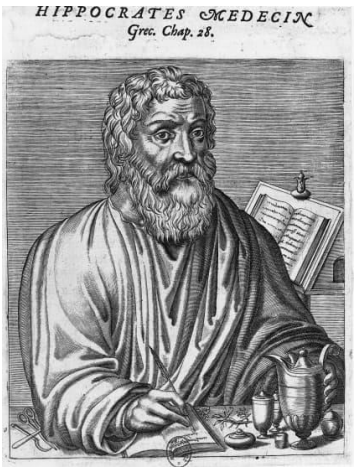
Puis, interviendra *Claude Galien* (129-201), médecin grec de l'Antiquité, affilié à l'Empire romain, et médecin des gladiateurs (Fig.3). Ce savant, réputé pour avoir soigné des Empereurs de renom, comme *Marc Aurèle*, constituera une Pharmacopée élaborée à base de substances végétales, animales et minérales qu'il utilisera comme remèdes. Son œuvre lui vaudra de devenir la figure emblématique de la Pharmacie. Il introduira, par ailleurs, le terme « *Rheumatismus* » devant des manifestations articulaires (6) .

Etymologiquement, le terme « Rhumatisme » est issu du grec « *Rheuma* » signifiant « l'eau qui coule ». En effet, dans la médecine antique, ce trouble est considéré comme la conséquence de l'écoulement des « humeurs du corps ».

La théorie des humeurs est l'une des bases pour comprendre les mécanismes des maux de l'époque. Selon elle, le corps humain se compose de quatre éléments fondamentaux : l'eau, le feu, l'air et la terre. Certaines « qualités » furent même associées à ces éléments : chaud, froid, sec et humide.

Pour qu'une personne demeure en bonne santé, ils doivent respecter un équilibre. En cas de déséquilibre mineur, on parle de « sautes d'humeur », encore présent dans notre vocabulaire aujourd'hui pour identifier une réaction surprenante ou inattendue. En cas de déséquilibre majeur, on parle de maladie (7).

Par la suite, *Paracelse* (1493-1541), à la fois médecin, philosophe et théologien suisse, lancera l'idée que certaines substances, non éliminables dans les urines, seraient susceptibles de se rassembler pour former des complexes. Ils s'accumuleraient dans les articulations provoquant des « arthrites » (Fig.4). A cette époque, les médecins attribuent encore les troubles rhumatismaux à ces humeurs (1).



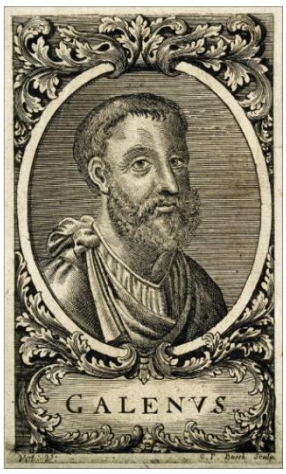


Figure 2 : Portraits respectifs de Hippocrate, Galien et Paracelse.

Décrite avec précision pour la première fois en 1800 par *Augustin Jacob Landré-Beauvais* (1772-1840), chirurgien français, la PR semble au départ, une maladie récente en Europe. Il soutient sa thèse qui s'intitule « *Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la dénomination de goutte asthénique primitive ?* » devant un jury. Sa présentation se consacre d'abord à la goutte ordinaire, puis viennent des descriptions sémiologiques détaillées de neuf cas différents, tous féminins (8).

Avant lui, plusieurs médecins comme *Thomas Sydenham* (1624-1689), ou encore, *William Heberden* (1710-1801) suggéraient qu'une telle affection devait se distinguer de la goutte classique (Fig.5) (1).

Cette dernière se présente en effet comme une maladie métabolique liée à un excès d'acide urique dans l'organisme. Il précipite au niveau articulaire (souvent le gros orteil) et génère d'importantes douleurs (« les patients ne supportent pas le contact du drap »). La goutte atteint plutôt l'homme pléthorique, suralimenté. Cette différence d'incidence amène les scientifiques à reconsidérer leurs certitudes et à faire avancer leurs recherches.

Voici les caractères sémiologiques de la PR analysés à l'époque : « …des déformations irréductibles commençant par les doigts ou les poignets pour s'étendre aux autres articulations, une atteinte d'emblée poly-articulaire, des douleurs moins violentes mais plus durables, un tissu articulaire épaissi, et un cartilage désorganisé… ». Les patientes sont désignées comme « pâles, malingres, provenant d'un milieu pauvre », par opposition aux « goutteux habituels, florides, rougeauds, des milieux aisés » (8).

Figure 3 : Représentation d'un bourgeois atteint d'une crise de goutte. Il s'agit d'un homme, en surpoids contrairement aux patients atteints par la PR, plutôt des femmes minces.

Récemment, des études contestent le lieu d'origine de la PR. Décrit pour la première fois en Egypte, ce « mal déformant » se manifesterait aussi depuis plusieurs millénaires sur le continent américain. Des restes osseux, datant parfois de plus de 6000 ans avant notre ère, ont en effet été retrouvés sur plusieurs sites archéologiques, comme en Equateur avec la momie de Guano, mais aussi le long du Mississipi, avec la découverte de sépultures de tribus indigènes. Selon les analyses, leurs squelettes porteraient des traces de la maladie (9), (10).

Nombres de mystères restent encore à élucider afin de parfaire notre connaissance de cette pathologie qui « ronge » les articulations, dont celles de nos ancêtres depuis des millénaires. Qui touche-t-elle ? Pour quelles raisons ?

Aujourd'hui, la PR est diagnostiquée dans tous les pays du monde.

III. Epidémiologie et Facteurs de risque de la Polyarthrite Rhumatoïde

Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent : il touche environ 0.5 à 1% de la population mondiale.

Selon la figure 6, sa prévalence est relativement constante dans de nombreuses populations (Japon, Chine, Italie, Espagne…). Cependant, en 1989, une augmentation caractéristique a été signalée chez les Indiens *Pima* (tribu amérindienne de l'Arizona) avec un taux de 5,3%, et chez les Indiens *Chippewa* (tribu amérindienne du Mississippi) avec 6,8%. Ces taux d'incidence particulièrement élevés, interrogent et corroborent l'hypothèse d'une origine américaine de la PR (Fig.6 et 7) (11), (12).

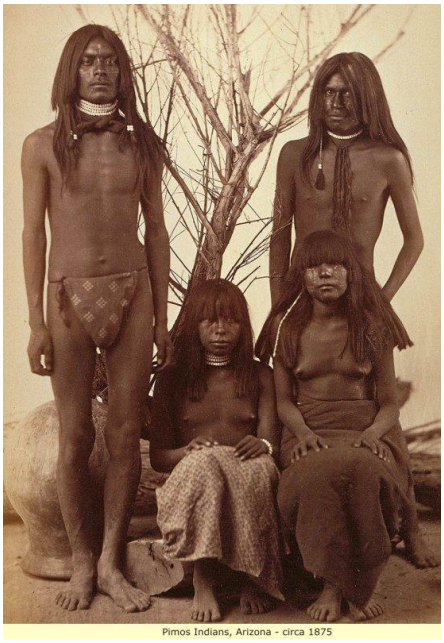


Figure 5 : Indiens de la tribu Pima

A l'inverse, des études menées auprès de populations rurales africaines, en Afrique du Sud (1988) et au Nigéria (1993), n'ont pas réussi à recenser de cas de PR. Elles évaluaient respectivement des échantillons de populations de 500 et 2000 adultes. Le nombre de cas reste d'ailleurs plutôt limité, en général, en Afrique (13), (14).

De faibles occurrences ont également été signalées dans des échantillons de populations chinois et japonais à la fin des années 90 (15), (16).

En France, cette maladie affecte près de 150 000 personnes dont 75 % sont des femmes, préférentiellement en péri ménopause (11), (17).

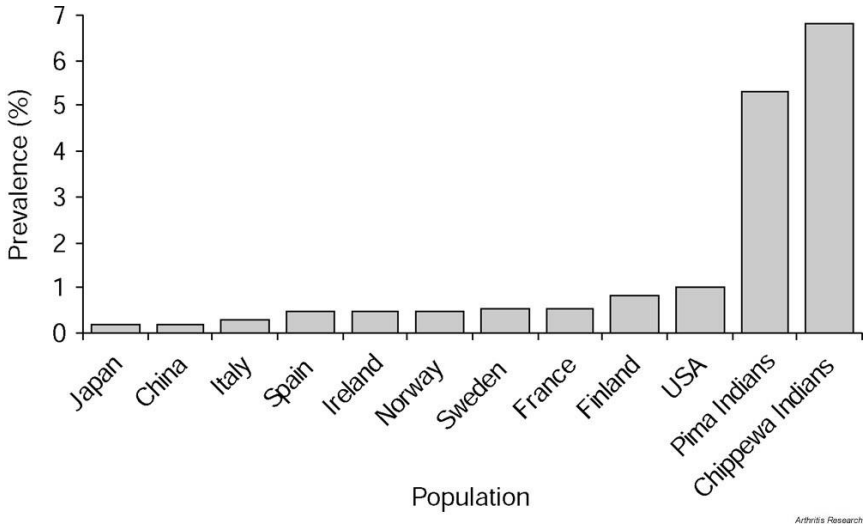


Figure 4: Taux d'incidence de la PR dans différents types de populations mondiales (11).

Par conséquent, l'analyse de ces données épidémiologiques semble démontrer une incidence variable de la PR en fonction des groupes ethniques. Certains semblent plus sensibles au développement de la maladie, quand d'autres restent relativement peu touchés.

Quels sont les facteurs susceptibles d'influencer ces variations ?

a. La Génétique : un facteur de risque non modifiable

Le génotype, ensemble complexe de gènes caractéristiques d'un individu, explique une partie de l'énigme. En effet, plusieurs documents s'appuient sur son analyse pour expliquer de telles différences.

Selon l'un d'eux, une population caribéenne, d'origine africaine, vivant au Royaume-Uni, présente un faible taux d'incidence de la maladie par rapport à celui de ce pays. Cette observation laisse suggérer l'intervention d'une « protection » d'origine génétique de la maladie. Elle confirme les analyses épidémiologiques réalisées précédemment, notamment en Afrique (11), (18).

Pourtant, d'autres études affirment que le risque de transmission héréditaire de la PR reste faible par rapport à d'autres maladies auto-immunes, comme le diabète insulino-dépendant, ou encore la sclérose en plaque. En Angleterre, une recherche menée par le *Norfolk Athrisis Register*, démontre que ce risque n'est multiplié que par un facteur 2. Par conséquent, il existerait une composante génétique prédisposant à un risque plus important de PR restant cependant, peu transmissible à la descendance (19), (20).

Ces mêmes études rapportent également l'existence d'un polymorphisme génétique concernant les différentes versions du gène HLA-DRB1, ou « allèles » du gène HLA-DRB1. Certains d'entre eux sont même recensés chez ces patients (19), (20).

Pour rappel :

- Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), est présent chez toutes les espèces de mammifères.
- Chez l'Homme, on l'appelle Antigène Leucocytaire Humain (HLA).

Ce dernier comprend trois classes de gènes codant pour trois familles de protéines dont deux sont extrêmement polymorphes : le HLA de classe I, présent à la surface de l'ensemble des cellules de l'organisme et le HLA de classe II, dont l'expression est restreinte aux cellules présentatrices de l'antigène (CPA).

Le HLA de classe II permet de présenter un antigène, pathogène ou non, aux lymphocytes T CD4, jouant un rôle dans l'activation de la réponse immunitaire. Il se compose de deux chaines protéiques, alpha et bêta, respectivement divisées en deux sous-unités, alpha 1 et 2, bêta 1 et 2 (Fig.8).

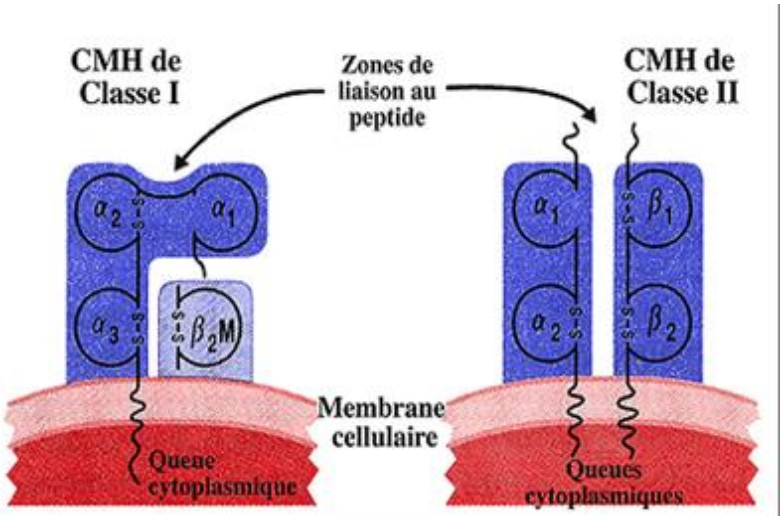


Figure 6 : Structure d'une molécule de « CMH », ou « HLA » de classe I et II (21).

De nombreux gènes, très polymorphes, codent pour les chaines alpha et bêta de la molécule. Ils sont présents sur une région du chromosome 6 chez l'Homme et sont susceptibles de varier selon les populations (Fig.9).

Ici, ce sont certains allèles de ces gènes, présents dans le *locus* HLA-DRB1, codant la partie Bêta 1 de la chaine, qui sont en cause. La présence de ce variant génétique dans le génome pourrait représenter jusqu'à 40% du risque de développer la maladie, même si certaines études tendent à minimiser ce pourcentage (22), (23).

Ainsi, les allèles suivants : -HLA-DRB1*01:01, 01:02, 04:01, 04:04, 04:05, 04:08, 04:10, 10:01, 14:02 sont décrits comme « à haut risque » de développer la maladie. Ils partagent tous une même séquence d'acides aminés (QKRAA, QRRAA, RRRAA) appelée « Epitope partagé », en position 70 à 74 de la troisième région hypervariable de la chaine DRB1 (24), (25), (26).

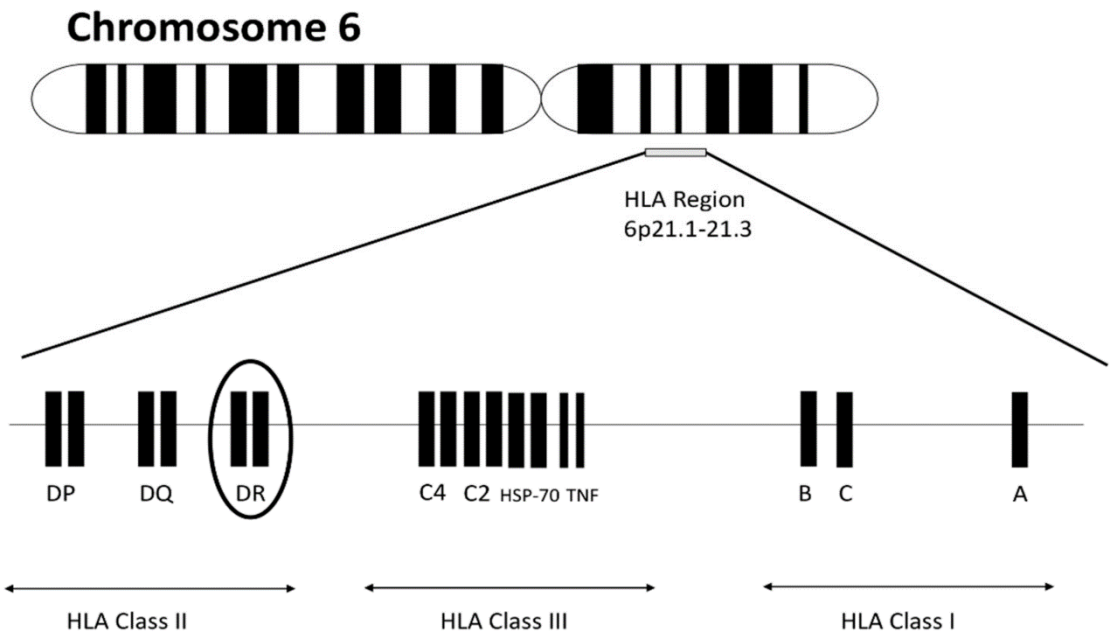


Figure 7 : Schéma explicatif de la localisation chromosomique du locus HLA-DRB1, variant génétique impliqué dans la PR (27).

Ce polymorphisme se traduit par de petites variations structurelles au niveau du site de liaison de l'antigène au HLA de classe II, ayant pour conséquence un changement conformationnel dans l'espace. La présentation de l'antigène aux cellules du système immunitaire serait donc modifiée et susceptible d'engendrer une réaction inattendue de ce dernier (Fig.10).

Malheureusement, les mécanismes mettant en lien ce polymorphisme avec la physiopathologie de la PR restent relativement flous. Néanmoins, il semblerait qu'ils soient à l'origine de la réaction exacerbée des cellules de l'immunité et de la synthèse d'auto-anticorps.

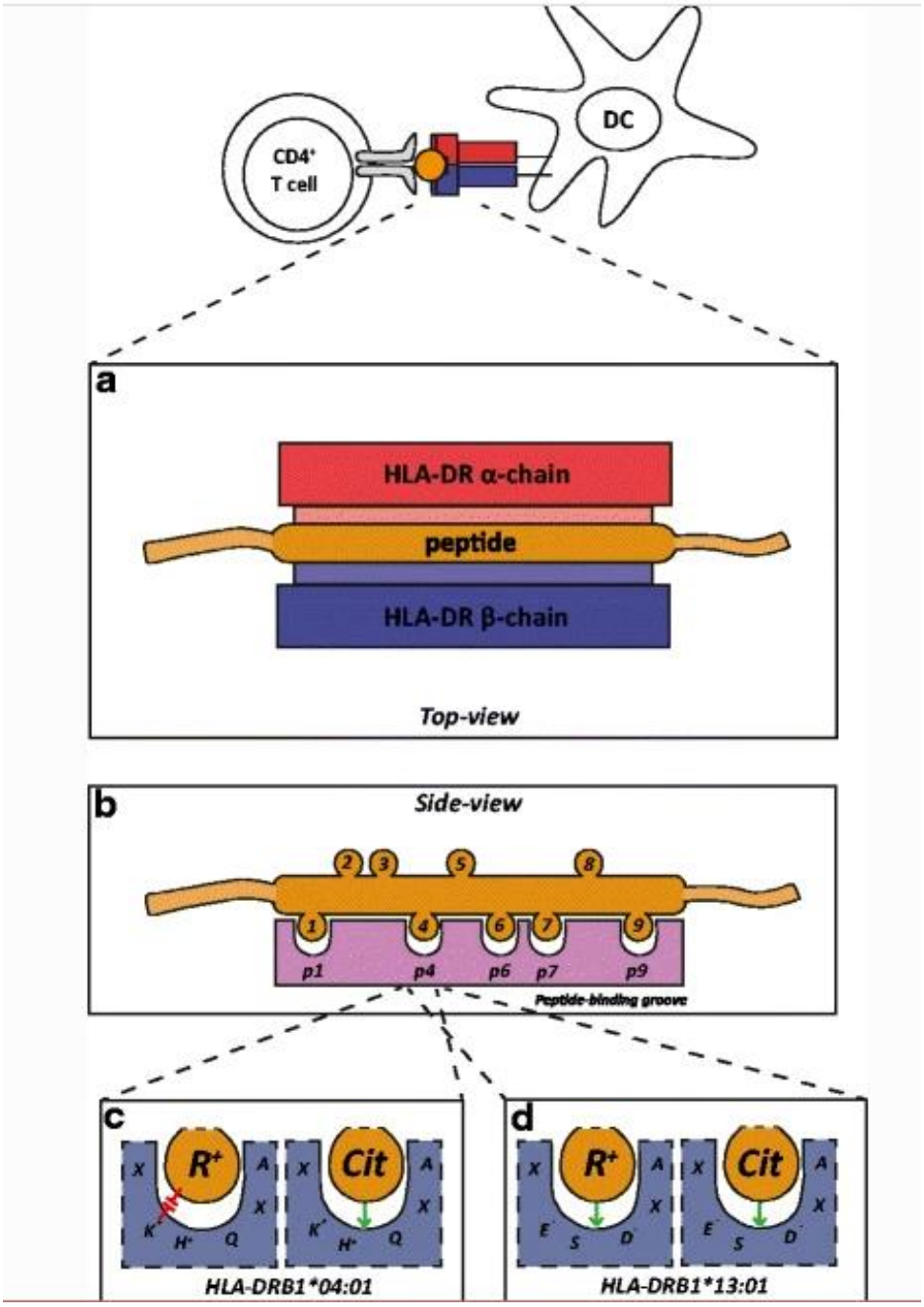


Figure 8 : Schéma représentatif de la variation structurelle de la partie Bêta 1 de la chaine Bêta du HLA de classe 2. La présentation du peptide antigénique par les CPA au LTCD4 est modifiée (28).

Par ailleurs, les protéines ayant reçu une modification post-traductionnelle, la Citrullination (abordée dans le paragraphe suivant), semblent développer un tropisme préférentiel pour le HLA de classe II lorsque ces modifications structurelles sont présentes (22), (29), (30), (31).

b. La « Citrullination » : générateur de « Néo-antigènes »

L'étude du liquide synovial, composant essentiel au fonctionnement de l'articulation, fournit des informations importantes sur l'identité des protéines citrullinées qui s'y accumulent. Elles sont tellement nombreuses, que l'on parle aujourd'hui de « Citrullinome de la PR » (32).

Historiquement, la Citrulline est un acide aminé non essentiel, isolé pour la première fois par les scientifiques *Koga* et *Ohtake*, en 1914, à partir du jus de pastèque, « *Citrullus vulgaris* » en latin. Sa structure fut établie en 1930, apportant la preuve de sa présence dans certaines protéines de notre organisme (32).

Ce n'est que plus tard que l'enzyme responsable de cette réaction chimique, consistant en une conversion calcium-dépendante de la chaine latérale de la peptidyl-arginine en peptidyl-citrulline, sera découverte : il s'agit de la Peptidyl Arginine Desiminase (PAD) (Fig.11). Aujourd'hui, il existe cinq PAD référencées chez l'Homme dont les gènes sont présents sur un locus du chromosome 1 (33), (34).

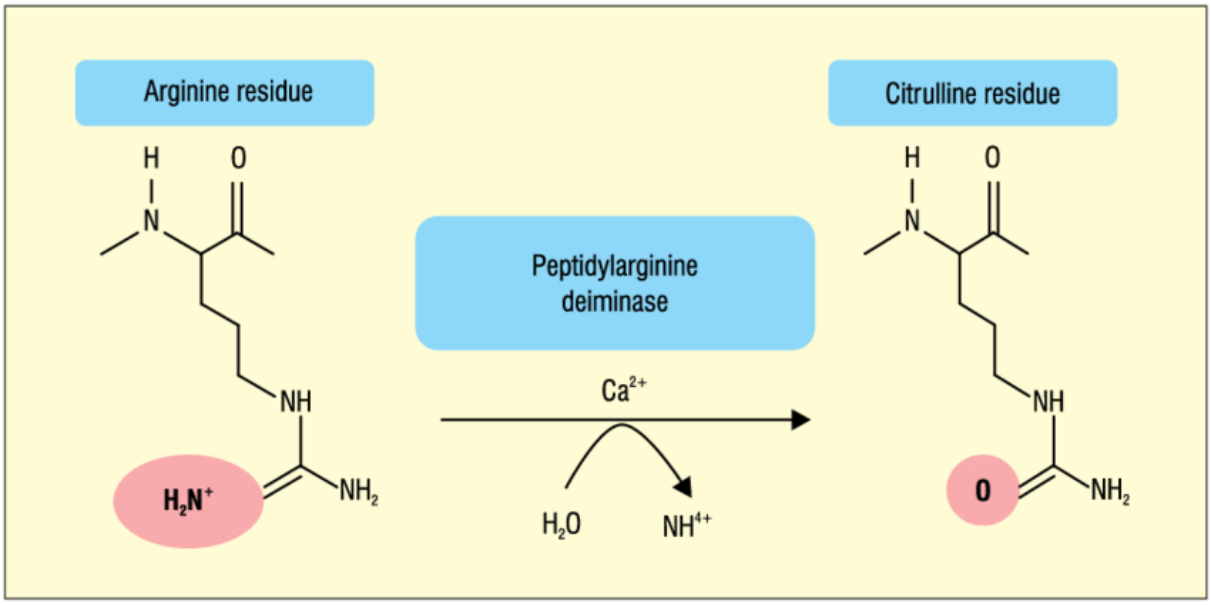


Figure 9: Réaction enzymatique de Citrullination (35).

Chimiquement, la Citrullination des protéines est un processus irréversible, contrairement à de nombreuses autres modifications post-traductionnelles. Cette variation allège le poids total des protéines par la perte d'une charge positive (NH^2+) remplacée par une fonction Cétone. Elle entraîne une augmentation de leur lipophilie et peut également conduire au « dépliage » des protéines modifiant leur conformation tridimensionnelle (Fig.12) (36).

Or, ces changements structurels sont responsables soit, d'un gain de fonction, soit plus fréquemment, d'une perte de la fonction protéique (37), (38).

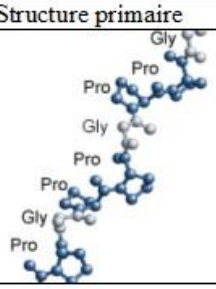
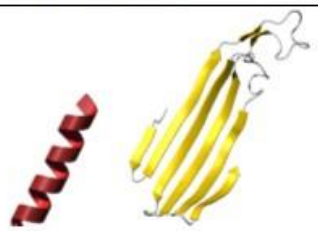
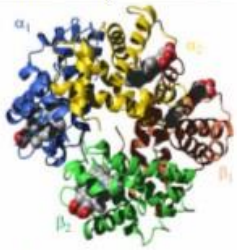
Structure primaire	Structure secondaire	Structure tertiaire	Structure quaternaire
			
La structure primaire est la séquence des acides aminés.	Les structures secondaires sont les motifs que forment les acides aminés. On reconnaît principalement les structures en hélice α et en feuillet β.	La structure tertiaire se rapporte aux relations dans l'espace des différentes structures secondaires, hélices et feuillets.	Les protéines qui contiennent plus d'une chaîne polypeptidique présentent un niveau supplémentaire d'organisation : on parle de structure quaternaire.

Figure 10: Représentation de la structure d'une protéine dans l'espace. La modification de la composition des acides aminés de la protéine est susceptible de changer sa conformation dans l'espace, et de modifier sa fonction, ou encore son identité pour le système (39).

Concernant le fonctionnement de la PAD, les mécanismes de régulation ne sont pas encore clairement identifiés. *A priori* :

- Des quantités nano-molaires de calcium suffisent au bon déroulement de la réaction,
- A l'inverse, une concentration plus faible, associée à la présence de certains cofacteurs protéiques intracellulaires, limitent la Citrullination (40), (41)
- Un environnement intracellulaire réducteur semble nécessaire au maintien libre du site actif de la thiol cystéine, catalyseur de la réaction (42),
- *A contrario*, un environnement extracellulaire oxydant reste limitant. Il bloque par exemple les PAD libérées par les cellules activées ou mourantes (43), (44), (45).

Les espèces réactives de l'oxygène (EROS) jouent aussi un rôle dans ce fonctionnement. La NADPH oxydase, en partie responsable de leur synthèse, limite l'activation de la PAD en oxydant cet environnement. Elle prévient donc le risque d'hypercitrullination, capable de s'étendre à plus d'une centaine de protéines présentes dans le liquide synovial. Cependant, malgré le nombre concerné, il semblerait que les auto-anticorps ne se développent que contre certaines d'entre elles, notamment la Vimentine, l'Alpha-énolase, ou encore le Fibrinogène (46), (47).

De plus, de récents travaux démontrent qu'une citrullination du fibrinogène par la PAD-2, ou que certaines citrullinations effectuées par la PAD-4, sont majoritairement reconnues par les anticorps. Ils révèlent que le type de PAD présent lors de la réaction, le type de protéines ciblé, ainsi que la partie de la protéine modifiée par l'enzyme, seront déterminants dans l'installation de la PR (48), (49).

Par conséquent, une activation dysrégulée de la PAD est susceptible d'engendrer la formation de *néo*-peptides citrullinés. Cette modification augmente leur tropisme pour le HLA de classe 2 provenant des allèles de susceptibilité, pouvant déclencher une réponse auto-immune chez les individus sensibles. Cette enzyme serait massivement exprimée par les fibroblastes résidents au sein de l'articulation, les monocytes, ou encore les polynucléaires neutrophiles (50), (51), (52), (53).

c. Les Hormones sexuelles : un paramètre prédisposant pour les Femmes

Le sexe possède également une incidence puisque la maladie concerne majoritairement les femmes qui sont 2 à 3 fois plus touchées que les hommes. Ce ratio laisse suggérer l'implication d'une cause hormonale. Serait-ce la cause des Œstrogènes ? Des Progestatifs ? Des Androgènes ? (17).

Selon une étude, les hormones sexuelles masculines, principalement la testostérone, seraient plus faibles chez les hommes atteints de PR que chez les patients « sains », et donc protectrices. En revanche, le taux d'hormones sexuelles féminines ne serait pas différent entre les patientes malades, et les « témoins » (54).

D'autres documents mettent en cause les hormones exogènes : la pilule contraceptive orale favoriserait l'apparition de la maladie. Pourtant, aucun mécanisme n'est clairement décrit pour expliquer ce phénomène. Les résultats varient également beaucoup selon le type de population étudiée et la date de réalisation de l'étude. Certaines penchent à l'inverse, pour un ascendant protecteur de la pilule, laissant place à une véritable controverse (11), (54), (55).

La grossesse constituerait aussi un facteur de risque. Mais là encore, les résultats restent contradictoires. En effet, des études la considèrent à l'inverse, protectrice. Cependant le taux d'incidence n'augmente pas forcément chez les femmes « nullipares » (11).

L'allaitement fait également l'objet d'analyses. La Prolactine, hormone libérée par l'Hypophyse afin de stimuler la sécrétion de lait chez la femme, pro-inflammatoire, jouerait un rôle dans le développement de la maladie. Certaines enquêtes démontrent par ailleurs, que les femmes allaitant après leur première grossesse sont plus à risque (56).

L'âge constitue un facteur de risque majeur. Même si la pathologie concerne toutes les générations, on distingue un pic d'apparition entre 40 et 50 ans. C'est la période des bouleversements hormonaux chez la femme, comme la Ménopause. Une étude belge démontre d'ailleurs qu'en moyenne, elles développent leurs symptômes à ce moment précis. Elle affirme même que lorsque la ménopause est précoce, les chances de développer une PR augmentent (57), (58).

Au cours de ce bouleversement hormonal, le taux d'œstrogènes chute significativement provoquant toutes sortes de modifications sur l'ensemble de l'organisme : troubles de l'humeur, irritabilité, prise de poids, modification de la répartition des graisses, changement du profil lipidique sanguin (augmentation du cholestérol…), bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, ostéoporose… Il est donc probable que sa diminution favorise le développement de la maladie (59).

D'autres études se sont intéressées au Traitement Hormonal Substitutif (THS), administré à ces patientes pour limiter les symptômes de la ménopause. Il semblerait que l'apport d'œstrogènes, seuls ou associés à des progestatifs, améliorent également la maladie. En effet, l'une d'elles, suédoise, démontre une diminution significative des symptômes de la PR « séropositive » anti-peptides citrullinés (anti-CCP), chez les patientes sous THS combinée. Ce traitement réduit également la résorption osseuse et ce, même sous corticoïdes (58), (60), (61).

Cependant l'usage du THS fait débat, à cause de ses nombreux effets indésirables, en particulier de son lien avec le cancer du sein, de l'endomètre, et de l'apparition de complications cardiovasculaires (62).

d. L'Environnement : une multitude de facteurs à quantifier

La consommation de tabac jouerait un rôle majeur dans l'apparition de la PR. D'après plusieurs enquêtes, il semblerait que l'exposition à sa fumée représente 20 à 30 % du risque environnemental (63).

Il existe des preuves de son interaction biologique avec la PR. Par exemple, le tabac est associé à une augmentation des Facteurs Rhumatoïdes (FR) (IgM anti-IgG), même en l'absence de la maladie. Il favorise également la Citrullination des protéines, et la formation d'anticorps anti-CCP, sans compter qu'il est capable d'engendrer des mutations génétiques (64).

Il est également lié à une douleur articulaire, ainsi qu'à un gonflement des articulations, même en l'absence de PR : il a donc des effets articulaires directs (65).

De plus, le tabagisme est depuis quelques années, recensé comme un agent capable de réguler le fonctionnement du système immunitaire : il a notamment la propriété d'augmenter la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha, l'IL-1, et l'IL-6. A l'inverse, il diminue la sécrétion d'IL-10, anti-inflammatoire. Il favorise la production de certains types d'anticorps, notamment les IgE, et modifie l'activité des leucocytes, comme les macrophages ou les cellules dendritiques, qu'il rend plus réactives (64).

Cependant, des interrogations persistent concernant son mode d'action et l'importance du rôle qu'il occupe dans la pathogénèse de la PR. Il reste difficile de savoir s'il est déclencheur de la maladie ou bien s'il accompagne le développement de l'auto-immunité jusqu'à son apparition. Cependant, il constitue un facteur de risque non négligeable.

De même, de nombreuses études rapportent que l'exposition à la Silice dans les mines, les carrières de pierre, les industries de la céramique et de la poterie, la production d'acier, le forage de tunnel, et bien d'autres, favorise l'apparition de la PR. Mais le mécanisme en cause reste flou. Il semblerait que la silice, une fois inhalée et en contact avec les muqueuses respiratoires, devienne une toxine pour les macrophages en se liant à leur membrane cellulaire. Par conséquent ,elle perturberait leurs interactions avec les lymphocytes T (66), (67), (68), (69).

La pollution atmosphérique pourrait également avoir une incidence même si les études donnent des résultats plutôt contradictoires. C'est un critère difficile à évaluer du fait du nombre de variables : l'intensité de la pollution, la complexité et la variabilité des facteurs composant la pollution (dioxyde de soufre, dioxyde d'azote, monoxyde de carbone, ozone), la taille des particules, la différence entre les sites, le niveau socio-économique, les heures de prélèvement, la démographie, la topographie, les conditions météorologiques, le clivage ville/campagne… (70), (71), (72), (73).

Cependant, la pollution, en particulier le dioxyde d'azote (NO_2) pourrait directement provoquer une réaction inflammatoire en augmentant la libération de médiateurs de l'inflammation et en modifiant la composition des microbiotes respiratoires et intestinaux (71).

e. L'Alimentation et la notion d'« Alicaments »

Pour nombre de spécialistes, une alimentation saine, riche et variée possède de nombreuses vertus pour notre organisme. Bien manger, c'est l'assurance de rester en bonne santé. En découle la notion de l'« Alicaments » qui résulte de la contraction des termes « Aliment » et « Médicaments ». On considère que la consommation de certains aliments participe à la prévention de l'apparition d'une pathologie et/ou de ses symptômes. Aujourd'hui, l'économie des compléments alimentaires est d'ailleurs en plein essor.

D'après certaines études, une carence en Vitamine D, en oligo-éléments et agents anti-oxydants, serait favorable au développement de la PR (74), (75).

La vitamine D, en plus de son rôle au niveau du métabolisme phosphocalcique, intervient dans la régulation de l'immunité : elle est immunomodulatrice. Des études animales murines lui ont même attribué une fonction immunosuppressive à certains dosages. Elle pourrait agir localement au niveau de l'articulation, afin de diminuer la réactivité des lymphocytes T, en bloquant leur prolifération cellulaire et leur libération de lymphokines. Elle propose donc une alternative face à une réaction immunitaire trop importante (74).

Les oligo-éléments (zinc, cuivre, manganèse…) et les vitamines antioxydantes (vitamine C et E) présents notamment dans les fruits et légumes, jouent également un rôle important dans la protection contre les EROS (superoxyde, peroxyde d'hydrogène…). Ils suppriment l'expression de cytokines pro-inflammatoires, de la collagénase, et sont nécessaires au bon fonctionnement des cellules par leur fonction de cofacteurs, voire de catalyseurs enzymatiques (75).

Une enquête s'intéresse de près au rôle de chaque anti-oxydant présent dans notre alimentation. L'auteur décrit que de fortes supplémentations en zinc, cuivre, sélénium, manganèse, vitamine C, vitamine E, bêta-cryptoxanthine (caroténoïde présent dans le zeste d'orange, ou encore le jaune d'œuf) sont significativement liées à une baisse d'incidence de la maladie (75).

Une alimentation riche en Acides Gras Oméga 3 diminue aussi le risque d'incidence de la PR. En effet, les Omega 3, plus particulièrement ceux « essentiels » comme l'acide Eicosapentaénoïque (EPA), et Docosahexaénoïque (DHA), seraient anti-inflammatoires (75).

Une étude s'intéresse à ces mécanismes :

- Ils diminuent la production subséquente d'eicosanoïdes pro-inflammatoires comme les prostaglandines et les leucotriènes, à partir de l'acide arachidonique,
- Ils inhibent des facteurs de transcription pro-inflammatoires en bloquant l'action du facteur nucléaire NFkB,
- Ils réduisent l'expression subséquente des gènes de l'inflammation,
- Ils diminuent la concentration du leucotriène B4, médiateur pro-inflammatoire important,
- Ils diminuent la concentration en IL-1-bêta, également pro-inflammatoire.

De plus, ils bloquent le recrutement leucocytaire en diminuant l'expression de certaines molécules d'adhésion (par la modification de la composition des membranes et le fonctionnement des radeaux lipidiques) limitant l'interaction entre les leucocytes et les cellules endothéliales.

EPA et DHA modifient également le profil lipidique sanguin des patients atteints de PR, en diminuant leur taux de cholestérol, de LDL-cholestérol, et en augmentant celui de HDL-cholestérol. Leur consommation régulière par voie orale stabilise aussi les plaques athéromateuses, diminuant le risque cardiovasculaire de la PR (76).

Ils sont présents dans les poissons « gras » comme le saumon, la sardine, le maquereau… Leur consommation est recommandée par l'ensemble des instituts de Nutrition, même s'ils ont la mauvaise propriété de retenir dans leur graisse, certains hydrocarbures provenant de la pollution des eaux (77).

D'après une étude, les patients ingérant régulièrement des compléments alimentaires à base d'huile de poissons gras, présentent des améliorations significatives des paramètres cliniques de la maladie, notamment concernant le nombre d'articulations sensibles (en lien avec une baisse significative de l'IL-1 bêta). Grâce à cette supplémentation, certains patients arrêtent même les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sans ressentir de nouvelles poussées de la maladie (78).

A contrario, une consommation plus élevée de sucre, de graisses saturées, de sodium, de viandes rouges, et de fer serait délétère et favoriserait l'incidence de la PR (79), (80).

Le fer contenu dans la viande rouge, « hémique », est d'ailleurs mieux absorbé que celui provenant des plantes, « non hémique ». Cet ion, composant essentiel de la molécule d'Hémoglobine, capable de s'oxyder dans l'organisme, peut s'avérer irritant pour les muqueuses du tube digestif. Selon une étude sur le cancer colorectal, il serait à l'origine d'une peroxydation lipidique des membranes, responsable d'un stress oxydatif, entrainant une prolifération cellulaire des colonocytes, et d'éventuelles mutations cancéreuses (81).

Il n'existe cependant pas d'association significative entre un taux de fer élevé et la PR. Néanmoins ce composé entretient une inflammation à bas bruit dans l'organisme, qui s'ajoute à celles engendrées par les autres facteurs de risques (79), (81).

Par ailleurs, le thé contient des tanins anti-oxydants qui ont la propriété de chélater le fer. Ces derniers forment des complexes non absorbables par le tube digestif et limitent le stress oxydant et l'inflammation locale. C'est également le cas des pépins de raisins (*French Paradox*) (82).

De même, un IMC plus élevé que la normale constitue un facteur de risque dans le développement de maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires. Dans la PR, il favorise ce risque, mais aussi l'inflammation à bas bruit. *A contrario*, une alimentation plus saine entraine une diminution de l'IMC. Elle diminue le risque de PR, notamment « séropositive », qui s'accompagne de la présence de marqueurs biologiques comme le FR, et les anticorps anti-CCP (83), (84), (85).

Concernant la consommation d'alcool, les études sont contradictoires. Certaines annoncent qu'une consommation modérée est associée à une diminution du risque. Pour d'autres, il ne semble pas vraiment protecteur. Cependant, il existe encore trop peu d'études à ce sujet pour identifier le type d'alcool, ainsi que la quantité moyenne nécessaire pour obtenir une protection (86), (87), (88).

De plus, il est susceptible d'influencer le métabolisme des médicaments en interagissant par exemple, avec le Méthotrexate, ou les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), traitements majeurs de la PR, et ainsi provoquer des effets indésirables (89).

Une consommation aigue d'alcool entraine des modifications de la pharmacocinétique des médicaments, notamment au niveau métabolique. Il devient inhibiteur enzymatique des CYP450, enzymes métaboliques du foie permettant une oxydation des médicaments, favorisant leur élimination rénale en les rendant plus hydrosolubles. En diminuant cette activité, les traitements séjournent plus longtemps dans l'organisme, entrainant parfois des surdosages, et/ou des effets indésirables. A l'inverse, une consommation chronique provoque un effet inducteur sur ces enzymes, l'élimination des métabolites est accélérée, avec le risque que le traitement soit moins efficace (89).

Enfin, certaines études se penchent sur le cas des Probiotiques, « immuno-nutriments » intéressants, qui présentent des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Ces micro-organismes vivants, non pathogènes, viennent rétablir le « bon équilibre » nécessaire aux interactions entre muqueuses et système immunitaire. Lors d'une ingestion orale, ils modulent la flore entérique et régulent le système immunitaire local provoquant :

- Une résistance accrue aux infections,
- Une activité anti-inflammatoire dite « tolérogène » (90).

Dans certaines pathologies, comme le diabète de type 2 ou certaines dyslipidémies, des déséquilibres du microbiote intestinal sont susceptibles d'amplifier une inflammation à bas bruit. L'utilisation de probiotiques permet de les corriger (90).

f. Les Infections : un paramètre à reconsidérer ?

Les pathogènes sont depuis longtemps, suspectés de jouer un rôle dans le développement de la PR. Des espèces bactériennes sont même désignées comme d'éventuels agents de causalité. C'est le cas de *Escherichia*, bactérie de type entérocoque, largement connue comme responsable d'infections urinaires communautaires chez les femmes ; ou encore de *Proteus mirabilis,* bactérie responsable du même type d'infection. Ces germes possèdent la PAD décrite précédemment, à l'origine de la formation d'anticorps anti-CCP (91).

Un autre exemple d'infection de la muqueuse buccale explicite ce phénomène : le germe *Porphyromonas gingivalis*, fréquemment responsable de parodontite, exprime aussi l'enzyme (92).

D'autres substances, comme la Leucotoxine A du germe *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, peuvent induire une Citrullination par d'autres mécanismes (25).

D'autres germes comme *Prevotella, Leptotrichia, Anaeroglobus geminatus*, sont associés à la présence d'auto-anticorps caractéristiques de la PR (92).

Une étude s'intéresse plus attentivement à *l'Epstein Bar Virus* (EBV), responsable de la Mononucléose infectieuse, et également susceptible de provoquer une Citrullination (93).

Actuellement, les scientifiques privilégient une hypothèse pour expliquer par quels mécanismes ces infections provoquent l'apparition de la maladie (Fig.13).

Ces pathogènes interagissent au niveau d'une surface muqueuse comme les muqueuses buccales, gastro-intestinales, ou pulmonaires. Ce sont les portes d'entrée de l'organisme, très riches en cellules de l'immunité, et en micro-organismes endogènes.

L'expression de leurs PAD entraine la formation de CCP. De plus, le mécanisme de « NETose », piège de défense des neutrophiles, favorise la libération extracellulaire des PAD. Le nombre de CCP augmente fortement.

Ces interactions sont éventuellement influencées par d'autres agents environnementaux, comme la fumée de tabac, et/ou par les prédispositions génétiques de l'individu. Par répétition, elles stimulent le système immunitaire : les LT prolifèrent, activent les LB qui produisent les anticorps. La réaction est d'abord localisée au niveau des muqueuses, puis devient systémique par leur migration dans les ganglions lymphatiques avant de se retrouver au niveau des articulations (92), (94), (95), (96).

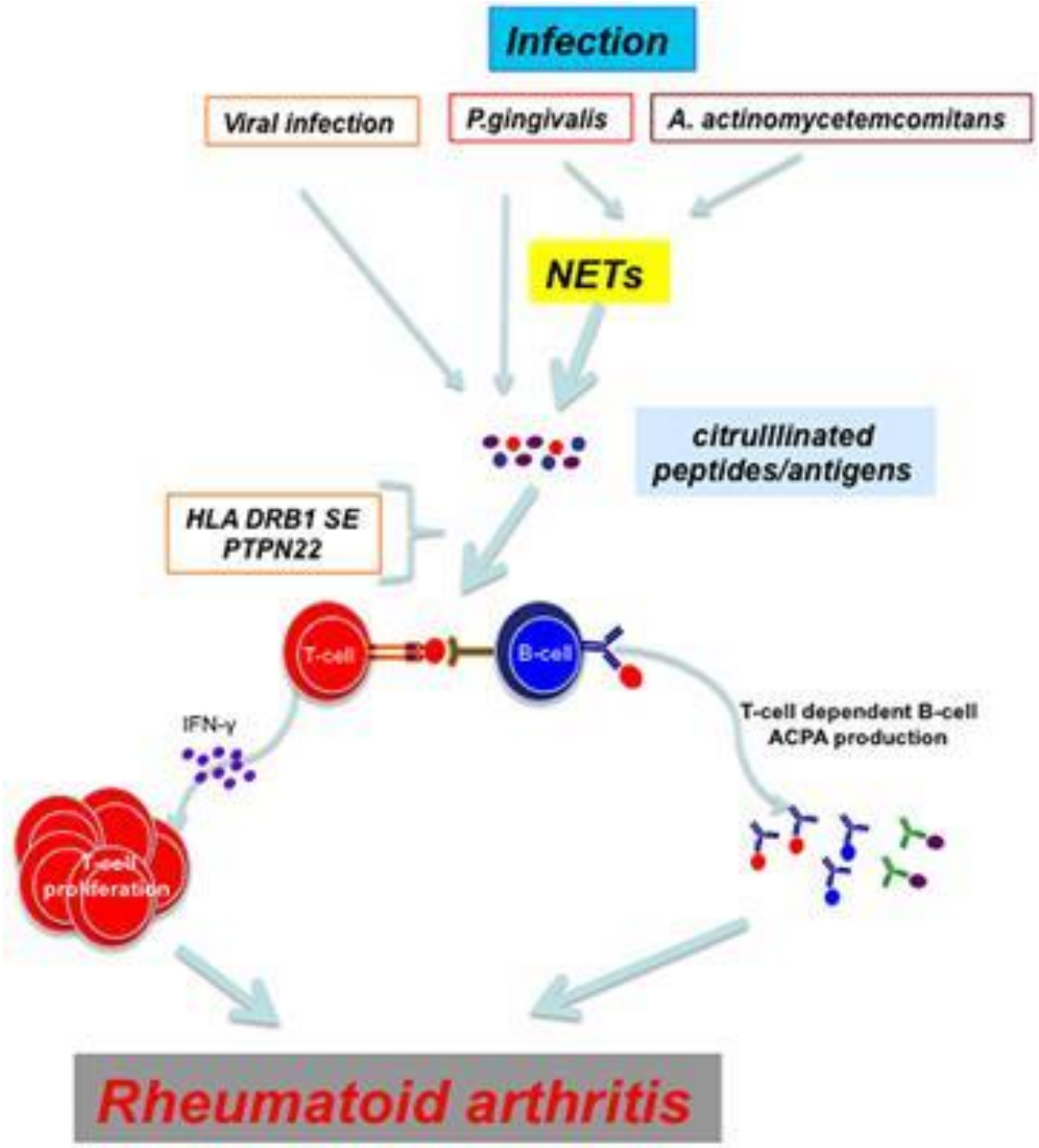


Figure 11: Schéma représentant l'hypothèse mettant en cause les infections dans l'apparition de la PR (90).

g. Bilan : Facteurs protecteurs *vs* Facteurs de risque

Facteurs protecteurs :
Certaines ethnies (tribus d'Afrique…)
Le sexe masculin et la testostérone
La vitamine D
Les oligo-éléments et anti-oxydants
Les acides gras Omega 3
Une alimentation équilibrée et variée
Un IMC normal
Les probiotiques
L'Activité physique ?

Tableau I : Les facteurs protecteurs de la PR.

		Facteurs de risque
	Facteurs Génétiques (non modifiables)	Certaines ethnies (Pima, Chippewa…)
		L'hérédité (parents atteints au 1er degré)
		Le patrimoine génétique global
		Les allèles de susceptibilité HLA-DRB1
	Facteurs Hormonaux	Le sexe féminin
		Le vieillissement
		La grossesse
		L'allaitement
		La ménopause
		La pilule contraceptive orale
Facteurs Environnementaux (modifiables)	Facteurs Respiratoires	Le tabac
		La silice
		La pollution atmosphérique
	Facteurs Alimentaires	L'excès de sucre
		La viande rouge
		L'excès de sodium
		L'excès de fer
		Une alimentation trop riche
		Les graisses saturées et les Oméga 6
		Un IMC élevé (supérieur à 25)
	Infections	*Escherichia, Proteus mirabilis...*
		La sédentarité ?

Tableau II : Les facteurs de risque de la PR.

La présentation de l'ensemble de ces facteurs permet d'identifier des leviers, comme la promotion d'une alimentation équilibrée, du sevrage tabagique… sur lesquels la prise en charge officinale pourrait s'appuyer pour améliorer la santé générale de ces patients.

Cependant, pour mieux connaître les « tenants » de la maladie, il est nécessaire d'insister sur ses mécanismes d'action.

IV. La Physiopathologie de la Polyarthrite Rhumatoïde

a. Présentation de la PR

L'articulation constitue une unité fonctionnelle qui transmet des charges mécaniques entre les os en contact, lors d'activités quotidiennes ou spécialisées comme le sport. Tous ses composants, le cartilage articulaire, les os, les muscles, les ligaments, les tendons, les nerfs, la capsule synoviale, participent à la transmission de la charge :

- Le cartilage a pour fonction de protéger l'os en minimisant les frictions qu'il subit au cours du mouvement,
- Le ligament stabilise l'articulation et la guide dans l'amplitude du geste,
- Les tendons, extensibles, transmettent les forces du muscle vers l'os, et se déforment de manière réversible sous la contrainte mécanique,
- La capsule synoviale renferme le liquide synovial, nécessaire à la lubrification des articulations, et au glissement des cartilages en contact. Composé majoritairement de peptidoglycanes macromoléculaires comme l'acide hyaluronique, il est produit par les synoviocytes de la membrane synoviale, qui tapissent l'intérieur de la capsule.

La défaillance de l'un de ses composants génère un dysfonctionnement de l'articulation, qui, à son tour, entraine de lourdes conséquences sur la mobilité de l'individu (17).

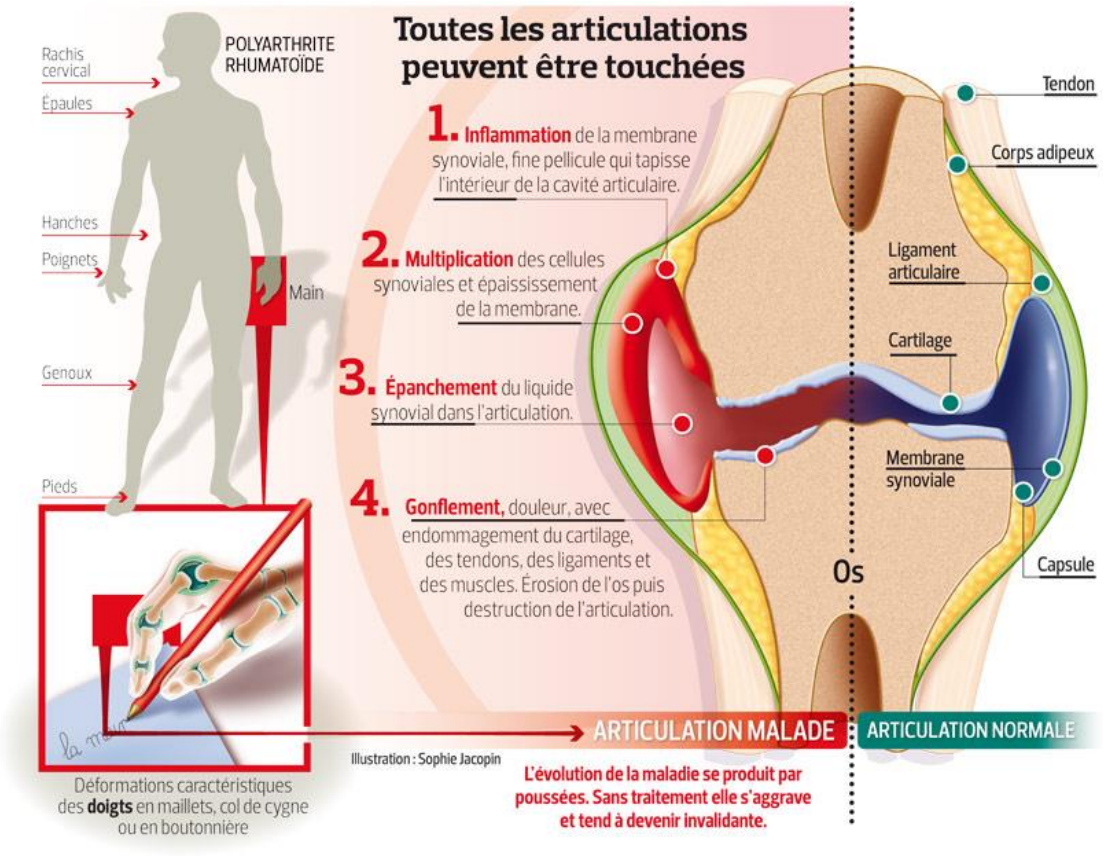


Figure 12 : Comparaison entre une articulation PR et une articulation saine (97).

La PR est une maladie qui cible les éléments précédents. Lorsqu'elle apparaît, elle se manifeste par une inflammation de la membrane synoviale : on parle de « Synovite ». L'enveloppe se met à produire un liquide articulaire différent, de composition protéique anormale, et en plus grande quantité, provoquant un gonflement de l'articulation (Fig.14). Cette modification de l'homéostasie synoviale est perçue par le système immunitaire, entrainant un recrutement de différentes catégories de leucocytes. La migration massive vers l'articulation est associée à des mécanismes de communication cellulaire complexes (98), (99).

Voici quelques caractéristiques générales des cellules impliquées dans la physiopathologie de la PR (Fig.15) :

- Les macrophages (M), circulants, ou tissulaires, constituent avec les monocytes, le système des phagocytes mononucléés. D'origine médullaire, ils s'activent lors d'une rencontre avec un élément « étranger » (micro-organismes, particules inertes, produits de dégradation tissulaire…) par le biais de leurs récepteurs TLR membranaires.
  Par la suite, ils acquièrent plusieurs facultés dont la phagocytose (dérivée de l'endocytose) permettant d'internaliser et de digérer les éléments du « non-soi ». Elle aboutit à la présentation aux LT de *néo*-antigènes dans le HLA de classe II, exprimé à la surface membranaire. Ils sécrètent aussi des médiateurs pro-inflammatoires, des enzymes, cytokines, radicaux libres… (100),
- Les polynucléaires neutrophiles (PNN) dérivent des cellules souches hématologiques pluripotentes, et des précurseurs de la lignée myéloïde.
  Ils s'activent par l'intermédiaire de leurs récepteurs de surface, chimiotactiques, et migrent vers le site de l'inflammation.
  Également capables de phagocytose, ils synthétisent des molécules destructrices au sein de leurs granules (catepsine G, myéloperoxydase, collagénase…), qu'ils libéreront dans le milieu extra ou intracellulaire pour éliminer l'intrus. Ils possèdent aussi la PAD et activent les ostéoclastes en exprimant le RANKL (101), (102).
  Considérés comme secondaires dans la PR, ils seraient capables d'interagir avec les fibroblastes de la membrane synoviale et les synoviocytes afin de leur permettre d'acquérir un phénotype pro-inflammatoire et de les doter des capacités des CPA (103),
- Les lymphocytes B et T (LB et LT) produits dans la moelle osseuse à partir des cellules souches pluripotentes.
  D'origine lymphoïde, le LT CD4+ est l'effecteur principal de la pathologie. Dans la PR, il a une « signature » métabolique bien précise : il se caractérise par une glycolyse atténuée, de faibles niveaux d'ATP (énergie cellulaire), des niveaux élevés de NADPH pro-oxydante, des niveaux limités d'EROS intracellulaires, et des fonctions effectrices pro-inflammatoires. De même, il acquiert une capacité d'hyper-prolifération et de communication avec les cellules résidentes dans l'articulation.
  Ces lymphocytes ne sont donc pas identiques à ceux intervenant dans d'autres pathologies. Leurs rôles seront décrits ultérieurement (99).
- Les cellules dendritiques (CD) constituent les « unités de patrouille » de l'organisme. Elles sont chargées de reconnaître les éléments pathogènes par l'intermédiaire de leurs longs pseudopodes, déformations de la membrane cellulaire assimilées à des « tentacules ». Grâce à eux, elles rentrent en contact avec les antigènes présents à la surface du « corps étranger » et l'identifient. Elles les présentent ensuite aux LT dans le HLA de classe II (104).

- Les plaquettes s'activent lors de leur passage auprès d'un foyer inflammatoire. Différentes des cellules « classiques » de l'immunité, elles participent à la réponse immunitaire en libérant des médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes...). Des études démontrent la présence de biomarqueurs plaquettaires dans l'inflammation de l'articulation, mais également dans les complications cardiovasculaires de la PR, comme l'athérosclérose ou l'apparition de thromboses. La maladie influencerait même la formation plaquettaire en modifiant la « Mégacaryocytopoïese », entrainant l'augmentation subséquente du nombre de plaquettes circulantes hyperactives. De plus, de nouveaux documents confirment l'action des traitements antirhumatismaux dans la diminution de l'activité plaquettaire (105).

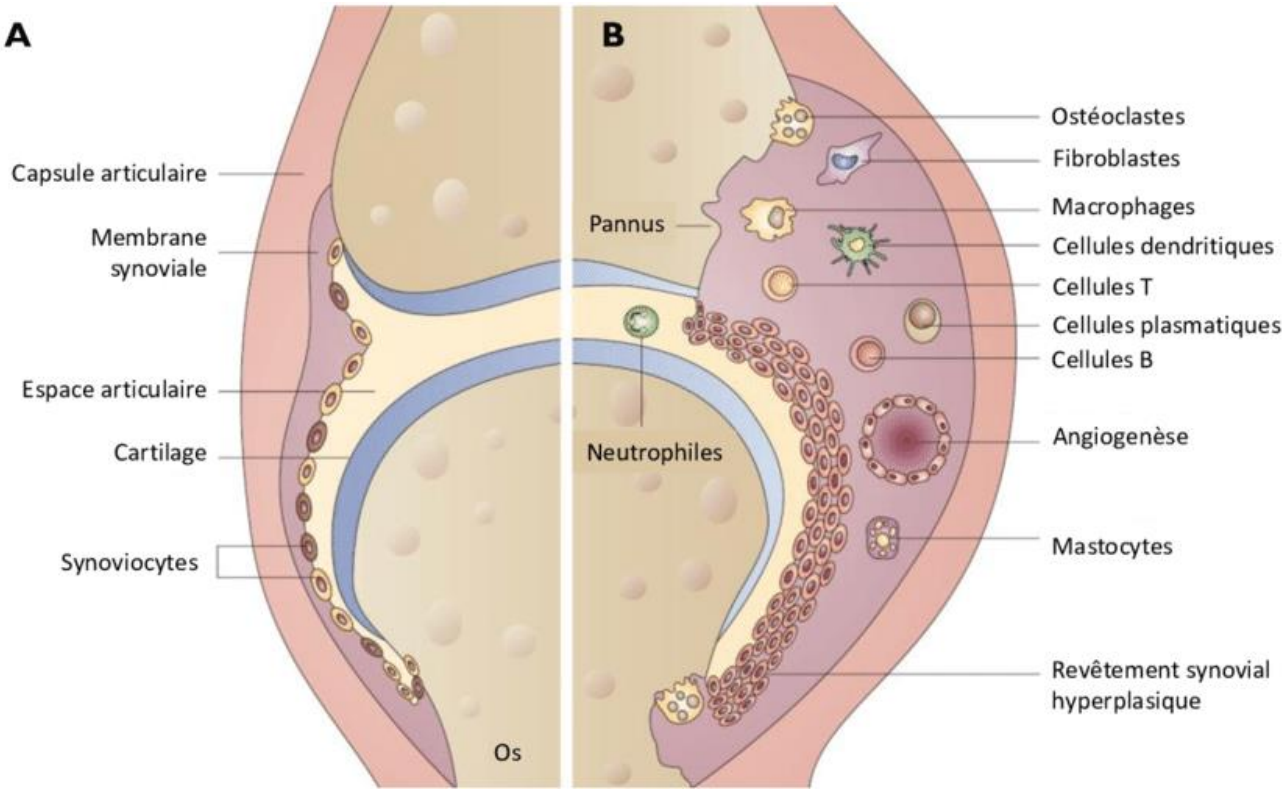


Figure 13 : Description des différents types cellulaires impliqués dans une articulation PR (106).

Toutes ces cellules vont agir pour annihiler la menace que le système immunitaire perçoit comme une intrusion. Mais, pour parvenir jusqu'au site, elles vont devoir compter sur un réseau de distribution performant. Les vaisseaux vont donc s'adapter et modifier leur architecture pour répondre aux besoins de « défense de l'organisme ».

b. La « Néoangiogénèse » et l'installation du « Pannus synovial »

La perturbation de l'homéostasie articulaire active les cellules endothéliales bordant les micro-vaisseaux de la membrane synoviale. Elles libèrent alors plusieurs types de molécules : des facteurs de croissance, des cytokines, des chimiokines, des macromolécules de matrice extracellulaire, des récepteurs d'adhésion cellulaire, des enzymes protéolytiques… (98), (107).

Ce mélange de médiateurs peut être assimilé à une boîte de dialogue numérique, au sein de laquelle, chacun représente un mot, ou une phrase. C'est un système de communication complexe qui permet aux cellules d'adapter leur mode de conduite. Ce « tchat » aura pour but de former de nouveaux vaisseaux pour le recrutement massif des cellules de l'immunité (108).

Selon, une étude récente, le nombre de vaisseaux est significativement plus important dans la PR que dans les tissus synoviaux « sains », ou même arthrosiques. Elle confirme que la Néoangiogénèse est essentielle dans l'installation de la maladie en favorisant une action rapide des leucocytes circulants dans l'articulation enflammée. Elle permet également, de leur fournir suffisamment d'oxygène et de nutriments pour assurer leur bon fonctionnement (107), (109).

D'autres études mettent en avant les macrophages et les fibroblastes du tissu synovial dans ce phénomène. Ils sécrètent également des médiateurs pro-angiogéniques. Un nombre important de macrophages, au niveau de l'articulation, constitue d'ailleurs un marqueur prédictif du niveau de gravité de la maladie. Leur présence est certes, corrélée à l'inflammation synoviale et à la destruction de l'articulation, mais aussi à la formation des *néo*vaisseaux (109), (110).

Ce sont d'abord des monocytes circulants dans le sang qui s'infiltrent au sein de l'articulation pour se différencier. Il en existe 2 types :

- Les macrophages M1, qui sont des cellules constitutivement actives, libérant des médiateurs pro-inflammatoires favorisant, entre autres, la destruction des tissus, notamment osseux,
- Les macrophages M2, qui, à l'inverse, sont des cellules activables, destinées à libérer des médiateurs à tendance anti-inflammatoires (111), (112).

Dans la PR, le nombre de macrophages M1 explose par stimulation des TLR. On observe une augmentation de la sécrétion des facteurs suivants :

- TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, pro-inflammatoires,
- Le facteur de croissance de la lignée granulocytaire, GM-CSF, qui favorise le développement des macrophages, provoquant une réaction en chaîne ;
- Des facteurs de croissance vasculaire, VEGF, bFGF, Angiotensine 1 et 2, IL-17, IL-8… (109).

Mais, les fibroblastes synoviaux se sensibilisent aussi à cette modification de l'environnement. Ils libèrent les mêmes molécules pro-angiogéniques, ainsi que des médiateurs de recrutement des cellules de l'immunité (adhésines, cytokines, chimiokines…) (113), (114), (115).

Plusieurs étapes découlent de cette stimulation cytokinique (Fig.16) :

- La migration de cellules endothéliales activées dans la synovie,
- Leur prolifération dans des tubules vasculaires,
- La séparation des néovaisseaux sanguins,
- Leur stabilisation pour faire partie intégrante du système circulatoire (109).

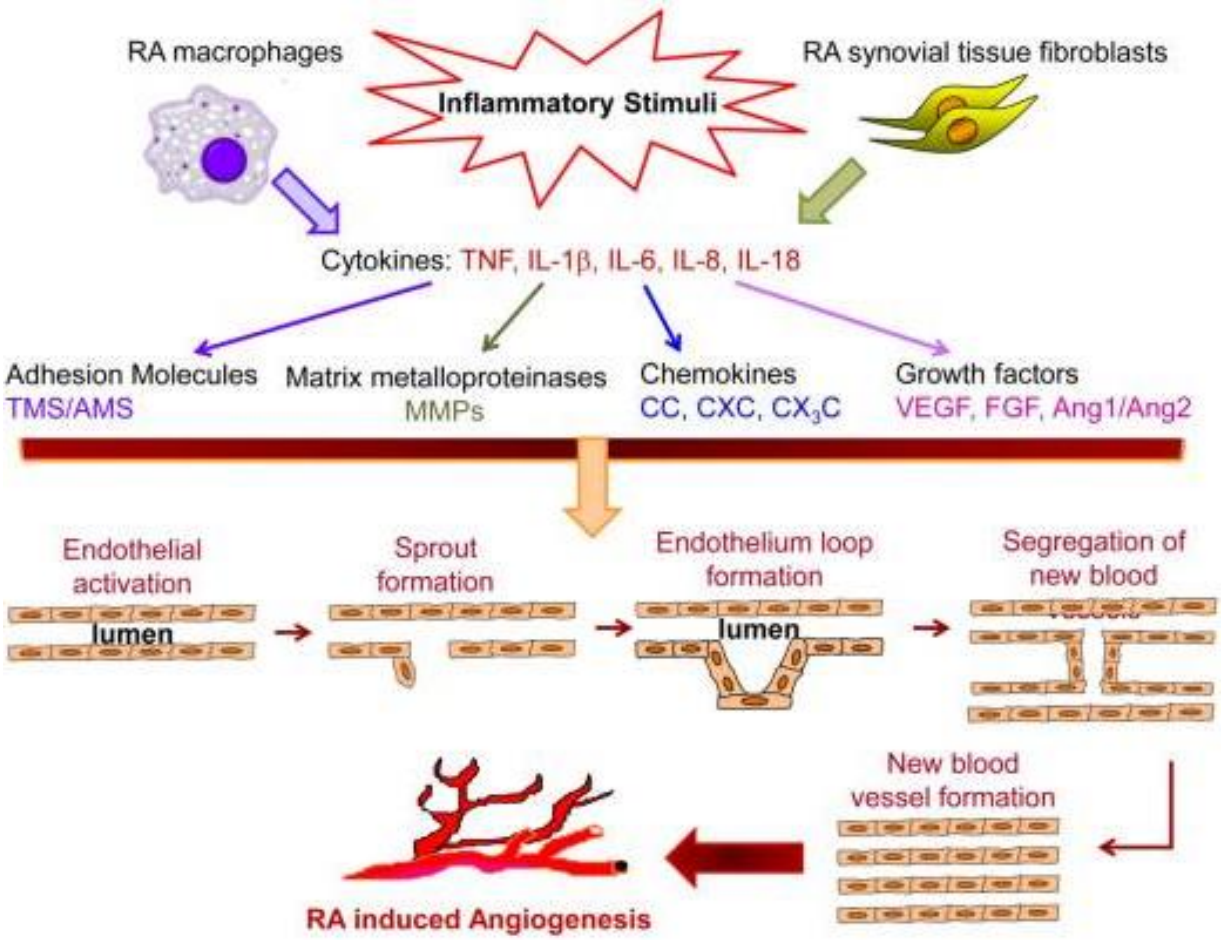


Figure 14 : La Néoangiogénèse : les macrophages M1, et les fibroblastes libèrent des médiateurs qui provoquent l'épanchement du système vasculaire articulaire (109).

L'afflux massif de leucocytes au sein de l'articulation est associé à une demande métabolique croissante en Oxygène : l'hypoxie apparait progressivement. En réaction à ce manque, les cellules précédentes produisent parallèlement à l'arrivée de LT, le facteur HIF-1α, également pro-angiogénique. En résulte la sécrétion des facteurs de croissance vasculaire précédents qui entretiennent le « Pannus synovial » (Fig.17) (116).

La cellule endothéliale est donc un véritable acteur de la PR, et un régulateur du processus inflammatoire. En plus d'étendre le système vasculaire articulaire, elle participerait également au phénomène d'athérosclérose par l'expression dysrégulée des molécules d'adhésion leucocytaire. Des traitements sont d'ailleurs en cours d'étude pour limiter ce mécanisme : le Métothrexate, certains anti-TNF-α comme l'Etanercept, ainsi que des anticorps monoclonaux anti-VEGF (AVASTIN, Bevacizumab…), auraient une efficacité significative. Les antagonistes des récepteurs à l'Angiotensine 2 (ARA2) (Losartan, Irbésartan) diminueraient également l'interaction leucocytes/cellules endothéliales limitant les complications cardiovasculaires de la PR (108).

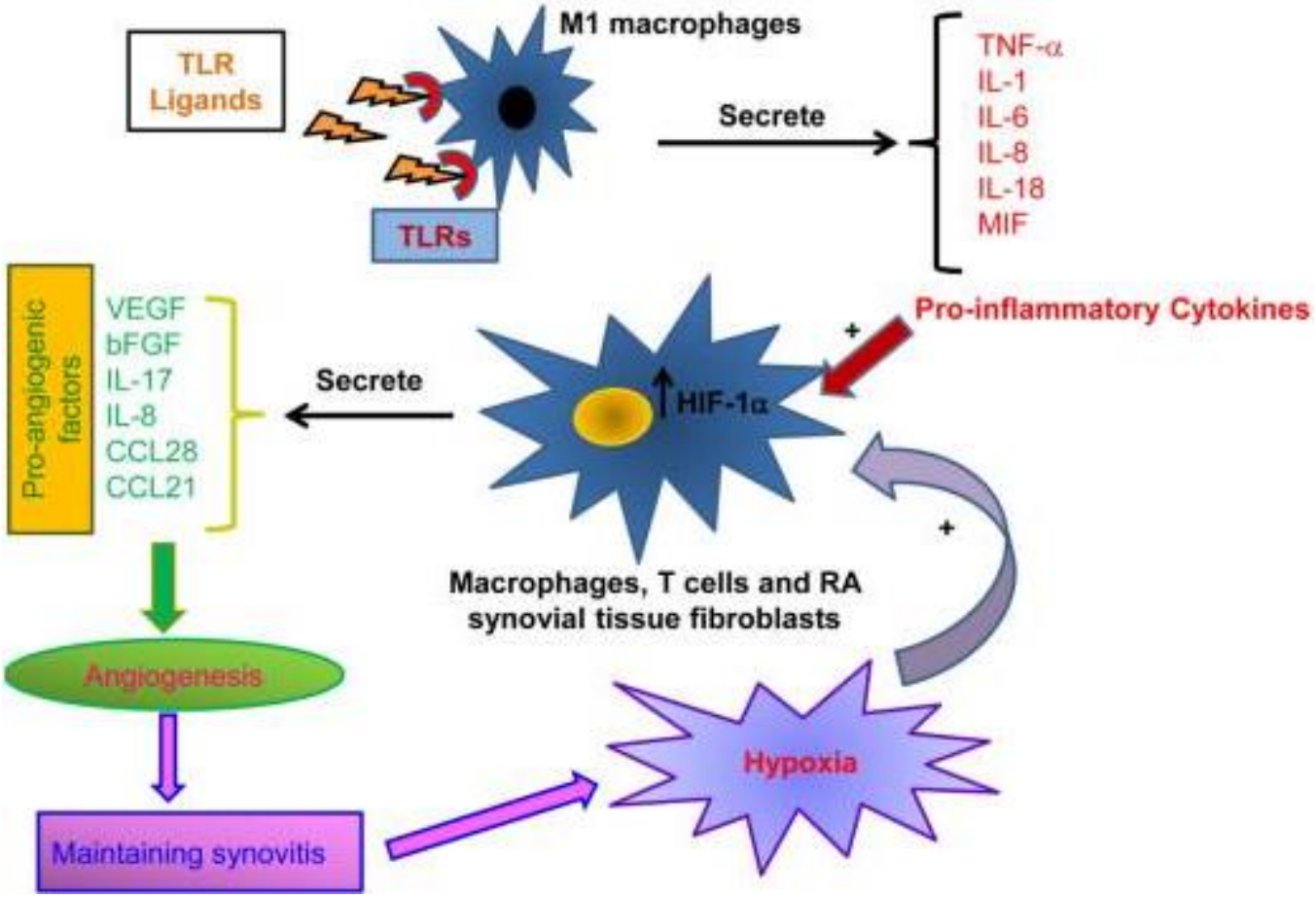


Figure 15 : : L'incidence de l'hypoxie sur la Néoangiogénèse, par l'intermédiaire du facteur HIF-1 (109).

c. Les Cellules Dendritiques (CD) : « Chefs d'orchestre » de la réponse immunitaire

L'articulation gonfle. Elle se « remplit » d'abord de cellules de l'immunité innée : des PNN, des macrophages et des CD. Ces « patrouilleurs » du système immunitaire sont polyvalents, mais ils ont une fonction principale : celle d'être des « Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA) ». En conséquence, ils activent les LTCD4+ et font le lien entre l'immunité innée et adaptative. Par ce biais, les CD ont un rôle essentiel dans l'initiation de la PR (117), (118), (119).

Ce sont les « métronomes » de la réponse immunitaire, capables de libérer de nombreux médiateurs caractéristiques comme les INF-α et bêta (de la famille des interférons (INF) de type 1), immunomodulateurs. Ces molécules dites « pléiotropes » :

- Influencent le changement d'isotype des anticorps, favorisant la formation d'auto-anticorps par les cellules B,
- Stimulent fortement les LT auxiliaires de type Th1 et Th17 qui prolifèrent et activent les cellules T auto-réactives,
- A l'inverse, inhibent la croissance cellulaire, et sont antiprolifératives,
- Régulent le mécanisme d'apoptose (120), (121), (122).

Ces conséquences, parfois contradictoires, sont influencées par plusieurs facteurs : des prédispositions génétiques, des sous-types cellulaires bien précis, le contexte environnemental… Certaines études qui utilisent les INF comme traitements de la sclérose en plaque, décrivent également une variation de l'effet biologique en fonction de la fréquence d'administration et du dosage utilisé (123).

D'autres études s'appuient pourtant sur l'INF-bêta pour lutter contre la PR en utilisant ses propriétés antiprolifératives. Mais cette alternative semble compromise par la variabilité des résultats biologiques obtenus et par l'éventuelle formation d'anticorps anti-INF (124), (125).

Les CD constituent un réseau hétérogène de cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Cette distinction est essentiellement fonctionnelle :

- Les CD myéloïdes qui amorcent l'activation des LTCD4+, des CD8+ pour obtenir des LT cytotoxiques et activent les cellules B,
- Les CD plasmacytoïdes, avec une capacité de CPA réduite, et des niveaux inférieurs d'expression du HLA de classe II. Cependant, elles sécrètent fortement les INF de type 1 (126).

Dans la PR, c'est le sous-type myéloïde qui est majoritairement présent dans le liquide synovial, les tissus articulaires et périarticulaires. Ces CD sont caractéristiques :

- Plus matures avec le facteur de transcription NF-kB surexprimé,
- Plus sensibles aux cytokines pro-inflammatoires et au TNF-α,
- Elles expriment plus fortement le HLA de classe II et les molécules de co-stimulation des lymphocytes (CD40, CD80, CD86), favorisant l'activation locale des LT « naïfs » (126).

Malgré l'acquisition de la fonction de CPA par d'autres cellules, elles restent les « Chefs d'orchestre » de la réponse immunitaire en :

- Sécrétant des chimiokines pro-inflammatoires, attirant monocytes, macrophages, et PNN,
- Recrutant des LT dans la synovie,
- Sécrétant des quantités importantes d'IL-1, IL-6, IL-23, et IL-12,
- Agissant de manière subséquente sur la différenciation des LTh, en favorisant les LTh1 *via* l'IL-1 et l'IL-12, et les LTh17 *via* l'IL-1, l'IL-6, et l'IL-23, qui sont des acteurs cruciaux dans la pathogénèse de la PR (Fig.18) (126).

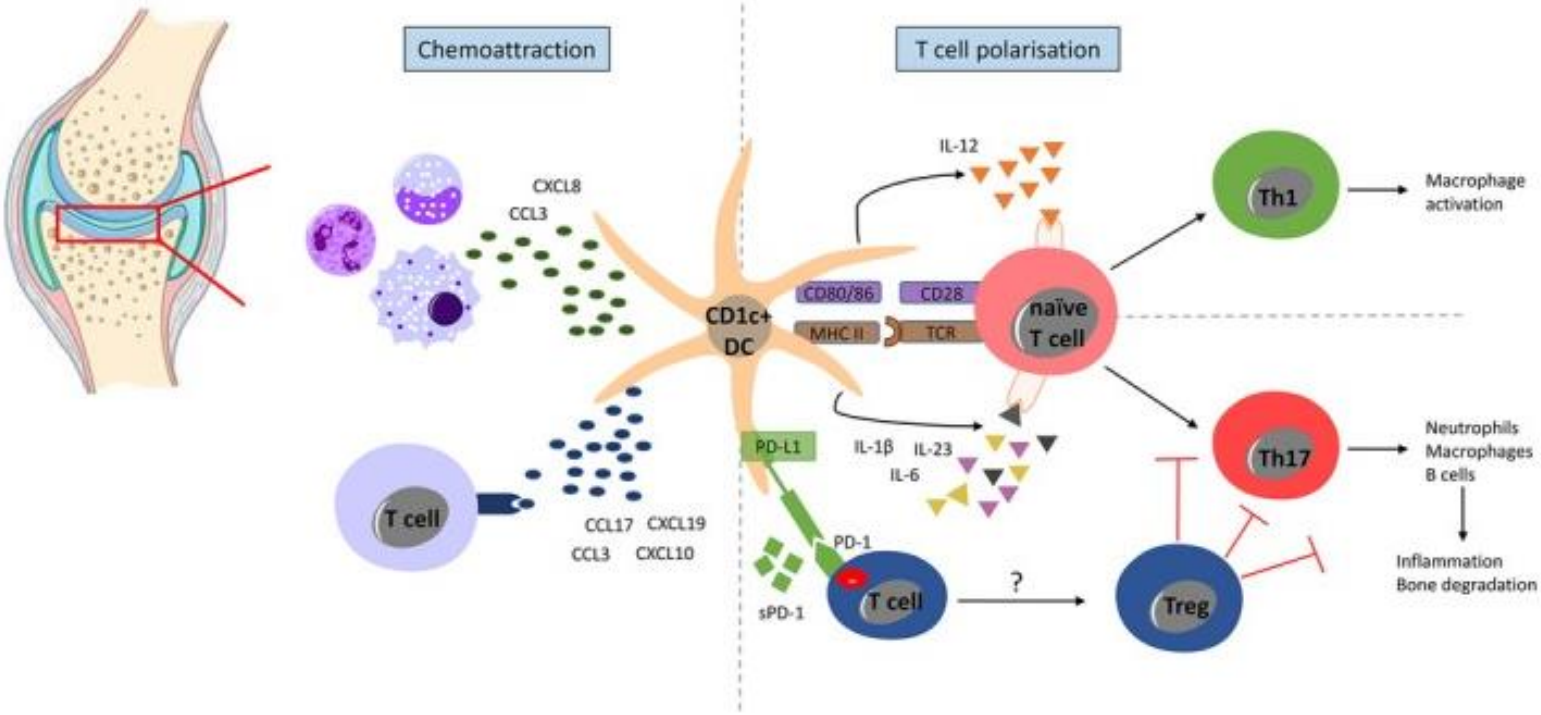


Figure 16 : Le rôle de métronome des CD dans l'initiation et le maintien de la PR (126).

Ainsi, les LT CD4+ s'activent, se développent et entament leur différenciation donnant des sous-types de LT auxiliaires dits *« helper »* (LTh). En parallèle, les LT CD8+ se transforment progressivement en cellules effectrices, cytotoxiques, agissant directement sur l'articulation.

d. Les Lymphocytes T (LT) : acteurs majeurs de la PR

La PR est habituellement présentée comme une maladie à médiation de type LTh1. Plusieurs études décrivent d'ailleurs une association entre la réponse excessive des Th1 et divers types d'atteintes auto-immunes et inflammatoires. Mais depuis quelques années, l'attention se porte de plus en plus sur les LTh17 (127).

Selon la théorie initialement développée par les scientifiques *Mosmann* et *Coffman* en 1986, la différenciation des LTh varie en fonction du type de médiateur libéré (Fig.19). Ainsi, pour moduler ce phénomène :

- Les LTh1 vont essentiellement libérer de l'INF-gamma, et de l'IL-12,
- Les LTh2, de l'IL-4,
- Les LTh17, de l'IL-17 (128).

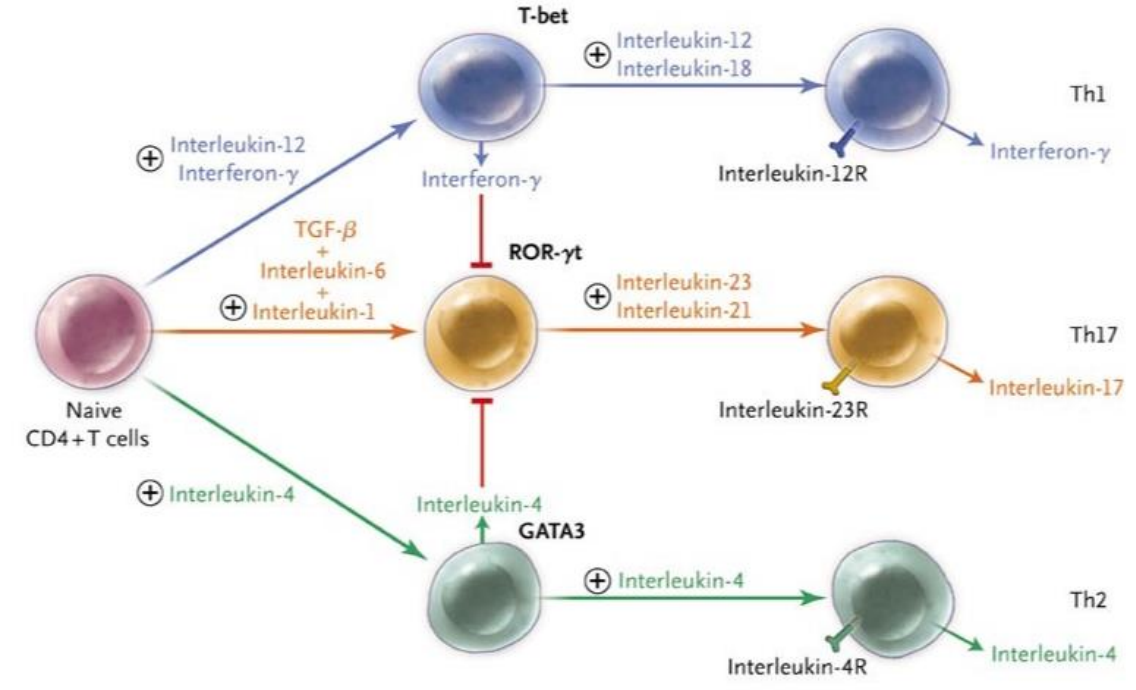


Figure 17 : La différenciation des lymphocytes T auxiliaires « helper » en fonction des cytokines libérées (127).

Physiologiquement, ces derniers jouent un rôle essentiel dans la protection contre les pathogènes extracellulaires. Cependant, selon divers modèles murins, leur affinité particulière pour les *néo*-antigènes, est susceptible de conduire au développement d'une inflammation et d'une auto-immunité sévère retrouvée dans la PR, mais aussi la sclérose en plaque, ou le psoriasis… (128), (129).

De plus, certaines expériences réalisées sur des souris déficientes en IL-17, ou traitées par un antagoniste du récepteur de l'IL-17, décrivent une résistante à l'induction expérimentale d'une arthrite (130), (131).

L'IL-23 favorise aussi le développement des LTh17. D'autres modèles constatent une diminution spectaculaire de leur nombre chez des souris présentant une IL-23 défectueuse, entrainant également une résistance à l'arthrite expérimentale. Ces expériences montrent l'importance de l'axe IL-17/IL-23 dans la physiopathologie de la PR et ouvrent vers de nouvelles possibilités thérapeutiques (132).

Mais deux autres médiateurs semblent aussi avoir un intérêt dans la transformation des lymphocytes naïfs en LTh17 :

- Le TGF-bêta
- L'IL-6.

C'est une découverte surprenante puisque le TGF-bêta était considéré comme une molécule immunosuppressive et non comme un facteur de différenciation des LT. En effet, les LT « naïfs » qui sont exposés au TGF-beta se transforment généralement en LTFoxp3+, cellules anti-inflammatoires et « anti-auto-immunité » (133), (134), (135).

L'IL-6, présente en forte concentration, diminue justement la formation des LT Foxp3 et oblige ceux naïfs à se différencier en LTh17 en favorisant la libération d'IL-17. En d'autres termes, le TGF-bêta induit la formation de LT régulateurs immunosuppresseurs mais l'IL-6 change le programme transcriptionnel initié pour former des cellules Th17 (135).

Ces derniers ont également la propriété d'entretenir leur développement de manière autocrine. Lorsqu'ils sont matures, ils libèrent de l'IL-21 en grande quantité, qui amplifie leur différenciation. En l'absence d'IL-21, leur expansion s'avère à l'inverse, défectueuse (Fig.20) (136), (137), (138).

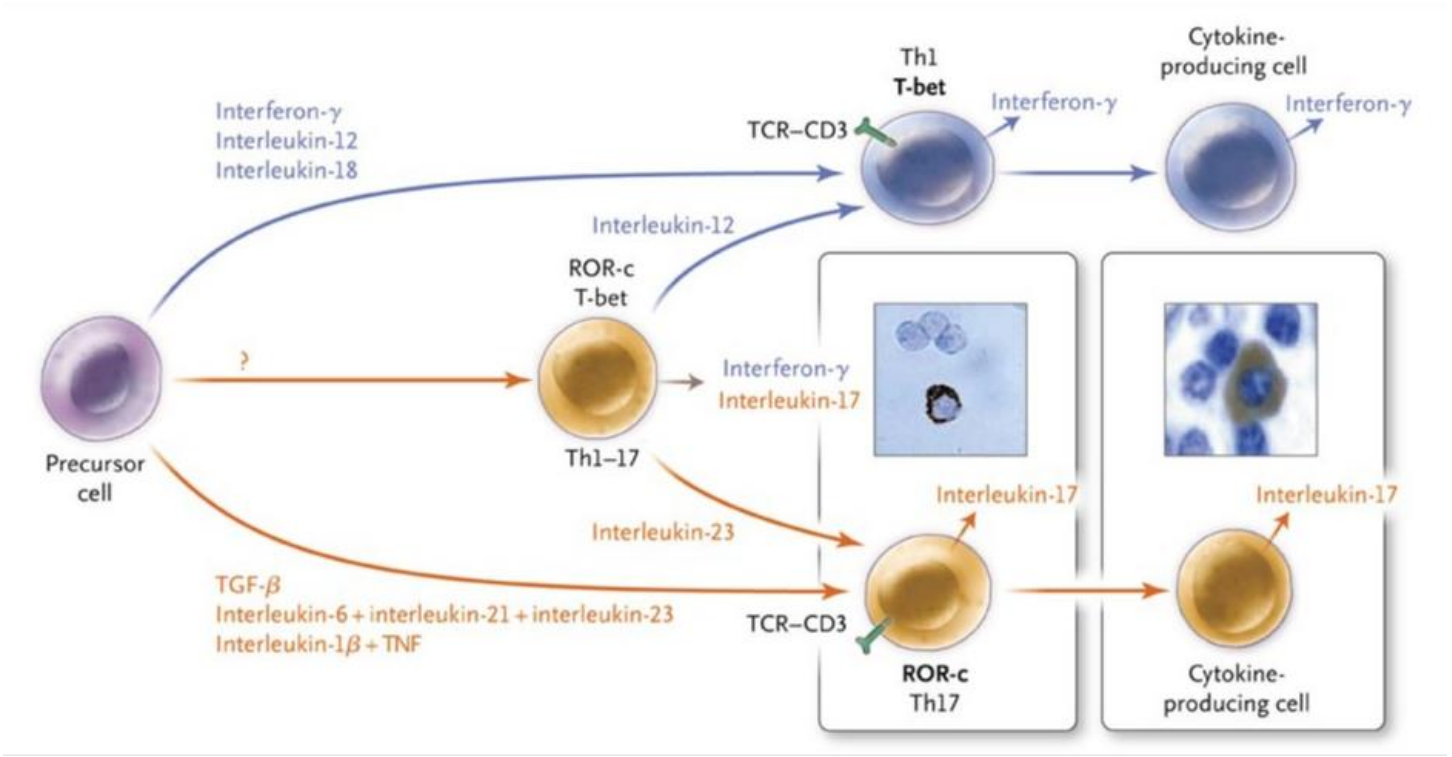


Figure 18 : La différenciation des LTh17 sous l'influence des cytokines IL-6, TGF-bêta, IL-17, IL-23, IL-21 (127), (139), (140).

Des études s'intéressent au rôle de l'IL-17 dans la PR. Cette molécule, découverte en 1995, agit sur de nombreuses cellules présentant son récepteur (Fig.21). Elle provoque :

- Une hausse de la production d'IL-6 par les fibroblastes et les synoviocytes, stimulant la dégradation de la matrice articulaire (141),
- La libération d'IL-1, IL-6, IL-8, de TNF-α, des métalloprotéases matricielles, par les macrophages et les CD (142), (143),
- L'activation des cellules endothéliales, majorant le risque de thromboses et d'athérosclérose (144),
- La formation d'ostéoclastes et leur activation en agissant sur la voie RANK/RANKL, conduisant à une résorption osseuse (145),
- La libération de MMP par les chondrocytes, amplifiant les dommages cartilagineux (146).

L'IL-17 favorise également la sécrétion du CCL20, une chimiokine majeure dans le recrutement de l'ensemble des lymphocytes, y compris les LTh17 (147).

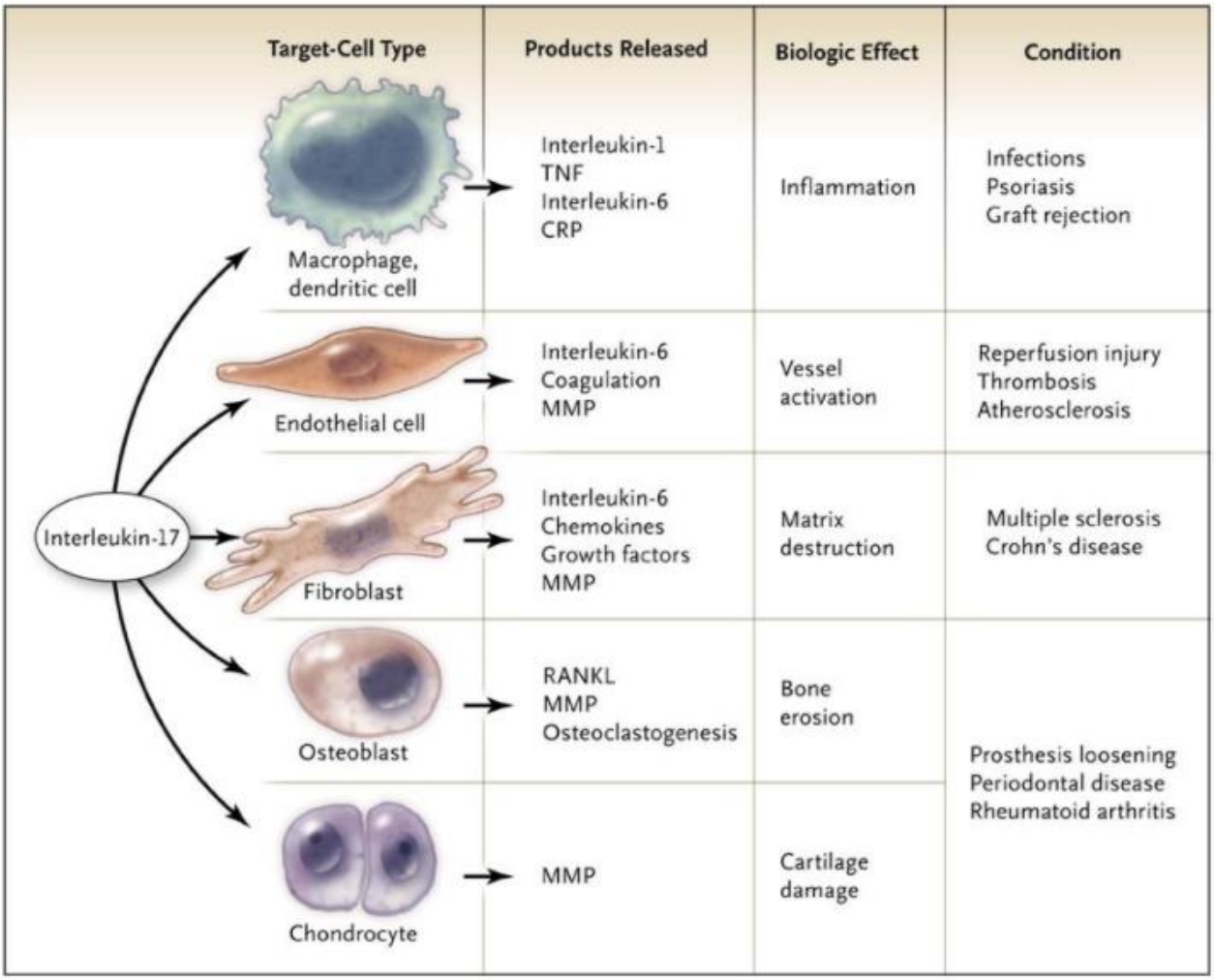


Figure 19 : L'influence de l'IL-17 sur l'ensemble des cellules de l'articulation PR (127).

Par conséquent, ce « cocktail » de médiateurs met en place un milieu propice à la différenciation Th17 et à la dégradation de l'articulation en supprimant la formation de LT régulateurs et en stimulant les cellules de l'environnement. Actuellement, l'axe IL-17/TNF-alpha est ciblé par plusieurs essais cliniques dans l'espoir d'un traitement contre la PR (148).

e. Les Lymphocytes B (LB) : anticorps et mémoire de la PR

A la suite de la présentation de l'antigène par les LT, les LB s'activent et migrent vers l'articulation pour se localiser dans les « follicules lymphoïdes synoviaux » (agrégats de cellules immunitaires constitués de LT et B). Ces structures soutiennent la prolifération et la stimulation des lymphocytes B par des médiateurs caractéristiques (APRIL, et Blys) (149).

Certaines études démontrent que la sécrétion ambiante du TNF-α, favorise la libération des protéines Blys, permettant de protéger les cellules B de l'apoptose au sein d'un milieu inflammatoire. Son action enrichit également le tissu synovial de LB mémoires (150), (151), (152), (153).

Après s'être activés, les LB obtiennent plusieurs fonctions :

- La différenciation en Plasmocytes responsables de la production des anticorps,
- La différenciation en cellules B mémoires qui participeront à la persistance de la PR dans le temps,
- La régulation des cellules T et des CD pour favoriser la libération de médiateurs inflammatoires (154).

Ils inhibent également la différenciation des ostéoblastes en agissant sur les voies de signalisation ERK et NF-Kb. Les résultats de l'étude montrent une diminution de la formation osseuse, en lien avec la libération de plusieurs inhibiteurs d'ostéoblastes, s'ajoutant à l'effet destructeur des anticorps sur l'os (155).

Génétiquement, les LB de la PR présentent certaines caractéristiques propres. Par exemple :

- Un degré différentiel de méthylation de l'ADN associé à l'expression différente de multiples voies de signalisation biologique (156),
- L'expression de miR-155, micro-ARN qui accélère la maturation des lymphocytes B et la production d'anticorps et favorise l'activité pro-inflammatoire des macrophages (157), (158).

L'étude PRAIRI, menée par le professeur *Gerlag*, montre que le médicament Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20+ (marqueur présent sur les membranes des LB) permet de retarder considérablement le développement de l'arthrite. Ce qui prouve l'importance de la face B dans la pathogénèse de la PR (159).

f. En résumé :

L'anomalie articulaire est précocement ciblée par les cellules de l'immunité innée. Les CD, les PNN et les macrophages (surtout M1) sont sensibles aux messages libérés par les cellules endothéliales, et par les fibroblastes de l'articulation. Ils sécrètent à leur tour, des médiateurs (cytokines pro-inflammatoires, chimiokines…) permettant le recrutement d'autres cellules de l'immunité.

La production de nouveaux vaisseaux facilite l'arrivée de l'ensemble des leucocytes sur le site d'action et leur bon fonctionnement métabolique par une oxygénation conséquente.

Grâce aux CPA, les LTh1 et Th17, spécifiques des *néo*-antigènes, prolifèrent, libèrent de l'IL-1, IL-6, du TNF-alpha, de l'IL-17, de l'IL-23, dans le but d'amplifier le phénomène et de recruter d'autres cellules de l'immunité, entrainant une réaction en chaine. En parallèle, les LB, différenciés en plasmocytes, vont sécréter, par le biais de l'immunité humorale, des anticorps auto-réactifs comme les FR, les IgG anti-CCP, ou des anticorps anti-nucléaires (peu spécifiques), constituant des marqueurs biologiques recherchés dans les analyses et participant à l'amplification du phénomène inflammatoire.

Interviennent alors des mécanismes enzymatiques, non spécifiques, avec la libération de grandes quantités d'enzymes protéolytiques de type métalloprotéase comme les collagénases, qui vont participer à la dégradation du cartilage et la libération de protéines circulantes, pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-alpha…). Elles activent également des cellules annexes, non immunitaires, présentes dans le milieu environnant, comme les ostéoclastes qui prolifèrent et entament une résorption osseuse, les fibroblastes qui produisent un tissu fibreux visant à remplacer le cartilage détruit (fibrose articulaire), les synoviocytes qui détruisent la matrice articulaire, et les chondrocytes qui dégradent le cartilage.

Ces cellules détruisent progressivement les structures de l'articulation : le cartilage s'érode et s'amincit, l'os voit apparaitre des encoches et des « géodes », puis se déminéralise. Les tendons et ligaments peuvent aussi être attaqués et rompre.

L'ensemble de ces phénomènes, plus ou moins concomitants, motivés par une multitude de messages moléculaires, aboutit progressivement à des lésions irréversibles de l'articulation, des tendons, et de la fonction articulaire (Fig.22).

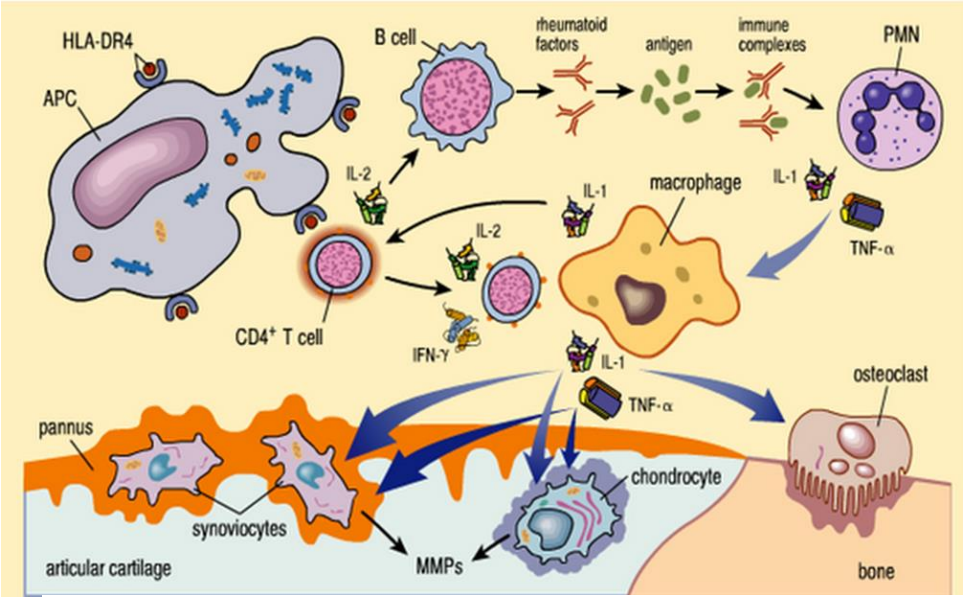


Figure 20 : La Physiopathologie de la PR (160).

V. Le diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde

a. Sémiologie : les Manifestations articulaires

La forme « typique » de la maladie touche de nombreuses articulations, d'où le terme de polyarthrites ; en particulier, celles distales : les doigts, les poignets, les chevilles, les pieds… Ces symptômes se révèlent généralement symétriques, bilatéraux, et fixes (161).

Cependant, s'ils ne sont pas symétriques, on ne peut pas pour autant rejeter le diagnostic d'une PR. Une étude considère que la pathologie est symétrique et « nue », sans signe extra-articulaire, dans 70% des cas (162).

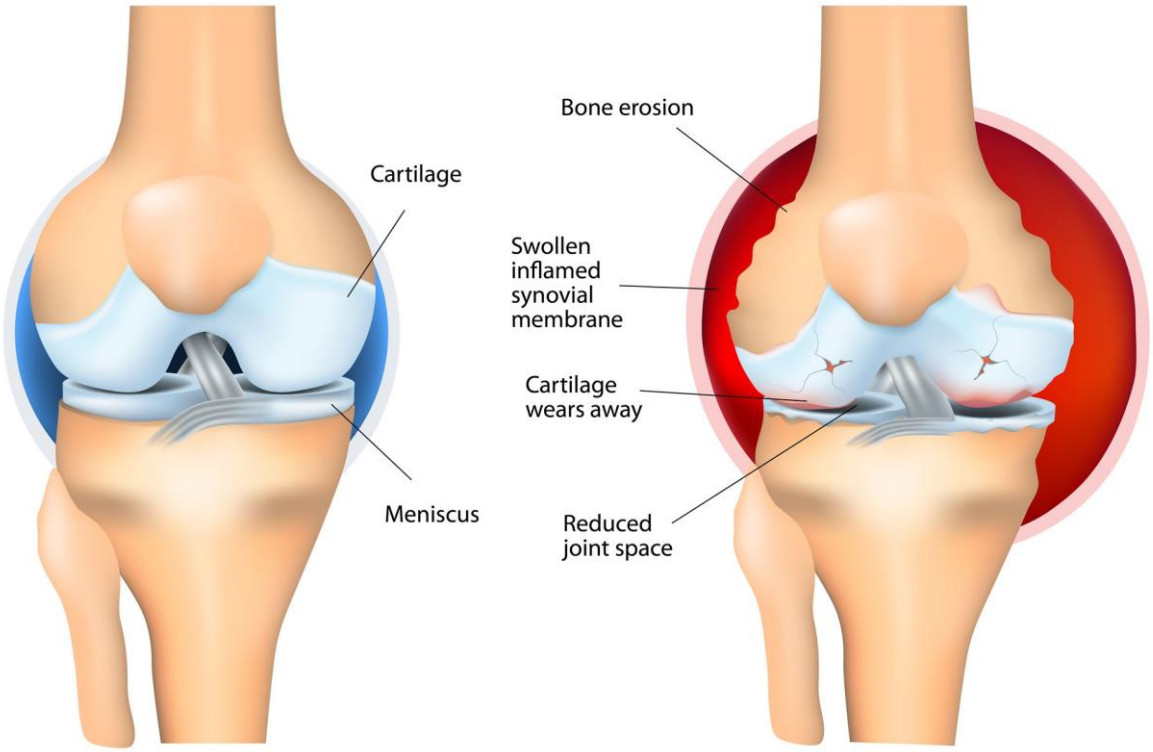


Figure 21 : Articulation d'un patient PR (érosion de l'os, gonflement et inflammation de la membrane synoviale, destruction du cartilage, réduction de l'espace articulaire) (163).

Cliniquement, on constate une atteinte fréquente des articulations métacarpo-phalangiennes et/ou interphalangiennes proximales. A l'inverse, les articulations interphalangiennes distales sont respectées. A la palpation, le signe clinique déterminant est la « Synovite », caractérisée par un gonflement articulaire rénitent, parfois tendu (162).

Ces douleurs s'associent, généralement, à une inflammation des tendons ou « ténosynovites », pouvant évoluer par la suite sur un syndrome canalaire comme le syndrome du canal carpien. L'inflammation de l'articulation engendre plusieurs symptômes caractéristiques : rougeur, chaleur, gonflement et douleur (Fig.23). Elle atteint son paroxysme la nuit, provoquant des « réveils nocturnes » (163).

Au réveil, une raideur des articulations se manifeste, nécessitant un « dérouillage matinal » pouvant durer plusieurs heures avant de retrouver l'intégrité fonctionnelle articulaire (161).

Figure 22 : Déformations articulaires chez des patients PR (164).

Les patients signalent une évolution progressive, sur plusieurs jours voire plusieurs semaines, vers une destruction, une déformation et un gonflement de l'articulation, qui majorent le risque invalidant et limitent la pratique d'une activité physique (Fig.24-25). Ces « poussées » de la PR alternent avec des périodes de répit (164).

En outre, ils présentent souvent d'autres symptômes : de la fatigue, des états pseudo-grippaux, une limite de l'amplitude articulaire, une sensation de faiblesse physique, ou encore une tuméfaction périarticulaire (165).

b. Sémiologie : les Manifestations extra-articulaires

Elles apparaissent généralement au début de la maladie, en commençant par :

- Une fatigue inexplicable, plutôt soudaine : l'asthénie,
- Une altération de l'état général associée à un amaigrissement,
- Un manque de sommeil,
- Un fébricule, plus rare (161), (162).

A proximité des articulations, on retrouve des « nodules rhumatoïdes », ou « nodules sous-cutanés » correspondant à des tuméfactions présentes sous la peau, fréquentes (environ 20% des cas), fermes, mobiles, et indolores. Dans les zones sujettes aux traumatismes, ils peuvent s'ulcérer voire s'infecter. Généralement, ils sont présents sous la peau des avant-bras, des coudes, parfois sur les doigts où ils sont souvent petits et multiples, ou encore sur les genoux (Fig.26-27). Leur volume varie au cours de la maladie, ils peuvent grossir, rétrécir et parfois même régresser spontanément. Ils sont très caractéristiques de la PR (166), (167).

.

Figure 23 : Nodules rhumatoïdes distaux (168), (166).

La présence d'« adénopathies », gonflement des ganglions lymphatiques, se manifeste dans environ 30% des cas. On les retrouve généralement au niveau des aisselles ou de l'aine (Fig.28-29) (17).

Figure 24 : Adénopathies à l'aisselle et l'aine (169).

Dans moins de 1% des cas, on observe une « splénomégalie », qui est une augmentation du volume de la rate (17).

Au niveau respiratoire, il existe certaines manifestations pulmonaires :

- La « pleurésie », cette inflammation de la plèvre (tissu entourant les poumons) provoque une augmentation du liquide pleural. Sur les images radiographiques, on observe un épanchement pleural unilatéral. Il provoque une compression des poumons ayant pour conséquence certains signes respiratoires comme la dyspnée (170),
- Une fibrose pulmonaire interstitielle (FPI), symptôme pulmonaire le plus fréquent, présent dans 5 à 20% des cas de PR. Il s'agit d'une lésion pulmonaire provoquée par la présence d'un excès de tissu conjonctif fibreux, visible à la radiographie, sous forme de nodules opaques (Fig.30). Elle entraine dyspnée, toux, et un essoufflement progressif, peu caractéristiques et souvent à l'origine d'un diagnostic tardif (171).

A noter que des nodules rhumatoïdes peuvent parfois être présents dans le parenchyme pulmonaire (172).

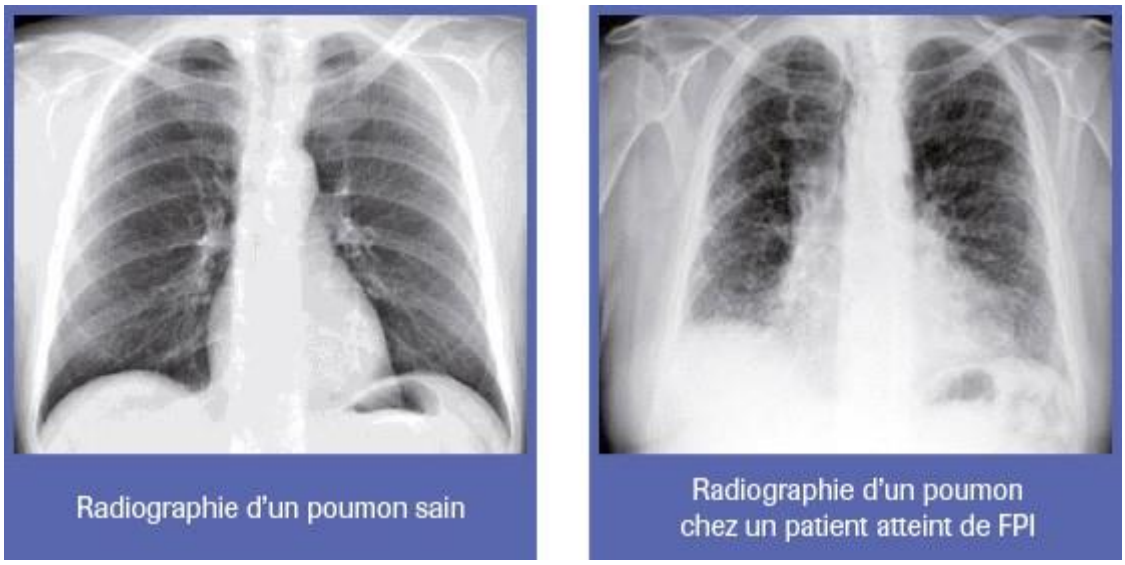


Figure 25 : Radiographies d'une Fibrose pulmonaire interstitielle : les nodules opaques troublent l'image (171).

On recense également de nombreuses manifestations cardiovasculaires (péricardites, myocardites, troubles de la conduction, thromboses, athérosclérose…). Ces patients souffrent d'une morbi/mortalité cardiovasculaire significativement accrue par rapport au reste de la population puisqu'il s'agit de la première cause de mortalité. Par exemple, ils sont 2 à 3 fois plus à risque d'Infarctus du myocarde (IDM), même en l'absence de facteurs de risque coronariens traditionnels (173), (174).

D'après certaines études, leurs probabilités de contracter une angine de poitrine, une thrombophlébite, ou un accident vasculaire cérébral (AVC) augmentent fortement, proportionnellement à l'activité de la maladie (167), (175).

Des complications infectieuses peuvent également se manifester. Les germes pathogènes seraient donc présents à l'apparition et à la conclusion de la maladie et auraient un impact important sur la morbi/mortalité de la PR (167).

Des études relatent l'apparition d'une ostéoporose précoce. En effet, la Densité Minérale Osseuse (DMO) diminue chez les patients présentant une inflammation chronique. Les traitements par corticoïdes ne semblent pas être les responsables de cette complication, cependant, ils y contribuent (167).

Par ailleurs, la PR peut être associée à un syndrome de Goujerot, aussi appelé « Syndrome sec ». Il se manifeste par une sécheresse oculaire et buccale. Cette complication touche 10 à 30% des patients et peut être confirmée par une biopsie des glandes salivaires (167).

Il existe d'autres manifestations poly-organiques, plus rares, en lien avec le mécanisme auto-immun systémique, comme les vascularites, des polynévrites, des troubles digestifs, un syndrome de Raynaud, une anémie, une amylose (dépôt de protéines dans les reins), des troubles cutanés (érythème vermillon, phénomène de Raynaud) … Elles seront cependant plus à même d'intéresser les spécialistes.

c. L'Imagerie médicale dans la PR

Le bilan radiologique consiste à réaliser des images de toute articulation douloureuse. Au début de la maladie, les radiographies sont normales, mais lorsque les anomalies osseuses surviennent ces examens acquièrent un triple intérêt :

- La confirmation du diagnostic,
- L'élimination d'autres hypothèses,
- Le suivi de l'évolution de la pathologie par comparaison avec les examens précédents (162).

En moyenne, les signes caractéristiques de la PR apparaissent entre 6 mois et 1 an. L'évolution de la maladie est d'abord linéaire, puis elle progresse rapidement au cours des 2-3 premières années. Cette exploration doit donc d'abord être réalisée pour affiner le diagnostic, puis régulièrement pour le suivi évolutif (176).

D'après certains recueils de Rhumatologie, voici les signes qu'il faut savoir identifier (Fig.31) :

- Des érosions périarticulaires au niveau de la synoviale,
- Des géodes intra-osseuses,
- Un pincement articulaire traduisant la destruction articulaire,
- Une ostéoporose épiphysaire qui se caractérise par une augmentation de la transparence radiologique (162).

D'autres examens d'imagerie peuvent aussi être effectués :

- L'IRM, recherche une atteinte de la membrane synoviale dans les articulations douloureuses,
- L'échographie, met en évidence des lésions du cartilage (162).

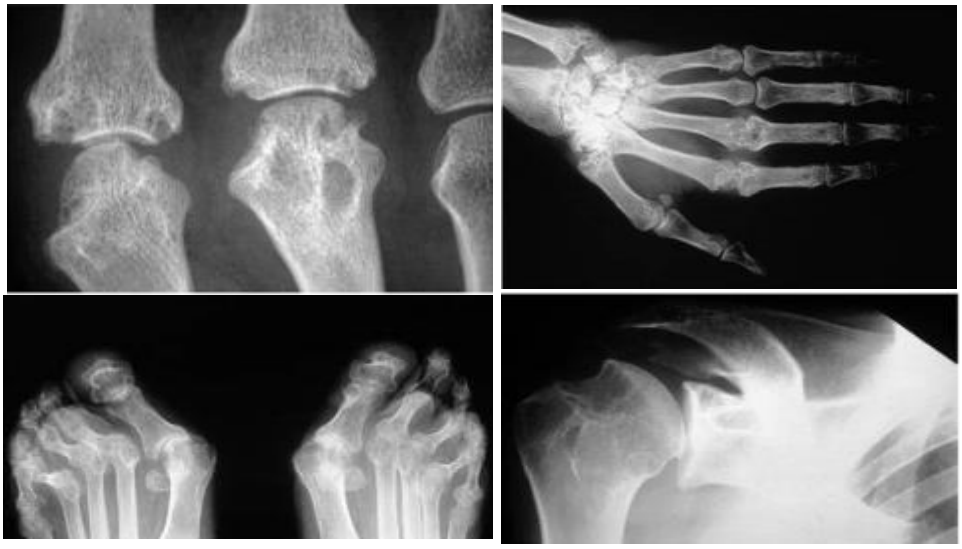


Figure 26 : Géodes/Erosions rhumatoïdes des doigts - Atteinte des carpes et des doigts - Atteinte des pieds - Atteinte de l'épaule avec une importante encoche synoviale. L'augmentation de la transparence traduit l'ostéoporose (162).

d. Les Scores diagnostiques : Identification et Suivi de la PR

Afin de pouvoir poser un diagnostic sur la maladie, les rhumatologues utilisent des scores. Grâce à eux, et aux analyses sémiologiques et biologiques, ils sont capables d'apprécier le degré d'intensité de la PR :

- Les critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR. Ici, un score supérieur à 6 permet de classer le patient comme atteint par la PR. Ces critères sont abondamment utilisés en pratique grâce à leur facilité d'interprétation (Fig.32) (165).

Type d'atteinte articulaire	points
• 1 articulation moyenne ou grande	0
• 2-10 articulations moyennes ou grandes	1
• 1-3 petites articulations	2
• 2-10 petites articulations	3
• > 10 petites articulations	5
Sérologie: autoanticorps (FR et ACPA)*	
• Ni FR, ni d'ACPA	0
• Au moins un test faiblement positif (1 à 3 x la norme)	2
• Au moins un test fortement positif (>3 x la norme)	3
Durée d'évolution des synovites	
• < 6 semaines	0
• > 6 semaines	1
Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP)	
• VS et CRP normales	0
• CRP et/ou VS élevée	1

Figure 27 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR (165).

- Le DAS 28 (*Disease Activity Score 28s*), d'origine hollandaise, est également un score utilisé par les spécialistes. Moins connu, mais plus complet, il calcule l'activité de la PR à un instant donné, quantifie la réponse thérapeutique et introduit une notion de rémission.

Voici les critères pris en compte pour la réalisation du score DAS28 (Fig.33) :

- Le nombre d'articulations douloureuses, de 0 à 28,
- Le nombre d'articulations gonflées, sans prendre en compte celles des pieds et des chevilles,
- L'évaluation globale de l'activité de la PR par le patient. Cette échelle visuelle analogique de 0 à 100mm, s'inscrit dans le même cadre que celle de la douleur (0 = aucune manifestation de la douleur ; 100 = gravité maximale de la maladie, estimée par le patient),
- Le dosage de la vitesse de sédimentation (VS), ou du CRP, témoins de l'inflammation.

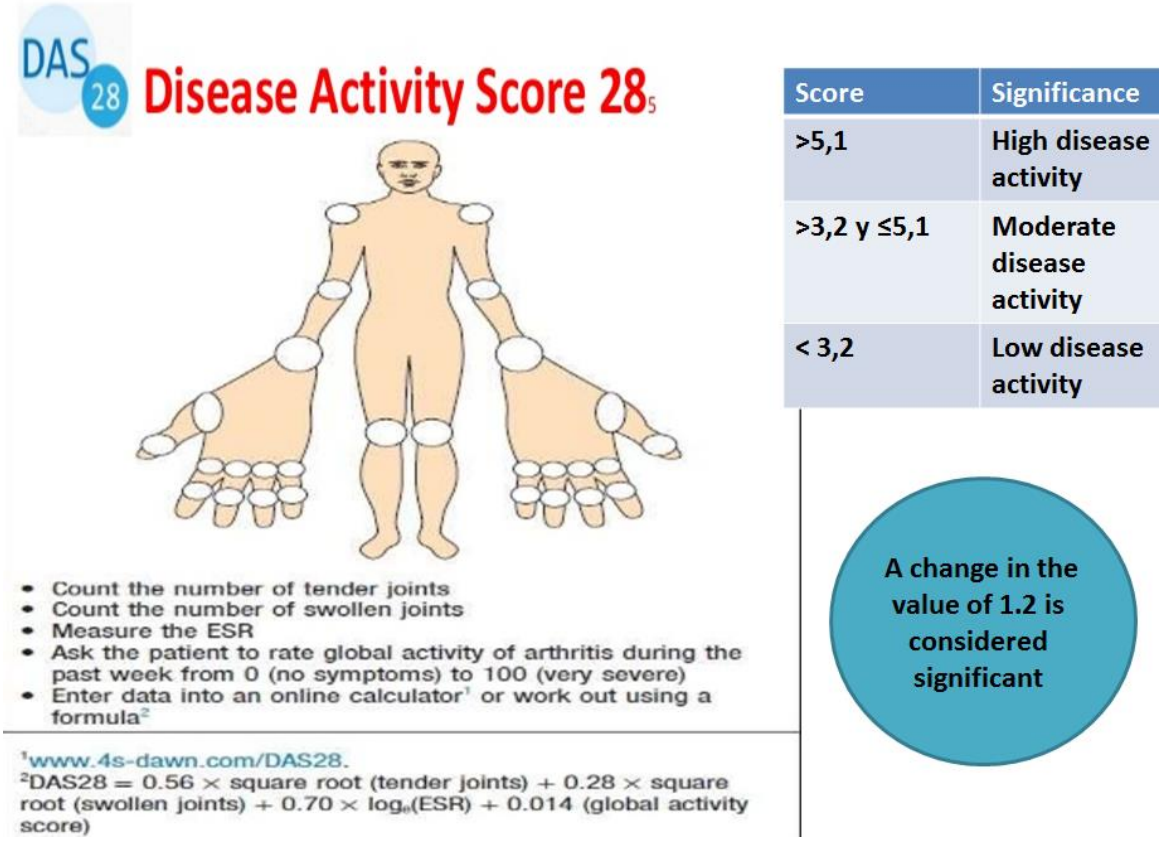


Figure 28 : Critères utilisés pour la réalisation du DAS28 (177).

- Le HAQ est un questionnaire rempli par le patient pour évaluer le handicap fonctionnel. Il est destiné à reconnaitre les répercussions de la maladie sur les activités de la vie quotidienne du patient (se lever, s'habiller, manger, marcher…) au cours des 8 derniers jours (178).

Par l'intermédiaire de ces 3 outils, les rhumatologues réalisent une analyse complète de l'état pathologique de l'individu. Ils s'intéressent aux manifestations cliniques en tenant compte de l'appréciation du patient, souvent plus apte à décrire l'intensité des symptômes dont il souffre.

e. La Biologie : les Marqueurs de la PR

La biologie est nécessaire pour affiner le diagnostic. Les analyses suivantes sont réalisées en routine :

- Numération de formule sanguine (NFS), pour identifier les perturbations hématologiques,
- Ionogramme, pour identifier les variations biochimiques,
- VS, et/ou CRP, témoins de l'inflammation,
- Bilan hépatocellulaire (ASAT, ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines), pour le diagnostic différentiel,
- Créatininémie, afin d'identifier une atteinte rénale,
- Bandelette urinaire, à la recherche d'une protéinurie ou d'une hématurie (162).

La PR se manifeste par un syndrome inflammatoire, des perturbations cytologiques, et une composante dysimmunitaire. Biologiquement, l'inflammation se caractérise par plusieurs paramètres :

- Une augmentation de la VS,
- Une augmentation de la CRP,
- Une augmentation des autres protéines de l'inflammation (IL-1, IL-6…).

Ces variations peuvent être mises en évidence par une technique d'électrophorèse des protéines (178).

Il est également possible de rencontrer une Hypergammaglobulinémie de nature polyclonale, corrélée à l'augmentation du taux d'auto-anticorps :

- Les Anti-nucléaires (Ac anti-AAN) signent un terrain auto-immun, mais ne sont pas spécifiques de la PR. Ils sont détectés dans 30 à 45% des cas, mais sont aussi présents physiologiquement, dans une grande partie de la population. Ils sont mis en évidence par une technique d'immunofluorescence indirecte (176),
- Les Anti-CCP (ou ACPA), développés après Citrullination de protéines, sont très sensibles et utiles dans le diagnostic de la maladie. Leur recherche se fera par technique ELISA, et/ou par néphélémétrie. Lorsque leur dosage est positif, ils permettent le diagnostic avec une spécificité supérieure à 95%. Leur présence est prédictive d'une maladie persistante et érosive (162),
- Les FR, IgM anti-IgG de nature IgM, sont présents dans 70 à 80% des PR. Ils sont parfois présents dès le début de la pathologie, mais ils apparaissent le plus souvent au cours de la première année d'évolution. Ils peuvent être mis en évidence par plusieurs techniques : celle de Waaler-Rose (historique), par technique ELISA, par néphélémétrie, ou encore par un test d'agglutination sur billes de latex. Ils peuvent disparaître spontanément, ou par l'intermédiaire des thérapeutiques. Considérés comme peu sensibles, peu spécifiques et tardifs, ils ne sont pas nécessaires au diagnostic mais sont toutefois réalisés systématiquement.

La présence des FR n'est pas synonyme de PR : ils se manifestent également chez des sujets « sains », dans d'autres pathologies auto-immunes (syndrome de Goujerot, Lupus Erythémateux Systémique) ou de nombreuses maladies infectieuses (tuberculose, bronchites chroniques…). Par ailleurs, ils n'ont 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 FR. A l'inverse, ils restent impliqués dans certaines complications extra-articulaires, comme la vascularite, où ils se déposent dans la paroi des vaisseaux et forment des complexes immuns, activant le complément et induisant l'inflammation vasculaire (162).

Des perturbations cytologiques sont aussi associées au syndrome inflammatoire :

- Une augmentation des plaquettes, via la sécrétion de l'IL-6 qui stimule leur production,
- Les leucocytes sont habituellement normaux, même si l'on peut noter une hyperleucocytose temporaire et transitoire lors des poussées évolutives,
- Une anémie inflammatoire fréquente (diminution du taux d'hémoglobine).

Plusieurs études démontrent que l'inflammation génère une diminution du fer sérique, une augmentation de la ferritinémie, ainsi qu'une baisse de la transferrine et de son coefficient de saturation, modifiant les constantes de l'hémoglobine et la production de globules rouges (162).

En pratique, les examens biologiques recherchent les anti-CCP et les FR en priorité. Une analyse génétique peut éventuellement être réalisée dans les formes sévères de la maladie montrant, dans la plupart des cas, la présence des allèles de susceptibilité HLA-DR1. Elle reste facultative pour le diagnostic (162).

Le médecin peut, parfois, réaliser une ponction articulaire, pour vérifier l'origine non infectieuse de l'atteinte. En théorie, tout épanchement intra-articulaire accessible doit être ponctionné pour une analyse bactériologique, cytologique et la recherche de microcristaux. Physiologiquement, le liquide articulaire est jaune clair, limpide, stérile et peu visqueux. En cas de PR, il sera riche en leucocytes, majoritairement des PNN, même si la prédominance est parfois, lymphocytaire. La ponction permet de soulager la douleur et d'orienter le diagnostic (162).

Par conséquent, c'est l'association des analyses sémiologiques, radiologiques et biologiques, qui permet d'établir le diagnostic de la PR. Bien sûr, la clinique peut parfois suffire, mais les examens complémentaires permettent de confirmer ou d'infirmer l'interprétation de la symptomatologie. En raison de la pluralité et de la non-spécificité des symptômes, ils sont fréquemment réalisés en routine.

f. Prise en charge thérapeutique de la PR

Le Vidal décrit avec précision les modalités de prise en charge de la PR. Cet arbre décisionnel détermine la démarche à suivre selon l'évolution de la pathologie. Il présente les différentes lignes thérapeutiques disponibles et facilite l'orientation médicamenteuse du clinicien. Sa présence au sein de ce travail apparait donc comme indispensable (179).

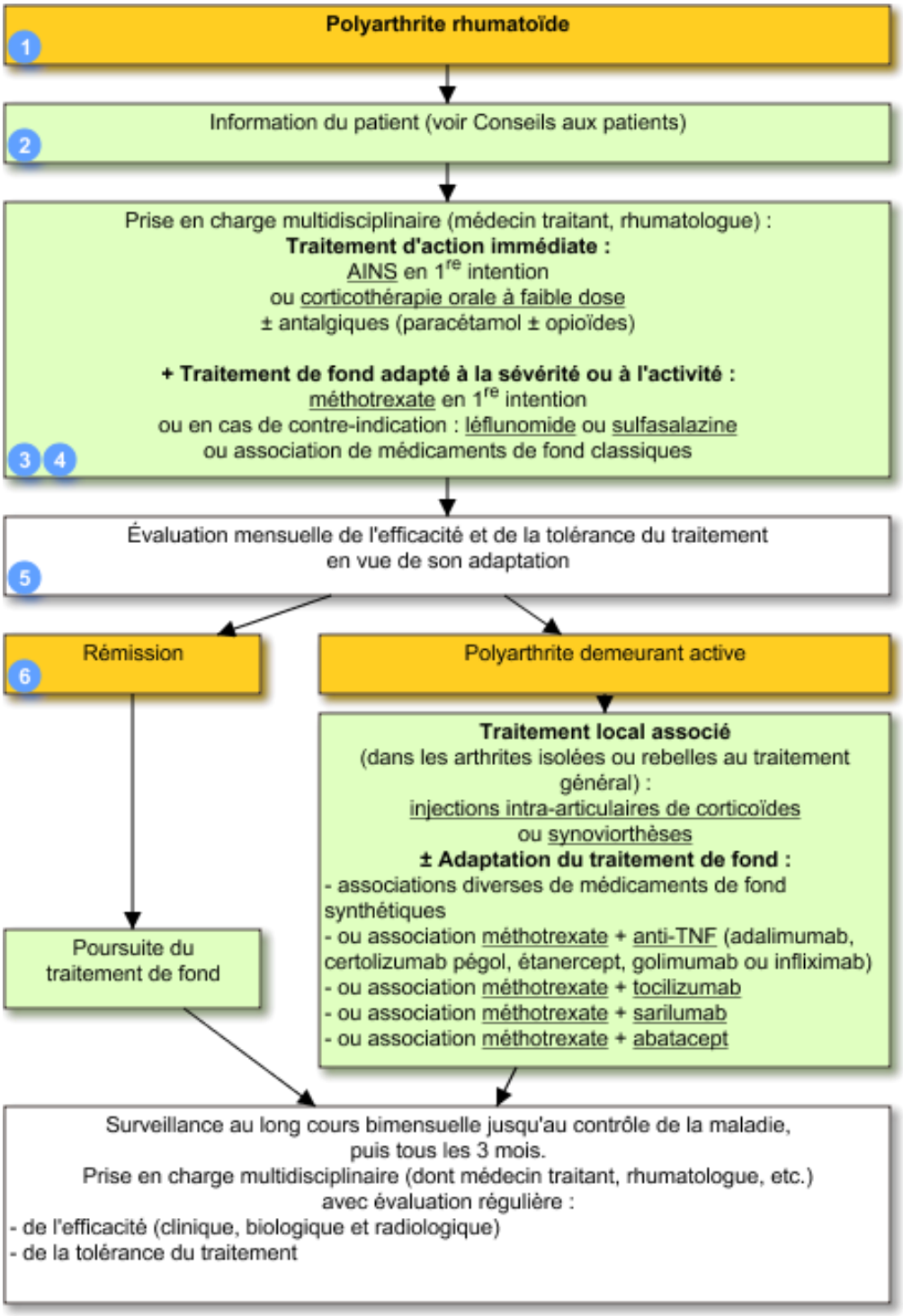


Figure 29 : Prise en charge thérapeutique de la PR selon le VIDAL, absence de propos concernant l'activité physique (179).

VI. Les conséquences du mode de vie sur la Polyarthrite Rhumatoïde

a. Mortalité/Morbidité de la PR

Les causes de décès de patients atteints de PR sont recensées. Il s'agit d'une maladie qui tue précocement. En effet, l'espérance de vie diminue de 5 à 10 ans par rapport à la population générale en raison :

- De troubles cardiovasculaires (AVC, cardiopathies ischémiques en lien avec l'athérosclérose),
- De troubles infectieux,
- Ou de troubles rénaux, notamment liés au phénomène d'amylose, caractérisée par le dépôt massif de protéines insolubles au niveau des tissus qui colmatent le filtre (180), (181), (182), (183).

L'inflammation joue un rôle prépondérant dans l'installation de ces comorbidités. En effet, elle est dans un premier temps associée à l'exagération de la réponse auto-immune, mais aussi à d'autres phénomènes comme la sédentarité, le surpoids et l'obésité, les dyslipidémies, les troubles glucidiques… caractéristiques du « Syndrome métabolique » (184).

Le mode de vie actuel fait exploser l'incidence de ces facteurs de risque : 1 français sur 10 est diabétique (500 à 800 000 s'ignorent), et environ 9 millions sont obèses avec un IMC supérieur à 30.
A l'échelle mondiale, on parle même de « Pandémies non-contagieuses ». Insidieuses, sournoises, elles aggravent le risque de mortalité cardiovasculaire de la PR (185).

De nombreuses études décrivent d'ailleurs les maladies chroniques comme le « Cataclysme » de l'ère moderne. La sédentarité, quatrième facteur de risque de décès dans le monde, fait partie des principaux responsables. En effet, le corps s'habitue rapidement à un manque d'activité, préjudiciable au bon fonctionnement des organes, et entrainant une diminution substantielle de l'espérance de vie (186), (187).

b. Histoire de la Sédentarité

Certaines archives d'Inde Antique (-1500-600 avant JC), présentent la sédentarité comme la cause d'un bouleversement des humeurs de l'organisme. Elle est capable de les déplacer, de modifier leur composition, leur volume, et de perturber leur équilibre. Rester trop longtemps statique, nuit à la santé, entrainant éventuellement Maladies puis Mort (188).

Susruta, « médecin » indien de l'époque (-600 avant JC), incluait déjà l'exercice dans ses ordonnances afin de prévenir et de traiter les maladies. Pour être efficace, il devait être :

- Quotidien,
- D'intensité modérée,
- Raisonnable,
- Jamais excessif,
- Sans dépasser la limite de l'épuisement (188).

Hippocrate étudia également le phénomène. Pour lui, la santé est une homéostasie, un équilibre, ou encore une « proportion convenable ». Ainsi, chaque cas, chaque tempérament, chaque saison appellent des exercices différents. Après une analyse personnalisée, le médecin choisira de prescrire en fonction, le saut, la lutte, le bain sous toutes ses formes, ou encore la promenade, exercice souverain de la médecine hippocratique.
Ces activités coûtent peine et efforts, et s'inscrivent dans la science grecque dissociant l'âme du corps. *Hippocrate* les répartit en deux groupes : celles « naturelles » médiées par les sens, et celles « forcées » médiées par le corps. Il déclare :

- « Si nous pouvions donner à chaque individu la bonne quantité de nourriture et d'exercice, ni trop ni trop peu, nous aurions trouvé le moyen le plus sûr de se rétablir » ;
- « S'il y a une carence en nourriture et en exercice, le corps tombera malade » ;
- « La marche est le meilleur remède de l'Homme »,

Le savant grec avait déjà saisi l'importance d'un exercice quotidien et d'une alimentation adaptée (189).

D'autres faits historiques, plus contemporains, mettent en évidence les méfaits de la sédentarité sur la santé : l'épidémiologiste *Morris* compare, en 1953, les chauffeurs de bus londoniens, sédentaires dans leur profession, à ceux physiquement actifs, montant et descendant en permanence des bus à impériale.
Les actifs avaient un taux de maladie coronarienne 30% inférieur aux inactifs. De plus, parmi ceux présentant des maladies coronariennes, ils développaient des formes moins graves. Leur taux de décès était également plus faible et moins précoce (190).

Après la crise cardiaque du président *Eisenhower* en 1955, son cardiologue, *Paul Dudley White*, lui prescrit de l'activité physique, bien avant la fin de son alitement de 6 mois, recommandé à l'époque par la prise en charge. Cette annonce va pourtant à l'encontre d'un protocole cardiologique, bien établi, quasi-rigide. La contestation fait rage, pourtant *Eisenhower* s'exécute. Il sera « sur pieds », bien plus rapidement que l'ensemble des patients ayant contracté la même affection.
Progressivement la communauté médicale se met à suivre la prescription de *White*, en substituant le repos au lit par de l'activité physique dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus.
La durée d'hospitalisation est progressivement passée de 6 mois à 2 semaines entre 1950 et 2005.
En 2011, une méta-analyse conclut que l'entrainement physique a les plus grands bénéfices sur le remodelage ventriculaire gauche des patients post-IDM (Infarctus du Myocarde) stables, lorsque l'entrainement débute dans la semaine après l'intervention, confirmant ainsi les prédictions de *White* (191), (192).

La Conquête de l'espace, dans un contexte de Guerre Froide, avec les recherches assidues de la *NASA,* a également démontré que l'absence de gravité dans l'espace réduisait considérablement la condition physique. En limitant la résistance terrestre, permanente, qui s'exerce sur les muscles, elle fait l'analogie avec des niveaux élevés de sédentarité. Cette « agravité » provoque une baisse de la fréquence et de l'intensité de leurs contractions.
Cet ensemble de données permet aux scientifiques *Vernikos et Schneider* d'affirmer que les vols spatiaux entrainent un vieillissement accéléré de l'ensemble des systèmes organiques associant des pertes fonctionnelles significatives (au niveau des os, des muscles, cardiovasculaire…).
Par exemple, l'atrophie osseuse se produit 10 fois plus rapidement dans l'espace qu'avec le vieillissement.
Aujourd'hui l'astronaute français *Thomas Pesquet* décrit un programme d'entrainement quotidien exécuté par les astronautes en mission, afin de limiter ce « vieillissement » de l'organisme (193), (194).

c. Impact de la Sédentarité

De nombreux scientifiques se sont intéressés à l'évolution du nombre de pas au travers des générations. Nos ancêtres du Paléolithique réalisaient approximativement entre 10 000 et 21 000 pas par jour pour marcher entre 6 et 16km, contrairement aux adultes d'aujourd'hui qui n'en font plus que 5 000 (Tab.3).
Certaines études dénoncent également une diminution du nombre de pas de 50 à 70% depuis l'introduction des machines motorisées (187).

Population	Year	Steps per day	
Paleolithic	(~20,000 BC)	~13,200–21,120 (men)	~10,560 (women)
Amish	(2002)	18,425 (men)	14,196 (women)
Mean of 26 studies	(1966–2007)		7,473 (mainly women)
Colorado	(2002)	6,733 (men)	6,384 (women)
US adults	(2010)	5,340 (men)	4,912 (women)

Tableau III : Evolution du nombre de pas réalisés chaque jour, en fonction de l'époque (187).

A l'apparition du genre *Homo*, il y a environ 2.4 millions d'années, nos ancêtres vivaient comme des « chasseurs-cueilleurs ».
De nombreuses enquêtes d'anthropologie se sont amusées à décortiquer leurs mœurs pour faire apparaître les leviers justifiant ce mode de vie. La chasse, la cueillette l'approvisionnement en eau, la fuite devant les prédateurs, l'entretien des abris et des vêtements, étaient impératifs pour la survie.
Ces exercices en extérieur, variés, associant endurance et musculation, à une intensité élevée ou plus faible, s'effectuaient entre petits groupes d'individus, améliorant ainsi humeur et cohésion.
Les dépenses énergétiques moyennes se situaient entre 800 et 1600kcal/jour soit 3 à 5 fois plus qu'un adulte américain aujourd'hui (195), (196), (197).

Les femmes étaient également en excellente forme physique. Les études révèlent qu'elles sortaient généralement en groupe, en quête de nourriture tous les 2-3 jours. Elles passaient des heures à marcher pour aller et revenir des points de nourriture, d'eau, et de bois. De plus, elles portaient souvent leurs enfants sur de longues distances. Les anthropologues estiment qu'elles les soulevaient jusqu'à l'âge de 4 ans, et parcouraient donc environ 4800 km (198).

Cependant, l'ensemble des améliorations technologiques, telles que la révolution agricole, puis industrielle, et enfin numérique, a provoqué une réduction significative de la quantité quotidienne d'exercice (199), (200).

Des études se sont penchées sur des petits groupes religieux réfractaires au changement technologique : les enfants des communautés *Amish et Mennonite Old Order* d'Amérique du Nord.
Leur mode de vie, « conservateur » pour certains, « archaïque » pour d'autres, consiste à se rendre à pied à l'école ou chez leurs amis, à effectuer les tâches ménagères manuellement, à s'occuper des animaux de ferme sans outils agricoles technologiques, et à jouer activement, sans consoles de jeux vidéo. Il s'apparente, sous certains aspects, à la manière de vivre de nos ancêtres du Pléistocène.
Par conséquent, leur niveau d'activité physique est plus élevé que la plupart des autres enfants : ils ont tendance à être plus minces et en meilleure santé (201).

De plus, lors d'une expérience en Australie, l'équipe du chercheur *Dunstan* a constaté une augmentation de 11 à 18% du risque de mortalité pour chaque heure supplémentaire passée assis devant la télévision.
De même, une durée de visionnage supérieure à 4 heures/jour augmenterait de 86% le risque de décès par maladies cardiovasculaires, indépendamment d'autres paramètres comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, le cholestérol, l'alimentation, le tour de taille…(202).

d. Gain calorique, Surpoids et PR

En Chine, l'épidémiologiste *James* démontre que le transfert progressif du travail, des champs vers la ville, provoque une baisse d'environ 315 kcal/jour dépensées chez l'homme et 375 kcal/jour chez la femme.
De plus, l'usage d'un transport motorisé réduit la dépense journalière d'environ 200kcal/jour (203).

Levine présente un modèle de calcul selon lequel environ 64 500 calories, soit l'équivalent de 7.2kg de graisses/an, ne seraient pas dépensées, lorsque les options « Marche » et « Position debout » ne sont pas sélectionnées. Chaque calorie accumulée dans l'organisme représente un excédent de masse : il faut bien comprendre qu'1kg, c'est environ 9000 kcal. Or, le sédentaire dépense en moyenne, 11 fois moins d'énergie, qu'il stocke essentiellement sous forme de graisse.

Une étude s'intéresse à l'évolution de la dépense énergétique en fonction des époques : le « chasseur-cueilleur » dépensait jusqu'à 1 778 kcal/jour, contre 231 pour un travailleur de bureau. Cependant, lorsque l'Homme moderne se met à courir (12km/h), il se rapproche du nombre de calories dépensées par nos ancêtres avec 1 194 calories : c'est donc un mécanisme réversible (200).

Les tableaux 4 et 5 explicitent les valeurs précédentes et décrivent l'influence de l'usage de certains appareils du quotidien (204).

Activité active	Calories utilisées	Activité sédentaire	Calories utilisées
Montez un escalier	4	Prenez l'escalator sur un vol	0,1
Garez-vous et entrez dans un restaurant de restauration rapide	23	Asseyez-vous en voiture pendant 10 minutes dans une voie de passage au restaurant	5
Promenez votre chien pendant 30 min	125	Laisse le chien sortir par la porte arrière	2
Stand pendant 30 minutes d'appels téléphoniques	20	Allongez-vous pendant 30 minutes d'appels téléphoniques	4
Entrez dans la station-service pour payer	5	Payer à la pompe	0,6
Marcher 1 min vers un collègue et se lever pour lui parler pendant 4 min	6	Envoyer un e-mail à un collègue	2
Longueur de marche de deux terrains de football stationnant loin du magasin	dix	Conduisez jusqu'à l'ouverture d'une place de parking près de l'entrée du magasin	3
Total pour actif	193	Total pour sédentaire	16,7

Tableau IV : Estimation du coût calorique de la suppression de la marche et de la station debout de la vie quotidienne (204).

Activité active	Calories utilisées	Activité sédentaire	Calories utilisées
Lavage des vêtements à la main	45	Lavage en machine	27
Lave-vaisselle à la main	80	Lave-vaisselle en machine	54
Au travail à pied	83	Se rendre au travail	25
Monter les escaliers	11	Ascenseur	3
Total pour actif	219	Total pour sédentaire	109

Tableau V : Estimation du coût calorique de la mécanisation de la vie quotidienne (204).

Selon certaines analyses effectuées sur des individus en surpoids, le tissu adipeux « blanc », par opposition au tissu « brun », responsable de la thermogénèse, serait responsable d'une inflammation insidieuse de l'organisme. Ses adipocytes qui servent de réserves énergétiques, exercent aussi une fonction endocrinienne *via* la sécrétion d'adipokines. Parmi elles :

- La Leptine, agit sur le contrôle de l'appétit, augmente la production d'IL-6 et de TNF-alpha par les monocytes et stimule le recrutement des leucocytes. Elle oriente le phénotype des LT auxiliaires vers celui des LTh1,
- La Résistine, provoque une insulino-résistance (IR), et une inflammation (stimule les macrophages qui libèrent du TNF-alpha, et de l'IL-6),
- Le RBP4, est également impliqué dans l'IR,
- La Lipocaline 2, favorise l'IR et l'inflammation (stimule la sécrétion de TNF-alpha par les adipocytes),
- Le TNF-alpha, l'IL-6, l'IL-18, pro-inflammatoires,
- CCL2 et NAMPT, favorisent le chimiotactisme leucocytaire (205).

Mais, le régime alimentaire hautement transformé, riche en calories, pauvre en nutriments, fréquent dans la culture Nord-américaine, augmente aussi la surcharge pondérale en conduisant à des pics post-prandiaux, hyperlipidiques et hyperglycémiques.
Ce « dysmétabolisme post-prandial » stimule la libération des adipokines et favorise l'émergence du stress oxydant médié par les EROS (206), (207).

Pour lutter contre la *« junk food »*, des études présentent les bienfaits de certains régimes alimentaires tels que les ceux traditionnels méditerranéens, ou d'Okinawa, réduisant significativement l'inflammation, le stress oxydatif et le risque cardiovasculaire. Ils se basent sur la consommation :

- De poissons gras,
- De viandes blanches, occasionnellement,
- De racines,
- De fruits et légumes,
- De céréales complètes et de fruits secs,
- D'huiles végétales insaturées,
- D'eau et de thé, et de l'alcool avec modération (208), (209), (210).

Les troubles de l'IMC sont aussi mécaniquement impliqués dans le développement des arthrites. En effet, la relation entre IMC et arthrose est linéaire et croissante signifiant qu'une augmentation de la masse corporelle est physiquement plus difficile à supporter pour les articulations.

Une étude déclare que l'invalidité occasionnée est considérablement soulagée si la perte de poids se situe autour de 6% (211), (212).

Concernant la thérapeutique, les patients en surpoids ou obèses répondent moins bien aux anti-TNF-α utilisés pour lutter contre la PR. L'effet d'une masse corporelle plus élevée sur la clairance du médicament peut, en partie, expliquer ce phénomène, mais d'autres mécanismes biologiques ne sont pas exclus. A l'inverse, la réponse aux agents biologiques ciblant l'IL-6 ou le CD20, ne semble pas être affectée par un IMC plus élevé.
Par conséquent, des patients PR en surpoids, pourraient développer quelques résistances aux traitements et supprimer des lignes thérapeutiques majeures de leur prise en charge (213), (214).

e. Hyperglycémie et PR :

Ce mode de vie peut être responsable d'une hyperglycémie chronique, entrainant généralement un Diabète de Type 2 (DT2) associé à des complications médicales, notamment cardiovasculaires (215).

Une étude utilisant des « dérivés salicylés » pour améliorer le contrôle glycémique de patients diabétiques, remarque une diminution subséquente de l'inflammation systémique. Un excès de sucre responsable d'une inflammation ? Cette analogie n'est pas évidente. Pourtant cette observation suggère un lien de causalité (216), (217), (218).

De plus, des dosages biologiques réalisés sur des prélèvements sanguins de patients atteints d'un DT2 confirment des teneurs élevées en TNF-α, CRP, IL-6. Or, de nombreux documents affirment que la présence de ces molécules altère le fonctionnement des cellules, trouble leurs mitochondries, engendre du stress oxydatif et une IR subséquente (219), (220).

En effet, l'hyperglycémie favorise la production des marqueurs de l'inflammation chronique : elle provoque d'abord une surproduction de « Superoxyde mitochondrial », notamment dans les cellules endothéliales des petits et des gros vaisseaux qui entraine l'activation de cinq voies majeures dans la pathogénèse des complications :

- La voie des polyols, dont l'accumulation sanguine est responsable des microangiopathies diabétiques et participe à la neuropathie diabétique,
- La production de produits finaux de glycation avancée (AGE),
- L'expression accrue des récepteurs AGE (RAGE), (l'interaction AGE/RAGE augmente la perméabilité vasculaire, la production d'EROS, de cytokines par les macrophages…)
- L'activation massive de la Protéine Kinase C (PKC), impliquée dans l'évolution du cycle cellulaire,
- L'hyperactivité de la voie de l'Hexosamine, qui régule la mort cellulaire, y compris la sénescence induite par un oncogène.

De plus, cet agent oxydant inactive deux enzymes anti-athéromateuses, la NOS, et la prostacycline synthase (221), (222).

Quand les cellules endothéliales sont « stressées », agressées par le Superoxyde, elles libèrent les médiateurs de l'inflammation. Ainsi, le TNF-alpha diminue la phosphorylation de la Tyrosine présente sur le récepteur à l'insuline, provoquant une désensibilisation de ce dernier. Cette hormone hypoglycémiante n'agit plus sur ses récepteurs, présents majoritairement au niveau du foie, des muscles, ou encore du tissu adipeux, et le glucose s'accumule dans le sang. La Résistine, quant à elle,

inhibe la voie de signalisation de l'insuline (par l'intermédiaire de sOCs3) pour provoquer cette résistance (205).

Concernant les autres hormones, leur mécanisme d'action reste inconnu, mais de nombreuses études démontrent que leur diminution est en lien avec une meilleure réponse à l'insuline et la réduction de la glycémie (205).

Fait intéressant, l'administration orale de vitamine C, antioxydante, pourrait permettre de piéger les EROS et par conséquent, de limiter le stress oxydant (223), (224), (225), (226).

Par ailleurs, il s'avère que les douleurs musculosquelettiques sont un problème fréquent chez les patients souffrant de DT2. Plusieurs études affirment même qu'elles sont 1,7 à 2,1 fois plus présentes que dans la population générale. Elles se manifestent essentiellement dans les articulations et les tissus environnants et résultent souvent de complications liées à la polyneuropathie diabétique (227), (228), (229), (230).

Récemment, une étude réalisée sur des patients Taïwanais révèle que la probabilité de développer une PR est significativement plus élevée chez les femmes DT2, entre 20 et 44 ans. Elle confirme l'incidence des mécanismes précédents et la relation entre l'augmentation de la glycémie et le développement de la PR (231).

Pour limiter le DT2, de nombreuses études recommandent le respect de règles hygiéno-diététiques strictes : c'est pourquoi l'activité physique fait partie intégrante du traitement du DT2.
Ses effets incluent un meilleur contrôle glycémique, une diminution de l'inflammation systémique, de la pression artérielle, des dyslipidémies, et apportent une réduction de l'IMC chez ces patients. Par conséquent, elle réduit le nombre de comorbidités.
Ce modèle de prise en charge pourrait être adapté à celui de la PR (232), (233).

f. Sédentarité et conséquences sur l'Appareil Cardiocirculatoire

Lorsque le corps reste trop longtemps statique, les conséquences se manifestent au niveau métabolique, mais également au niveau vasculaire.

Les vaisseaux, véritables « distributeurs » d'oxygène et de nutriments à l'ensemble de notre organisme, sont déjà altérés dans la PR. La position assise, prolongée, aggrave leur dysfonctionnement en provoquant (Fig.35) :

- Raideur et augmentation de l'épaisseur des vaisseaux, devenant moins souples, moins élastiques, et plus sensibles aux ruptures,
- Augmentation de la pression artérielle, avec des risques d'hypertension aux conséquences délétères sur les vaisseaux (formation de lésions de l'*intima* vasculaire),
- Augmentation des lipides sanguins, et potentialisation du phénomène d'athérosclérose,
- Diminution de la capacité cardiorespiratoire, et de la tolérance à l'effort (234).

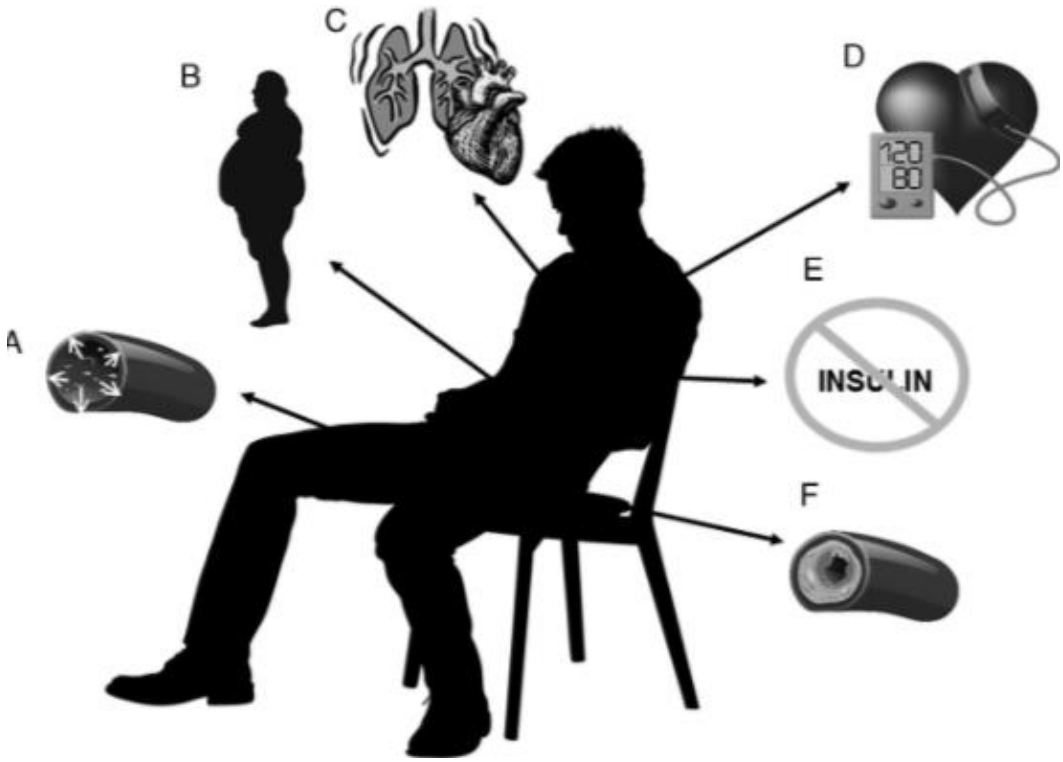


Figure 30 : Les conséquences de la position assise prolongée sur les systèmes cardiorespiratoires, et cardiocirculatoires (234).

Stamatakis et ses collègues se sont intéressés à la réaction des cellules endothéliales à cette position. Lorsqu'elle est maintenue dans le temps, durant plusieurs heures, elle :

- Réduit le flux sanguin des muscles squelettiques, (risque d'ischémie)
- Abaisse le taux de cisaillement des cellules endothéliales vasculaires,
- Diminue l'expression de l'oxyde nitrate synthase (NOS), génératrice de NO, vasodilatateur,
- Augmente le taux de CRP, marqueur de l'inflammation.

Par conséquent, les vaisseaux se resserrent et irriguent moins bien les organes. Cette posture ne leur convient pas, provoquant de l'inflammation. En effet, la manière dont le sang circule à l'intérieur des vaisseaux est essentielle pour assurer leur bon fonctionnement (235).

Les stimuli occasionnés varient, et on remarque une réelle différence présentée par la figure 36 :

- « A » représente l'état des vaisseaux lorsqu'un individu marche,
- « B » représente les mêmes vaisseaux lorsque l'individu est sédentaire, en position assise.

Dans la situation « A », l'individu se met en mouvement, le sang circule, le flux sanguin augmente à l'intérieur des vaisseaux, accentuant le taux de cisaillement exercé sur les cellules endothéliales bordant les parois vasculaires. Ce stimulus hémodynamique active les NOS, présentes physiologiquement dans les cellules musculaires lisses entrainant la production de NO (monoxyde d'azote), vasodilatateur. Les vaisseaux se relâchent, la pression sanguine diminue, limitant les complications cardiovasculaires.

A contrario, dans la situation « B », le flux sanguin est réduit, ainsi que la contrainte de cisaillement, ce qui diminue la production de NO. Par ailleurs, celle d'endothéline 1, vasoconstrictrice, est augmentée. Les vaisseaux ont donc tendance à se contracter en position assise (234).

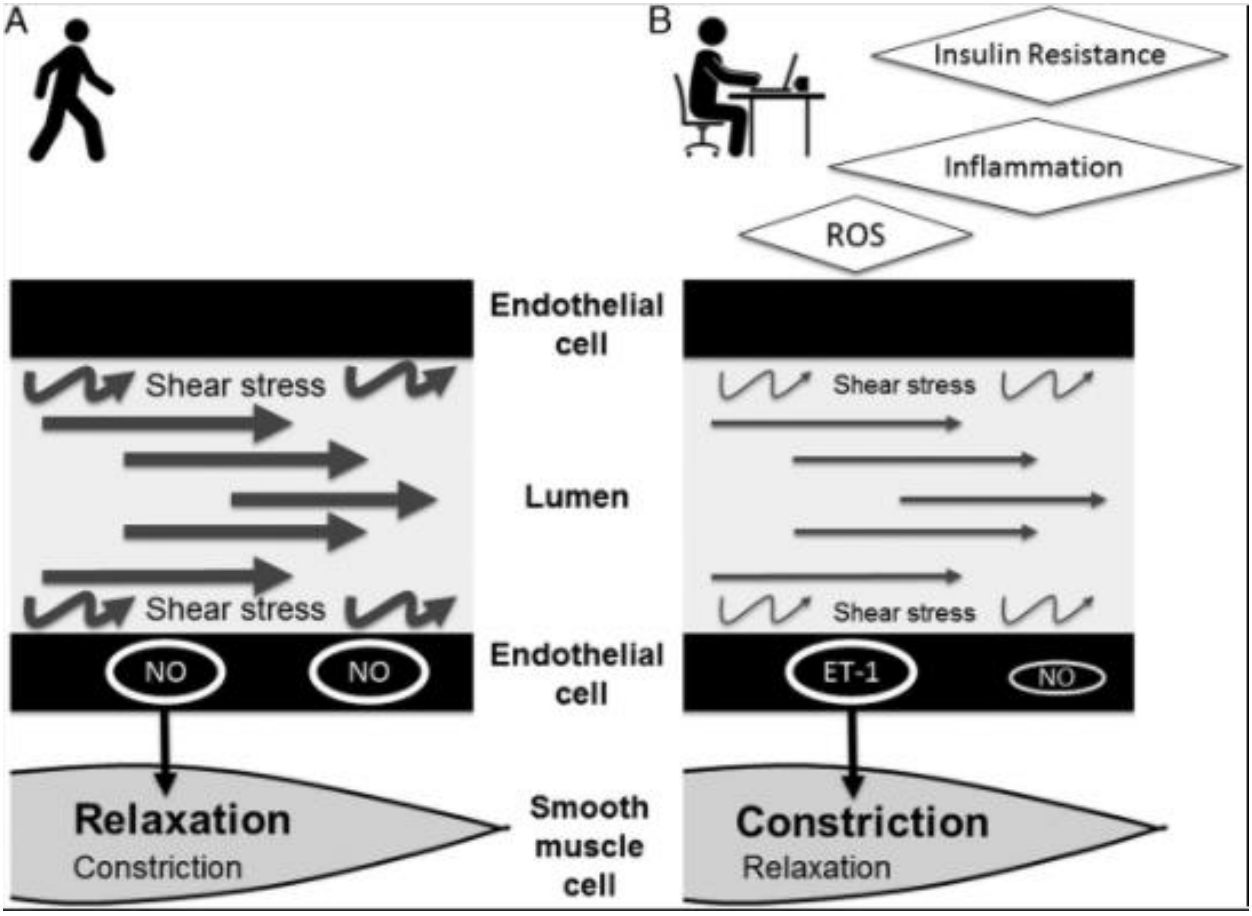


Figure 31 : Mécanismes potentiels sous-jacents au risque de maladie cardiovasculaire induite par la position assise (234).

Ce phénomène est majoré par la concomitance de la résistance à l'insuline, de l'inflammation et de la production d'EROS qui s'installent chez le sédentaire.
Lorsque le diamètre des vaisseaux diminue, le risque de sténose augmente. Or, le nombre de médiateurs vasculaires est exacerbé dans la PR (avec des cytokines, des leucocytes, les plaquettes…), entrainant un fort risque d'occlusion et de thromboses (234).
Mais d'autres études confirment l'importance de la contrainte de cisaillement sur des vaisseaux PR. Lorsque cette dernière est faible et oscillatoire, elle favorise l'athérosclérose, le stress oxydant, l'inflammation… (236), (237).

g. L'Athérosclérose : complication cardiovasculaire de la PR

Les accidents cardiovasculaires sont 1.5 à 2 fois plus fréquents dans la PR que dans la population générale. Ces patients présentent souvent un dysfonctionnement endothélial, lié à l'altération des cellules progénitrices vasculaires par l'inflammation locale, médiée par le TNF-alpha qui dérègle leur fonctionnement et modifie la structure des vaisseaux (238).

L'athérosclérose correspond à l'accumulation insidieuse de plaques graisseuses dans les vaisseaux, généralement au niveau des artères de grandes et de moyennes tailles. Cette occlusion progressive aboutit à :

- Une sténose significative des vaisseaux,
- Une diminution subséquente du flux sanguin,
- Une hypoxie tissulaire critique,
- La majoration du phénomène thrombotique, pouvant provoquer des IDM, ou des AVC (185), (239).

Ce phénomène est considéré comme une anomalie de stockage du cholestérol. En cas d'excès dans le sang, les LDL, apolipoprotéines permettant son transport du foie vers les organes, sont retenus dans la lumière des artères.
Ils y subissent une modification chimique, une oxydation, liée à la présence exacerbée d'EROS, ce qui les empêche de pénétrer à l'intérieur des cellules. Ils s'accumulent dans les vaisseaux.
Des leucocytes, notamment les macrophages, les phagocytent alors jusqu'à une certaine limite. Dès lors qu'ils saturent, ils perdent leurs fonctions et deviennent des « cellules spumeuses », roulant le long des vaisseaux et adhérant aux lésions vasculaires pour former des « Noyaux d'athérosclérose ».
Ces noyaux deviennent progressivement des plaques et s'enrichissent de calcium sérique et de plaquettes dont la production est accrue dans la PR, favorisant le risque thrombotique. On parle de « Plaques calciques » (le calcium est un cofacteur de le coagulation).
Ce processus insidieux s'articule sur des dizaines d'années (185).

L'athérosclérose provoque aussi une inflammation stimulant le système immunitaire inné et adaptatif, déjà soumis à divers stimuli délétères. En résulte parfois, la production d'anticorps anti-LDL ou anti-épitopes spécifiques de l'athérosclérose (239), (185), (240).

De nombreuses études dénoncent une accélération de la formation de plaques d'athérosclérose dans la PR. Même si les mécanismes restent flous, leur nombre est plus important que dans la population générale :

- L'inflammation augmente la rupture des plaques, accélérant l'occlusion des vaisseaux, et potentialisant le risque d'IDM, et d'AVC,
- La sécrétion importante d'IL-17 stimule les cellules endothéliales pour recruter les leucocytes, favorisant l'inflammation vasculaire et les thromboses,
- L'accumulation des progéniteurs endothéliaux dans les articulations lésées favorise la néovascularisation et l'afflux massif des cellules immunitaires,
- La diminution de l'expression de la NOS et de la prostacycline synthase, entrainant une vasoconstriction, et une augmentation subséquente de la pression artérielle, susceptible d'abimer la paroi vasculaire (241), (242), (243).

Mais, certains traitements, comme le Canakimumab, anticorps monoclonal anti-IL-1, permettraient de diminuer le phénomène d'athérosclérose. Plus surprenant, les statines joueraient également un rôle. Outre leur inhibition de l'HMG-CoA réductase, elles :

- Améliorent le profil lipidique des patients, (augmentation du taux de HDL, diminution de ceux de LDL, de cholestérol et triglycérides)
- Réduisent l'action des cellules Th1,
- Augmenteraient celle des Th2 qui sécrètent les cytokines IL-4, IL-10, IL-13,
- Augmentent la circulation des progéniteurs de cellules endothéliales, améliorant la néovascularisation des tissus ischémiés.

Elles exerceraient d'autres actions intéressantes pour diminuer l'athérosclérose. Des données cliniques prouvent qu'une thérapie avec des statines :

- Diminue la CRP,
- Diminue le score DAS28 lorsque le traitement est mené sur 12 semaines (243).

De plus, les anti-TNFα abaissent également la charge inflammatoire et réduisent la vulnérabilité de la plaque, diminuant le risque de complications cardiovasculaires.
Par conséquent, ces agents développés pour lutter contre la PR ou l'hypercholestérolémie, agissent également positivement sur l'athérosclérose (238).

h. Sédentarité et PR

70% des patients atteints de PR ont des niveaux d'activité physique inadéquats, probablement en raison d'une fonction physique compromise et d'une fatigue persistante.
Malheureusement, cette diminution de leur activité exacerbe le processus inflammatoire et est déterminante dans l'aggravation de la maladie (244), (245).

Plusieurs analyses s'intéressent à la corrélation entre sédentarité et PR en se focalisant sur l'évolution de l'activité de la maladie, de la fonction physique des patients, de leur densité musculaire, de leur masse osseuse et bien sûr de leur risque cardiovasculaire. Par exemple*, Green* et son équipe sont les premiers à rapporter une augmentation de la douleur chez les patients ayant passé trop de temps assis ou couchés (246), (247), (248), (249).

Kramer découvre une corrélation négative entre le temps de télévision et la densité musculaire totale : lorsqu'il se prolonge, il entraine une « Cachexie » c'est-à-dire, un état d'affaiblissement généralisé en lien avec une fonte musculaire importante qui diminue la capacité fonctionnelle de l'organisme (247), (250).

Une étude dévoile que la sédentarité diminuerait la masse osseuse dans la PR, provoquant certaines complications comme une ostéopénie et une ostéoporose ultérieure. En effet, c'est encore le mécanisme inflammatoire qui développe l'ostéoporose rhumatoïde, via l'activation exacerbée des ostéoclastes. Mais les thérapies biologiques (anti-TNF, anti-IL-1…) améliorent significativement la Densité Minérale Osseuse (DMO) (251), (252).

Ces patients voient également leur capacité cardiorespiratoire diminuer : leur VO_2max (consommation maximale d'oxygène lors d'un effort) et leur Capacité Respiratoire Fonctionnelle (CRF) évoluent proportionnellement avec le niveau d'activité.
Or, il est prouvé qu'une faible VO_2max est associée à un taux de décès supérieur et qu'indépendamment d'autres facteurs de risque, une baisse de la CRF est associée à une hausse de la mortalité chez les hommes et les femmes (246), (253), (254), (255), (256).

Il s'agit d'un cercle vicieux : la sédentarité provoque de l'inflammation qui s'ajoute à celle de la PR. Elle majore la douleur au niveau des articulations, et l'individu limite alors son activité quotidienne.
De plus, elle entraine une cachexie caractérisée par une fonte musculaire et une augmentation de la masse graisseuse : l'effort devient difficile.
Elle altère ensuite le système cardiovasculaire, les organes sont mal irrigués, ils ne fonctionnent pas correctement, ce qui se manifeste par de la fatigue : l'effort est encore plus difficile.
De même, le système cardiorespiratoire finit par être impacté, la CRF diminue : l'effort devient insupportable.
Parfois, l'individu entre même en dépression, il a encore moins envie de faire des activités, donc la douleur augmente et ainsi de suite (Fig.37) (245).

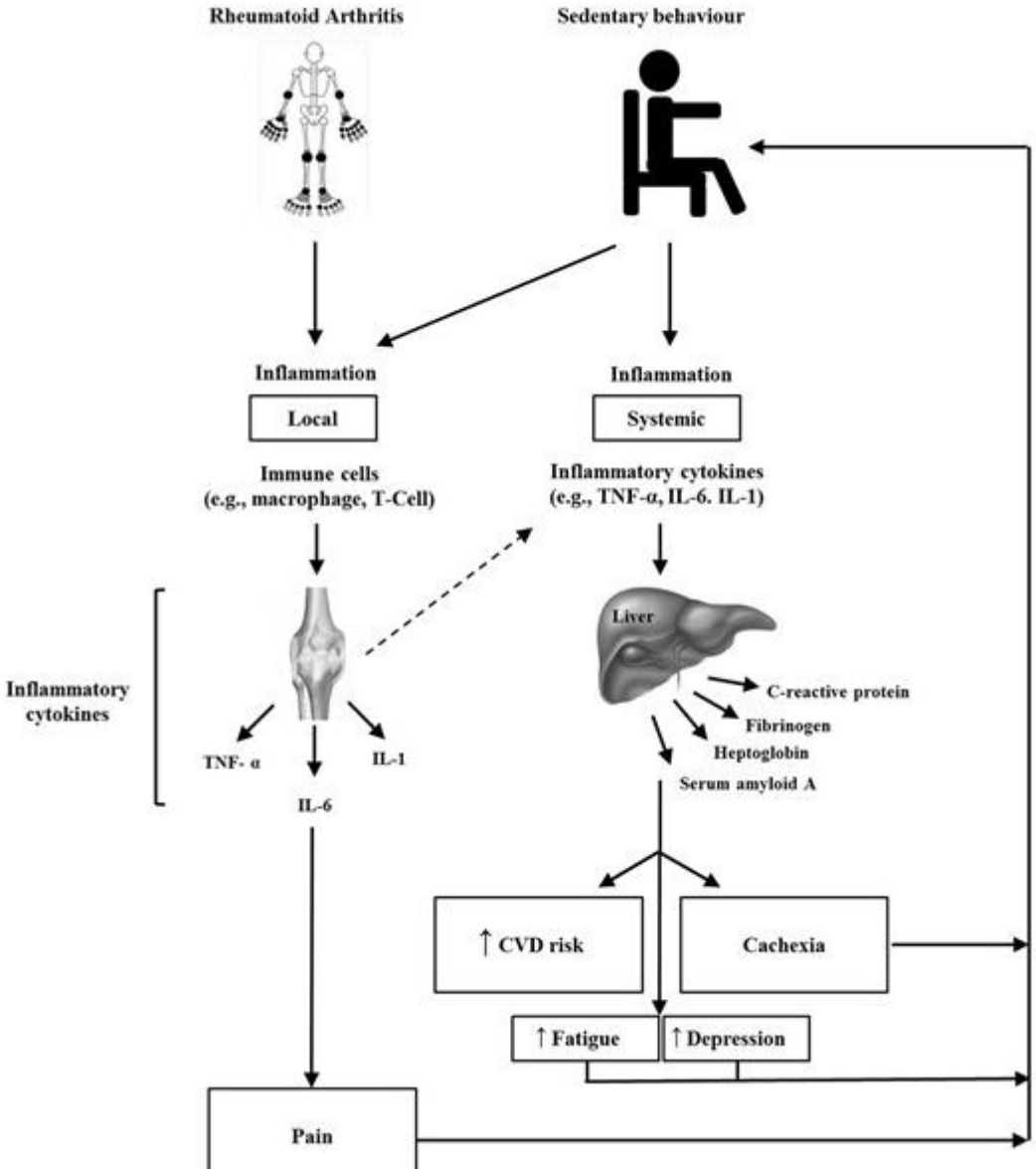


Figure 32 : Influence de la sédentarité sur la PR (245).

VII. Les effets de l'Activité Physique dans la Polyarthrite Rhumatoïde

a. Présentation de l'Activité Physique

« Activité Physique » et « Sédentarité » ne correspondent pas à des images en miroir l'une de l'autre : leurs mécanismes d'action ne sont pas des représentations « inverses ».
Dans l'appareil cardiovasculaire de la PR, la sédentarité entraine une altération quasi-immédiate des vaisseaux, en moins de deux semaines, alors que l'activité physique a besoin de plus de temps pour les remodeler correctement, entre quatre et six semaines (258), (259).

Autre exemple, *Stein et Bolster* ont comparé les mécanismes génétiques liés à l'atrophie musculaire à ceux de la repousse des muscles squelettiques lors de la perte de fonction des membres inférieurs. Si ces deux paramètres correspondaient à des représentations « inverses », alors les mêmes gênes subiraient approximativement les mêmes modifications, dans un sens ou dans l'autre. Or, la comparaison d'expression des deux listes de gènes n'a montré pratiquement aucune relation.

Ils illustrent ainsi un principe fondamental de la biochimie : « Les voies anaboliques et cataboliques sont généralement séparées ». Ce principe existe pour bien d'autres processus : la glycolyse et la glycogénèse, la lipolyse et la lipogenèse, la synthèse et dégradation des protéines… (260).

L'exercice physique, pratiqué régulièrement, joue un rôle central en Santé Publique, notamment dans la prévention des maladies chroniques comme les pathologies cardiovasculaires, l'obésité, les dyslipidémies, le diabète, et même dans certains cancers….
Il limite le risque d'incidence d'une maladie, c'est la prévention primaire, ainsi que l'intensité des symptômes associés, c'est la prévention tertiaire (Fig.38) (187).

Mais quel est son rôle dans la PR ?

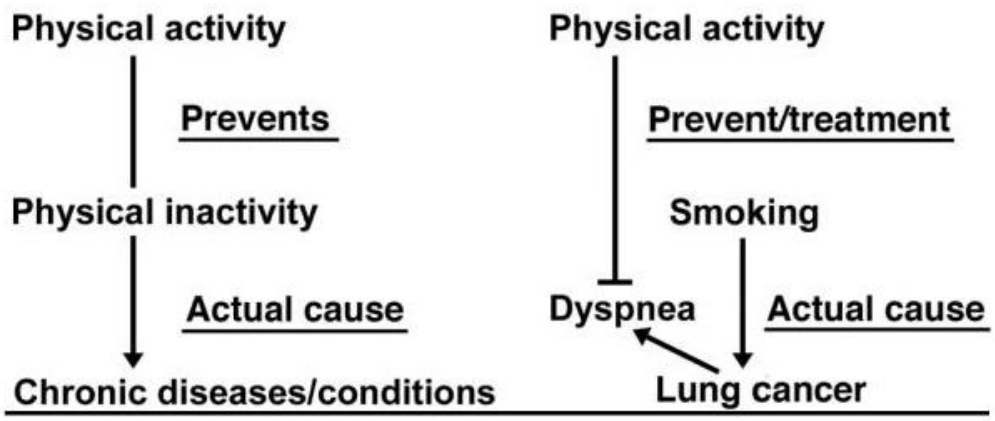


Figure 33 : Exemple du rôle de l'Activité physique dans les différents niveaux de prévention : primaire et tertiaire (187).

b. Quelques exercices à appliquer dans la PR ?

Plusieurs organismes américains dont *l'American College of Sports Medicine* et les *Centers for Disease Control and Prevention,* préconisent la combinaison d'exercices :

- Une activité physique aérobie (marche, vélo, course à pied, natation…), d'intensité modérée, au moins 30 minutes par jour, cinq jours par semaine,
- Et/ou une activité physique d'intensité élevée, durant 20 minutes, trois jours dans la semaine.

Bien sûr, les combinaisons de ces deux schémas sont à privilégier. Il est préconisé de marcher 30 minutes pendant deux jours, puis de courir 20 minutes les deux jours suivants. Elles améliorent significativement la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, et l'oxygénation de l'organisme.

Selon l'expertise de ces instituts, chaque adulte devrait également pratiquer une activité physique qui maintienne ou augmente la masse musculaire, 30 minutes à 1 heure, deux jours par semaine, afin de stabiliser sa composition corporelle. En effet, le muscle détermine le « métabolisme de base » de l'organisme, son augmentation génère une dépense énergétique quotidienne supérieure.
Ces études s'accordent avec un corpus croissant de données affirmant que de nombreux bienfaits pour l'organisme s'accumulent à des niveaux d'activité faibles ou modérés (261).

L'*American College of Rhumatology* (ACR) confirme les données précédentes, et propose un programme d'entrainement efficace dans la PR associant :

- Un travail aérobie pour améliorer la fonction cardiorespiratoire et le profil métabolique,
- Un travail de musculation pour conserver la capacité motrice et la composition corporelle.

Cependant, il n'existe pas encore de « Formule gagnante » : chaque programme doit être adapté aux caractéristiques individuelles du patient pour optimiser sa prise en charge. Néanmoins, il ressort un consensus général sur le fait que cette combinaison n'aggrave pas les symptômes de la PR et apporte de bénéfices significatifs à ces patients (262), (263).

Le Concept « *Happy Feet* » ou des « 10 000 pas par jour » souligne l'importance de la dépense énergétique quotidienne. Cette stratégie de remise en forme, populaire au Japon, consiste à marcher à un rythme modéré, par intermittence, et tout au long de la journée. Plébiscité par les médias et les clubs de marche, il apparait comme un slogan marketing, au même titre que : « Pour votre santé : manger 5 fruits et légumes par jour ».
Une étude révèle ses bénéfices sur la santé avec une :

- Réduction de la masse graisseuse,
- Augmentation de la masse musculaire,
- Réduction du temps de sédentarité,
- Amélioration du profil lipidique sanguin,
- Réduction des risques diabétiques,
- Amélioration du compartiment artériel,
- Amélioration des fonctions cognitives.

Ses bienfaits sur la santé mentale seraient liés à la réduction subséquente de l'activité du système nerveux sympathique associée à une meilleure réactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les modèles murins mettent en évidence une augmentation des taux cérébraux sérotoninergique et noradrénergique, de la même manière que sous traitements antidépresseurs.

D'autres études indiquent une augmentation parallèle du Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau, BDNF, améliorant humeur, fonctions cognitives, et comportement général, et limitant le stress, l'anxiété, et la dépression. Sa pratique en groupe amplifierait le phénomène (264).

Le nombre « 10 000 » est arbitraire. Les études s'accordent à dire qu'il n'y a pas de preuves scientifiques que ces bénéfices y soient associés. Certaines considèrent qu'ils apparaissent à partir de 4 400 pas, d'autres qu'ils sont significatifs autour de 12 000 pas. Néanmoins, il se présente comme une barrière à franchir et une satisfaction personnelle à accomplir, renforçant le bénéfice moral.
Pour autant, certaines données évoquent des disparités selon les groupes de population. Cet objectif pourrait être considéré comme non viable pour les personnes âgées, les patients atteints de maladies chroniques, ou ceux atteints de PR sévère (10 000 pas équivaut à environ 8km, d'où l'importance d'adapter l'effort). A l'inverse, il serait trop faible pour les enfants, qui constituent une population cible dans la lutte contre l'obésité (265), (264).

D'autres études font référence à un nouveau programme d'entrainement, mis en avant dans la lutte contre le surpoids et l'obésité : l'Entrainement Fractionné de Haute Intensité (HIIT). Il correspond à de courtes périodes d'exercice de haute intensité, entrecoupées de période de repos, ou d'exercice de faible intensité. Plébiscité pour sa simplicité d'organisation, son gain de temps et son efficacité, le HIIT se présente comme une alternative moderne, alors que le manque de temps constitue l'un des principaux obstacles à la pratique d'une activité physique régulière. Son intérêt est triple :

- Une consommation calorique importante en peu de temps (jusqu'à 30% de plus qu'une séance de renforcement musculaire ou de footing à allure moyenne),
- Une augmentation du métabolisme jusqu'à plusieurs heures après (c'est l'effet post-combustion, l'organisme continue de consommer des calories après l'entrainement),
- Une perte de gras associée à un développement de la masse musculaire.

Certains articles se penchent sur l'importance de ses bienfaits métaboliques, et révèlent une diminution du risque cardiovasculaire dans la PR. Il faut cependant souligner que le HIIT nécessite un certain niveau de pratique et de bonnes aptitudes physiques, mais sa praticité en fait une alternative intéressante (266).

L'entrainement dans un milieu extérieur, naturel, favorise l'exposition au soleil et la synthèse de vitamine D, stockée dans les tissus adipeux. Sa carence, présente dans 30 à 50% de la population générale, constitue un facteur de risque important, y compris pour les troubles osseux et cardiovasculaires. Par exemple, elle fragilise les os en limitant la fixation calcique sur les fibres de collagène, elle active le système Rénine- Angiotensine-Aldostérone (SRAA), pouvant prédisposer à une hypertension artérielle (HTA) et provoque une augmentation de la sécrétion de Parathormone, PTH, à l'origine d'une plus grande résistance à l'insuline.
Ce manque ne fait pas exception dans la PR, des études décrivent la diminution de la Densité Minérale Osseuse (DMO) liée à la maladie. Heureusement, la supplémentation en vitamine D reste simple, sûre et peu coûteuse (267), (268), (269).

Le repos a également son importance. Nos ancêtres « chasseurs-cueilleurs » avaient l'habitude d'efforts favorisant l'endurance aérobie, la flexibilité, la force, leur conférant une multitude de capacités, mais prédisposant à un risque de blessures.
De nombreux articles, spécialisés dans la physiologie de l'exercice, préconisent un schéma alternant un entrainement intense sur une courte période, avec de longues périodes de repos : c'est l'entrainement « croisé ». Adopté par de nombreux entraineurs dans les sports d'endurance, il produit des niveaux plus élevés de forme physique avec des taux de blessures plus faibles et améliore les performances aérobies des individus (270), (271), (272).

c. Des études prospectives : un espoir thérapeutique

Les études Nordiques apparaissent parmi les premières à s'être penchées sur le sujet. L'une d'elle datant de 1997 s'appuie sur les données du projet *Swedish Mammography Cohort* (SMC) pour suggérer que l'activité physique joue un rôle dans la prévention de la PR. Elle remarque :

- Une diminution significative du risque de développer la maladie de 38%, pour des patientes ayant un niveau d'activité élevé (plus de 20 minutes de marche avec 40 à 60 minutes de vélo par séance – 3 fois par semaine),
- Contre une augmentation de ce risque de 27% liée à l'inactivité physique pendant les loisirs (273).

Plus récemment, une collaboration avec le *Swedish Rheumatology Quality Register* (SRQR) mesure l'évolution du DAS28 dans un groupe de patients pratiquant une activité physique régulière (30 min – 3 fois par semaine). La participation de médecins dans la réalisation de l'évaluation clinique, l'utilisation d'outils, en particulier l'Echelle Visuelle Analogique de la douleur (EVA-douleur), et le questionnaire HAQ, ont permis d'obtenir les résultats suivants :

- Une diminution du DAS28 proportionnelle à l'augmentation de l'intensité de l'activité,
- Une diminution de la douleur mesurée par l'échelle EVA (Fig.39).

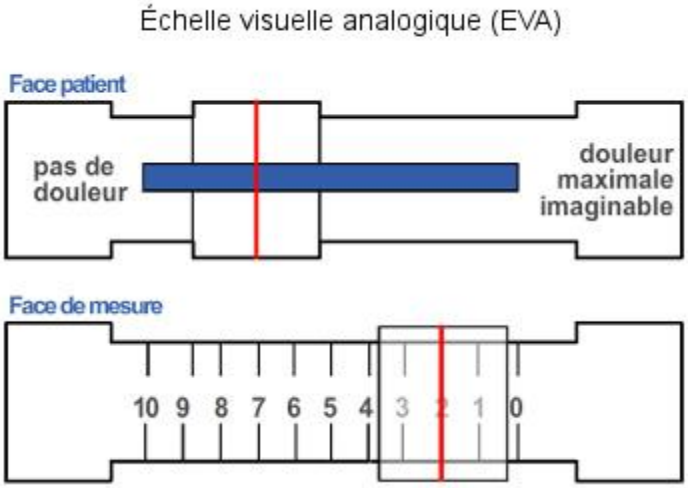


Figure 34 : L'Echelle Visuelle Analogique de la douleur (EVA-douleur) utilisée pour définir des situations de douleur aiguë et chronique (275).

Par conséquent, les individus physiquement actifs présentent, *a priori,* une PR plus légère lorsqu'ils pratiquent une activité physique régulière (274).

Qu'en est-il réellement ?

d. Activité Physique et amélioration de la fonction musculaire dans la PR

La « Cachexie rhumatoïde », caractérisée par une fonte musculaire et une augmentation concomitante de la matière grasse, touche en moyenne 2/3 des patients PR. Cette modification insidieuse de la composition corporelle a pour conséquences :

- Une faiblesse musculaire associée à une incapacité accrue,
- Une asthénie,
- Le développement de maladies cardiovasculaires.

La production de cytokines pro-inflammatoires, notamment celle de TNF-alpha, serait responsable, par son action catabolique, d'un déséquilibre entre la dégradation et la synthèse des protéines. Cependant, il est probable que ce ne soit pas le seul. En effet, son inhibition isolée, par des anti-TNF-alpha, n'a pas permis d'inverser la perte musculaire.

D'autres facteurs comme l'IR (l'insuline bloque la dégradation des protéines musculaires), la diminution de l'IGF-1 musculaire (facteur de croissance des muscles), le taux de testostérone, la corticothérapie à haute dose (les corticoïdes provoquent une fonte musculaire), sont également suspectés de favoriser ce phénomène. De même, qu'un faible niveau d'activité physique qui oriente progressivement les patients vers une « obésité cachectique » (276), (277), (278).

Les patients perdent parfois jusqu'à 70% de leur force physique. Ce sont les périodes de « poussées », en particulier lorsqu'elles sont associées à un épanchement articulaire, qui altèrent le plus significativement les propriétés musculaires. Elles nécessitent d'ailleurs des périodes de récupération plus importantes. Dans ce cas, la pratique d'une activité physique régulière, en complément d'une prise en charge précoce, s'impose pour limiter cette perte de mobilité et de réflexes (279).

Certains articles mettent en avant un programme d'entrainement de 24 semaines constitué exclusivement d'exercices de résistance de forte intensité. Il provoque chez ces patients :

- Une augmentation significative de la masse musculaire,
- Une diminution significative de la masse grasse, notamment au niveau du tronc,
- Une amélioration de la force musculaire et de la capacité physique,
- Une augmentation du taux d'IGF-1 musculaire (280), (281).

Ces résultats sont encourageants pour les patients et pour les professionnels de santé prescrivant de l'exercice : les muscles des patients PR réagissent de la même manière que des muscles « sains » à l'effet anabolisant de l'activité physique. Ce programme inverse donc la cachexie en toute sécurité (282).

e. Activité Physique : l'Evolution de la DMO dans la PR

Les examens radiologiques sont formels : la Densité Minérale Osseuse (DMO) est altérée chez les patients PR. L'activité inflammatoire systémique, une corticothérapie à long terme (les corticoïdes diminuent la production d'ostéoprotégérine ostéoblastique), un mode de vie plus sédentaire, font partie des responsables. En effet, cette déminéralisation est accentuée par un faible niveau d'activité physique et se manifeste notamment au niveau du fémur, de la hanche et de l'avant-bras distal.

Plusieurs études soulignent que la pratique d'une activité physique traumatisante pour les articulations prévient la perte osseuse, comme elle prévient la perte musculaire précédemment décrite.
Lors d'un effort, les ostéocytes, cellules indifférenciées de l'os, réagissent aux contraintes mécaniques grâce à leurs mécanorécepteurs et diminuent leur production de « sclérotine » impliquée dans le remodelage osseux. Le rôle de cette glycoprotéine est encore peu connu, mais des études démontrent que de forts taux sont corrélés à de l'ostéoporose, alors que de faibles taux améliorent la DMO. De plus, l'activité anti-inflammatoire de l'activité physique réduit la résorption osseuse par les ostéoclastes (283), (284), (285), (286).

Le programme *Rhumatoïd Arthritis Patients in Training (RAPIT)* constate une réduction de la perte osseuse de la hanche, lorsque ces patients PR effectuent deux ans d'exercice intense avec « mise en charge ». Les séances durent en moyenne 90 minutes comprenant des exercices aérobies, du renforcement musculaire, de la mobilité articulaire et des « jeux » avec impact, toutes les deux semaines pendant 2 ans.
Cette combinaison d'exercices de haute intensité améliore significativement leur DMO (286).

f. Activité Physique : l'Impact sur l'articulation dans la PR

Une étude décrit une amélioration de la qualité et de l'amplitude des mouvements en lien avec le « tai-chi » et d'autres exercices de mobilité. Les personnes âgées PR pratiquant ce type d'exercice montrent une meilleure proprioception au niveau de la cheville et du genou que les « témoins » sédentaires. Les mouvements effectués diversifient le fonctionnement de l'articulation avec des positions statiques, des transitions lentes... Les bienfaits de cet Art traditionnel chinois repose essentiellement sur le maintien de l'équilibre. L'intensité de l'effort physique restant modérée, mais cette discipline peut s'adapter aux patients avec des capacités physiques plus faibles (287).

Les tendons ne sont pas épargnés par la PR, les cytokines inflammatoires affectent le collagène entrainant une désorganisation de la structure tendineuse. En résulte une perte de rigidité nécessaire à la transmission de forces du muscle vers l'os. Pour lutter contre ce phénomène, une étude propose des exercices de force associés à un entrainement d'endurance, avec pour conséquence, une augmentation de la raideur tendineuse. Ce programme renforce aussi les ligaments. Cependant, l'étude des propriétés tendineuses dans la PR reste récente, et nécessite d'autres enquêtes plus approfondies (288), (289).

L'IL-1 et le TNF-alpha fragilisent également le cartilage. Mais, grâce à des exercices réguliers de force mécanique et de charge cyclique (marche, vélo, endurance…) appliqués sur l'articulation, il est possible d'empêcher que le tissu cartilagineux ne devienne fragile et dysfonctionnel.
Ces exercices réguliers améliorent la synthèse et le renouvellement des molécules du cartilage, notamment des peptidoglycanes, et renforcent le réseau de fibrilles de collagène, rendant le cartilage plus rigide.
La charge cyclique améliore également la lubrification des articulations. En effet, lorsque de longues périodes de repos montrent une « expulsion » du liquide synovial d'entre les deux surfaces articulaires entrainant un contact entre les cartilages, la reprise de l'exercice, elle, réactive le processus de lubrification (290), (291).

g. Activité Physique et Inflammation dans la PR:

Depuis quelques années, des études attribuent des propriétés anti-inflammatoires à l'activité physique. Les personnes régulièrement actives observent d'ailleurs plusieurs modifications :

- Une réduction de la production des cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-alpha…),
- Une diminution de la teneur en protéines inflammatoires au niveau du muscle squelettique et de l'articulation,
- Une diminution systémique de la sécrétion d'adipokines,
- Une réduction du taux sérique de CRP, et de la VS.

Une découverte récente présente également une baisse significative et durable, pendant au moins plusieurs heures, de l'expression des récepteurs TLR de type 1, 2, et 3, présents à la surface membranaire des monocytes des patients PR (292).

D'autres articles viennent compléter ces données en précisant qu'un entrainement régulier diminue significativement la production de cytokines pro-inflammatoires et l'expression du TLR4 monocytaire (293), (294).

Ces récepteurs correspondent à des protéines transmembranaires servant à la détection et à la reconnaissance des agents pathogènes. Ils sont également activés par des signaux endogènes comme les protéines de choc thermique, ou certains néo-antigènes.

Chez les CPA, la voie des TLR aboutit à la production de cytokines et de protéines qui stimulent l'inflammation, jouant un rôle important dans son installation systémique. La diminution subséquente de leur expression limite ce phénomène : elles acquièrent un phénotype anti-inflammatoire (Fig.40) (292), (293), (294), (295).

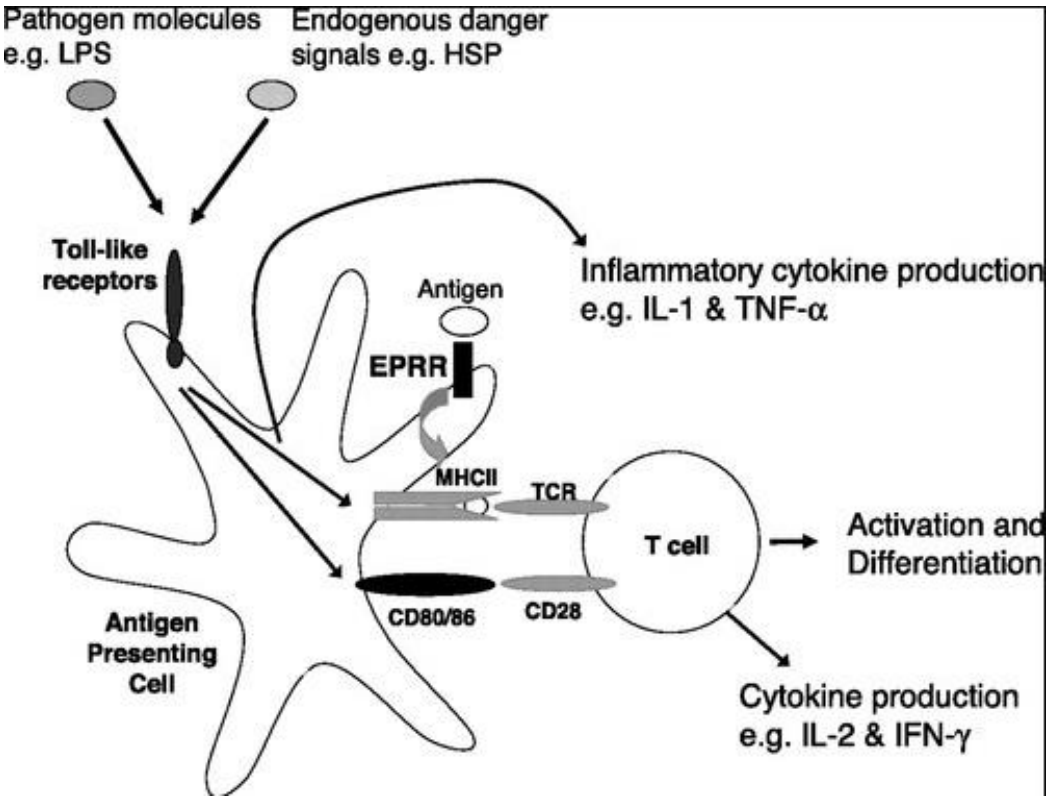


Figure 35 : La voie de signalisation des récepteurs TLR (295).

Une étude fait le bilan des mécanismes par lesquels l'activité physique provoque une action anti-inflammatoire (Fig.41). Elle entraîne :

- La libération d'IL-6 dans la circulation sanguine par la contraction des fibres musculaires,
- L'augmentation subséquente de la libération d'IL-10 anti-inflammatoire,
- L'augmentation subséquente de la libération d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA),
- L'augmentation du nombre circulant de cellules T régulatrices qui sécrètent aussi de l'IL-10,
- La baisse de l'expression des récepteurs TLR sur les monocytes et l'inhibition des réponses en aval,
- La réduction du nombre de monocytes pro-inflammatoires circulant,
- L'inhibition de l'infiltration de monocytes et/ou de macrophages dans les tissus cibles (296).

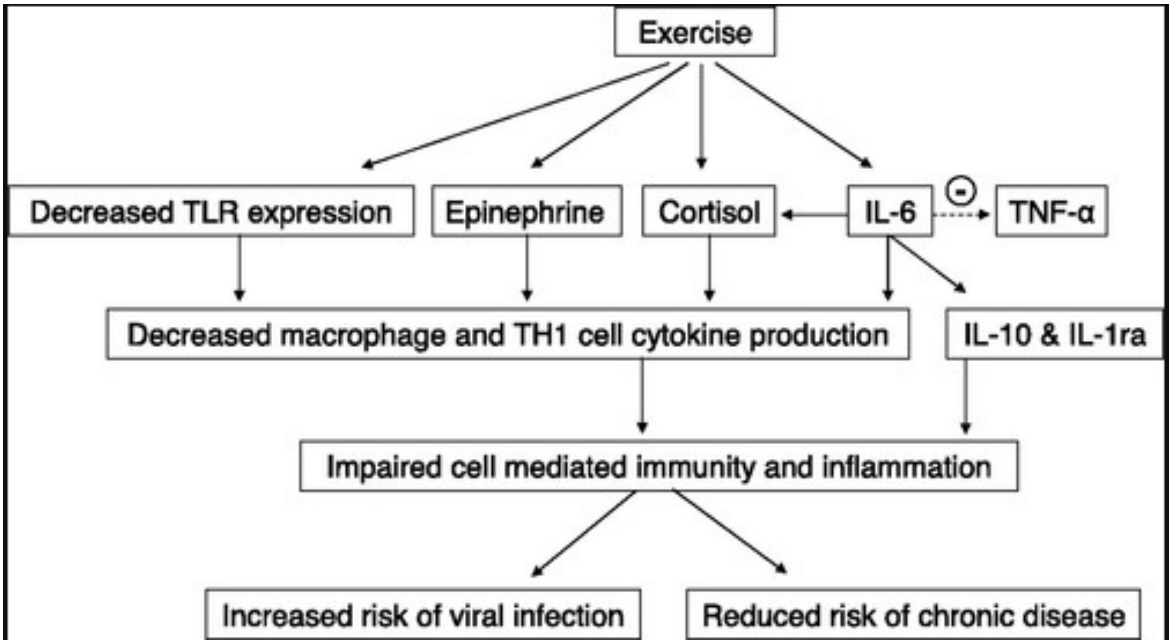


Figure 36 : Eventuels mécanismes par lesquels l'exercice augmente la susceptibilité à l'infection mais diminue l'inflammation et le risque de développer des maladies chroniques inflammatoires (295).

Son action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, entrainant la libération de cortisol, hormone corticosurrénalienne, et d'épinéphrine (ou adrénaline), catécholamine sécrétée par la médullosurrénale, provoque la réduction du nombre de macrophages associée à une diminution de la différenciation des LT auxiliaires en LTh1 (295).

Attention, une diminution trop importante des mécanismes de protection de l'organisme est susceptible de favoriser les infections (et éventuellement certains cancers), chez les athlètes après de longues heures d'entrainement intensif par exemple. Cependant, une étude précise qu'un exercice régulier, d'intensité modérée, est associé à une diminution du nombre d'infections par rapport à un comportement sédentaire. Le degré d'immunosuppression semble proportionnel à l'intensité et à la durée de l'exercice (296), (297).

h. L'Exemple du « HIIT » : conséquences sur la PR

Plusieurs articles présentent le HIIT comme une alternative moderne (facile, efficace, rapide…). On lui attribue la faculté d'accélérer le remodelage du ventricule gauche, d'améliorer la capacité aérobie, la fonction endothéliale, ou encore d'être le nouveau « remède miracle » contre l'obésité et le syndrome métabolique (298), (299), (300), (301).

Ils recensent ses bienfaits sur l'organisme au sein de la population générale. Voici un condensé de l'ensemble de ses propriétés :

- Une amélioration de la capacité oxydative des mitochondries des muscles squelettiques limitant le nombre d'EROS,
- Une augmentation de la teneur en glycogène, forme de stockage du glucose, associée à une baisse de la glycémie,
- Une diminution de l'utilisation de ce glycogène et de la formation de lactate pendant l'exercice,
- Une augmentation de la sensibilité à l'insuline grâce à la synthèse de GLUT4, transporteur intracellulaire du glucose, limitant l'IR,
- Une augmentation de la bêta-oxydation des lipides, associée à une perte graisseuse généralisée, et à une réduction de la libération des adipokines,
- Une amélioration de la fonction vasculaire périphérique, avec une diminution de la PA, et une augmentation de la NOS,
- Une amélioration de la fonction cardiorespiratoire avec une hausse de la VO_2max,
- Une augmentation subséquente des performances physiques associée à une meilleure tolérance à l'effort (302), (303), (304).

Une étude récente décide donc de tester un programme de HIIT pour déterminer son efficacité sur des PR d'intensité faible à modérée.
Ces patients vont réaliser 3 séances de 30 minutes de marche par semaine, pendant une durée totale de 10 semaines. Les intervalles de haute intensité, déterminés au préalable, durent entre 60 et 90 secondes, à une VO_2max entre 80 et 90%, suivis de période de récupération active de la même durée ; le tout pendant 30 minutes (305).

Conformément aux attentes des scientifiques, les patients PR présentent les mêmes améliorations métaboliques que dans la population générale, avec d'autres bénéfices sur l'activité de la maladie :

- Une diminution significative de l'activité de la maladie de 38%, associée à une baisse de 58% de la VS,
- Une réduction du nombre d'articulations enflées et douloureuses selon le DAS28,
- Une amélioration significative de la fonction des membres inférieurs témoignée par la diminution de la durée moyenne du 400m/marche de 8% et une augmentation de 11% du nombre de « squats » réalisés en 30s,
- Une réduction de la dépression, du stress et de l'anxiété selon questionnaire HADS.

Le HIIT modifie également leurs fonctions immunitaires, notamment des neutrophiles et des monocytes du sang périphérique. Il provoque :

- Une amélioration de la phagocytose et de l'activité oxydative des monocytes et des neutrophiles, majorant l'efficacité des capacités bactéricides,
- Une diminution de l'expression des TLR, notamment TLR2 et TLR4, des CD14 et CD16 sur les monocytes,
- Une diminution du TLR4 sur les lymphocytes,
- Une réduction non-significative de la sécrétion de TNF-alpha,
- Une stagnation des autres cytokines de l'inflammation (306), (307), (308).

Ces derniers résultats restent difficiles à interpréter. Les patients présentaient une PR stable, bien contrôlée, prenaient des médicaments anti-inflammatoires et présentaient des changements minimes dans la graisse corporelle. Or, c'est par la modification de la masse et de la fonction des adipocytes, que le HIIT exerce la plupart de ses effets anti-inflammatoires, il n'est donc pas surprenant de n'observer aucun changement parmi les marqueurs de l'inflammation (309), (310).

A contrario, il est net que le HIIT provoque une amélioration de la santé des articulations, décrite par la diminution du DAS28, et une diminution du risque cardiovasculaire (305), (311).

i. Perception de l'Activité physique par les patients PR

Une étude menée par *l'American College of Rheumatology* (ACR) soulève trois points clés essentiels dans la prise en charge de la PR :

- « Les patients PR qui font de l'exercice, et ceux qui n'en font pas, signalent des obstacles similaires à l'activité physique et à l'exercice, mais des stratégies d'adaptation différentes »,
- « Le soutien de la famille/amis et des professionnels de santé apparait comme un « facilitateur » de la pratique de cette activité »,
- « Les patients et les professionnels de santé manquent de connaissances sur les programmes d'exercices appropriés ».

Malgré le corpus d'études cité précédemment, vantant les mérites de l'activité physique, ce rapport déplore un niveau d'activité plus faible que dans la population générale et inférieur aux recommandations : 71% des patients PR ne pratiquent pas une activité physique régulière.
Lorsqu'on les interroge, ils indiquent être confrontés à des obstacles plus graves, et/ou supplémentaires par rapport à un individu sain, contribuant à réduire la fréquence de leurs activités :

- La douleur, et la fatigue sont les motifs les plus fréquemment cités,
- La réduction de la mobilité, et la raideur articulaire sont également mentionnées,

Viennent ensuite d'autres critères :

- Le manque de connaissances, et d'informations,
- La peur d'endommager les articulations,
- Le doute des professionnels de santé concernant ces programmes d'exercice, et leurs contradictions,
- Le manque de temps,
- Le manque de motivation (262), (263), (312).

En effet, pendant de nombreuses années, les exercices physiques étaient considérés comme inappropriés par les rhumatologues qui les déconseillaient vivement et par les patients, de peur qu'ils n'exacerbent leurs symptômes. Pour les contredire, le scientifique *De Jong* et ses collègues se sont intéressés à l'étude RAPIT citée précédemment, ils constatent chez les patients PR :

- Aucune augmentation des dommages au niveaux des grosses et petites articulations des mains et des pieds, à la fin du programme d'entrainement,
- Aucune augmentation du taux de protéine de la matrice oligomère du cartilage (COMP), témoin d'une dégradation cartilagineuse,
- Une amélioration progressive de l'amplitude des mouvements et de la flexibilité.

Par conséquent, leurs résultats vont à l'encontre de certaines pensées encore récentes et promeuvent un concept plutôt moderne qui associe l'activité physique à la prise en charge de la PR. Il serait même éventuellement possible de l'étendre à d'autres pathologies rhumatologiques (279).
Ce rapport sonde également les facteurs jugés comme « facilitateurs » dans la pratique d'une activité physique régulière, parmi eux :

- Le soutien apporté par les instructeurs (coach sportif, personnalisé, encadrant…) et les professionnels de santé, revient fréquemment,
- Le soutien social, de la famille et des amis.

Ces données mettent en évidence l'influence positive de l'environnement social dans la pratique d'un exercice physique régulier, parfois considéré comme plus difficile que pour une personne « saine » (313), (314).

Enfin, lorsqu'il interroge les patients PR sur leur perception de l'activité physique, ils décrivent :

- Une amélioration dans la gestion des symptômes,
- Le soulagement de la douleur,
- Des améliorations de la fonction articulaire,
- Une augmentation du niveau d'énergie,
- Un sentiment d'indépendance et de prise de contrôle sur la maladie (262).

VIII. Prise en charge officinale de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

a. Cas comptoirs

Afin de banaliser l'ensemble des données précédentes, et de les appliquer au concret du comptoir officinal, il apparait judicieux d'imaginer des « mises en situation » pour hiérarchiser les informations à délivrer aux patients et standardiser le discours du pharmacien.

Cas n°1 : Mme X, 58 ans, en surpoids, atteinte par une PR depuis environ 10 ans se présente à l'officine :

« Mme X - *Bonjour, je viens de changer de rhumatologue. Celui qui s'occupait de moi vient de partir à la retraite. Je vous avoue que je suis un peu perdue. Lors de ma visite de contrôle, son remplaçant m'a vivement conseillé de pratiquer de l'activité physique régulièrement, alors que l'ancien n'y tenait pas. Je suis un peu sceptique, j'ai déjà des douleurs, n'est-ce pas mauvais pour mes articulations ?*

Pharmacien - Votre rhumatologue a parfaitement raison, et plusieurs études le démontrent ! Vous craignez pour vos articulations, je peux le comprendre, mais pratiquer une activité physique c'est le meilleur moyen d'en prendre soin. En réalité, elle est anti-inflammatoire et elle réduit l'activité de votre système immunitaire : elle limite donc les deux éléments essentiels au développement de votre maladie.

Pour certains patients, elle diminue également la sensation de douleur, et le DAS28, vous savez, ce score qui détermine le niveau de gravité de la PR.

En plus, lorsqu'elle est pratiquée régulièrement, elle modifie la composition de votre organisme. Vous allez progressivement gagner du muscle, et être plus tolérante à l'effort.

De plus, vous savez sûrement que de nombreux patients déclarent des complications cardiovasculaires. Là encore, elle améliore le fonctionnement des vaisseaux, et elle réduit la formation de petits caillots susceptibles de les boucher…

Et puis, il ne vous demande pas de courir un marathon. Un peu de marche, entre 30 minutes et 1 heure, tous les jours, c'est largement suffisant. Faire de l'activité, oui, mais il faut qu'elle reste adaptée.

Mme X - *Ah bon ? Je ne pensais pas… Mais autre chose me tracasse, vous qui connaissez mon traitement, vous savez que je prends de la cortisone, et mon ancien rhumatologue m'avait bien prévenu de faire attention à mes os, qu'ils pouvaient se fragiliser. N'y a-t-il pas un risque ?*

Pharmacien - Bien au contraire Mme X, et plusieurs études l'affirment : une activité physique régulière renforce vos os. Elle vient, en quelque sorte, contrecarrer le mécanisme d'action des corticoïdes.

Vous faites bien d'aborder ce sujet. Votre rhumatologue vous avait-il parlé du risque de fonte musculaire en lien avec votre traitement ? Les corticoïdes ont la mauvaise propriété de faire perdre du muscle. Heureusement vous savez désormais comment y remédier ».

Cas n°2 : Mr Y, 60 ans, ex-travailleur dans l'industrie céramique, fumeur modéré, se présente à l'officine :

« Mr Y - *Bonjour Mr, à la suite de douleurs articulaires au niveau des mains, je suis allé voir un rhumatologue. Apparemment, j'aurais une Polyarthrite Rhumatoïde, quel nom barbare ! Enfin bon, il m'a donné un traitement et il m'a conseillé de pratiquer un peu de sport, parce que c'était bon pour ma maladie. Moi je veux bien, mais du sport j'en ai fait toute ma vie, j'avais un travail physique vous comprenez. En plus je ne sais pas vraiment quoi faire comme exercices. Et puis, vous savez quand on a mal, ce n'est pas forcément évident. Qu'est-ce que vous en pensez ?*

Pharmacien - Il a raison, et je vous conseille fortement d'en faire. Une pratique régulière permettra de diminuer les douleurs dans vos doigts, vous aurez moins de « réveils nocturnes » et votre « dérouillage matinal » sera plus rapide. De même, vous ralentirez considérablement l'expansion de la maladie à d'autres articulations.

Concernant les exercices, il serait bon de faire le point avec un coach sportif pour qu'il vous prenne en main. Vous verrez directement avec lui ce qu'il vous propose et il saura adapter leur intensité à votre niveau. Certains instituts recommandent l'alternance d'exercice comme la marche, le vélo, la course à pied pour les plus en forme, avec des exercices de musculation. Mais peu importe, l'essentiel c'est de trouver une discipline qui vous convienne.

Mr Y - *Ah oui, je vois. La course à pied, c'est-à-dire que moi je fume un peu alors…*

Pharmacien - Ah vous fumez ? Sachez que c'est également un facteur de risque. Alors d'une part, il limite votre capacité à l'effort, mais il stimule aussi votre système immunitaire : il peut aggraver votre maladie.

En novembre, c'est aussi le « Mois sans tabac », si cela vous intéresse, nous pourrons prendre le temps de regarder ça ensemble ».

Cas n°3 : Mme Z, 45 ans, a développé une PR au moment de sa ménopause précoce, il y a 2 ans. Dynamique, avec une bonne hygiène de vie, elle se présente à l'officine :

« Mme Z - *Bonjour Docteur, je viens pour mon renouvellement. En ce moment ma Polyarthrite est bien contrôlée, mais, vous savez, je suis vos conseils et ceux de mon rhumatologue, je fais beaucoup d'activités au quotidien. Ah ça, je n'ai pas le temps de m'ennuyer. D'ailleurs, j'ai lu dernièrement que certains compléments alimentaires seraient bénéfiques pour moi, je crois savoir que vous en vendez.*

Pharmacien - J'apprécie que vous suiviez mes conseils et effectivement, j'en vends. Cependant, sachez que rien ne vaut une alimentation équilibrée et variée pour apporter tout ce dont votre organisme a besoin.

Les fruits et les légumes renferment énormément d'oligo-éléments comme le zinc, le cuivre, et d'agents anti-oxydants comme la vitamine A, la vitamine C… pour lutter contre le stress oxydatif. C'est également important de privilégier le poisson, en particulier le saumon ou la sardine, les fruits secs, et certaines huiles végétales (olive, colza, noix), riches en oméga 3 qui sont anti-inflammatoires. Vous saviez que chez certains patients, un apport quotidien avait diminué leurs symptômes ?

Et puis, effectuez vos exercices en extérieur, la lumière du soleil vous permet de produire de la vitamine D qui renforce vos os et qui améliore le fonctionnement de votre système cardiovasculaire. Lorsque vous consommez des produits laitiers, elle permettra de fixer le calcium sur vos os.

Mme Z - *Très bien, et concernant les plantes, j'ai lu que certaines pouvaient me faire du bien. Vous pouvez m'en conseiller ?*

Pharmacien - Il existe éventuellement des plantes anti-inflammatoires, mais prudence, ce n'est pas parce que c'est « naturel », que ça n'a pas de risques pour votre santé. Et puis, en plus d'éventuellement interagir avec votre traitement, tous les compléments alimentaires ne se valent pas. Si vous avez un peu de temps peut-être qu'on pourrait regarder ça ensemble ».

b. Création d'un Entretien pharmaceutique pour la PR ?

Le détail de cet entretien s'inspire de ceux existant (AVK, AOD, antiasthmatiques, et anti-cancéreux) réalisés à l'officine dans le cadre des « nouvelles missions du pharmacien ».

Pourquoi accompagner les patients PR ?

Il s'agit du Rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. La complexité de son mécanisme d'action le rend difficile à comprendre pour le patient.

Les patients vivent un handicap au quotidien, ils sont limités dans leurs mouvements, ont parfois du mal à poursuivre leur activité professionnelle, ou leurs loisirs, et peuvent développer de la dépression.

Ils prennent des traitements lourds au quotidien, parfois nombreux, nécessitant des précautions importantes.

Il est du rôle du pharmacien d'accompagner ces patients pour améliorer leur compréhension de la maladie, et surtout de leurs traitements afin d'optimiser leur prise en charge et d'atteindre les objectifs thérapeutiques fixés.

Un patient bien informé est un patient plus observant.

Comment mener l'entretien ?

Plusieurs notions doivent être abordées. Il convient d'adapter le langage utilisé, et d'ajuster le niveau d'informations en fonction de la compréhension du patient : il est possible que le patient n'assimile pas toutes les notions lors du premier entretien.

Le pharmacien doit prioriser les informations à délivrer. Des précisions seront apportées en fonction de son déroulement et des questions posées par le patient. Des rappels pourront même être effectués lors d'entretiens ultérieurs. Il doit privilégier l'échange, ce n'est pas un cours magistral.

A la fin du rendez-vous, le pharmacien devra valider l'acquisition des informations par le patient, en lui attribuant une « note » comme pour les entretiens pharmaceutiques existants : A pour acquis, PA pour partiellement acquis, NA pour non acquis. Ce système de notation n'a pas pour but de sanctionner le patient, mais au contraire de mieux cibler ses lacunes et d'améliorer ses connaissances.

Quelles notions aborder au cours de l'entretien ?

1 – Recueillir les informations générales du patient.

C'est une première prise de contact, le pharmacien doit apprendre à mieux connaitre son patient pour adapter son entretien. Il relève :

- Les informations relatives au patient (nom, prénom, âge, poids, clairance rénale…),
- Les traitements pris au long cours,
- Les autres médicaments consommés occasionnellement,
- Les habitudes de vie (alcool, tabac, activité physique, alimentation…),
- Les situations nécessitant une assistance (troubles cognitifs, troubles moteurs…),
- La perception globale de son traitement,
- Il vérifie le risque d'interactions médicamenteuses,

- Il évalue l'observance…

2 – Informer sur le principe du traitement.

Le pharmacien va expliquer son rôle, pourquoi il a été prescrit, aborder les modalités de prise, insister sur l'importance de l'observance, mais aussi sur la démarche à suivre en cas d'oubli de dose.

C'est un traitement lourd, avec parfois de « nouveaux » médicaments comme les biothérapies. Il doit donc adapter son discours pour que le patient saisisse son intérêt.

Le pharmacien pourra également aborder des notions de galénique s'il estime que la forme du médicament ne favorise pas sa prise (problème de déglutition, comprimés trop gros, peur des piqûres…).

3 – Evoquer les effets indésirables et prévenir le risque d'interactions médicamenteuses.

Tous les traitements de fond de la PR ont des effets indésirables. Pour chacun, la liste est longue et dissuade parfois même les patients de le prendre : c'est ce type de situation qu'il faut éviter.

C'est le rôle du pharmacien de désamorcer la situation. Aujourd'hui, pour la plupart des traitements de fond « classiques », les effets indésirables sont bien connus, et maitrisés. Il est donc important de former le patient pour lui apprendre à déceler les signes d'apparition, afin qu'il puisse réagir rapidement et de manière adaptée.

De même, il doit mobiliser ses connaissances de spécialiste du médicament pour éviter le risque d'interactions médicamenteuses. Aujourd'hui, les patients s'informent partout, ils veulent des plantes, des compléments alimentaires, des huiles essentielles… et il doit donc canaliser et recentrer toutes ces données pour éviter de modifier l'efficacité du traitement et/ou la survenue d'effets indésirables. Par exemple : *« Oui le jus de pamplemousse est riche en antioxydants, cependant, il risque de provoquer un surdosage de votre traitement », « Je constate que vous buvez beaucoup de tisane, faites attention à la présence de Millepertuis ».*

4 – Prévenir le risque de complications et introduire une notion hygiéno-diététique.

Cette maladie est à l'origine de nombreuses complications, notamment cardiovasculaires (athérosclérose, IDM, AVC…) pouvant provoquer le décès. Il est important d'améliorer le pronostic.

Le pharmacien peut éventuellement aborder des notions de nutrition, et, à ce titre, introduire celle de l'activité physique régulière.

Comment fixer les dates des entretiens ?

Les prochaines dates doivent être établies en fonction du niveau de connaissance du patient à l'issue de l'entretien. Les patients qui en ont besoin seront vus plus régulièrement.

Le patient peut également être accompagné d'un proche pour le rassurer, participer à l'échange et apporter des données complémentaires à son propos.

Il relève également de la compétence du pharmacien d'apprécier le degré d'accompagnement qui doit être mis en œuvre ainsi que le nombre d'entretiens nécessaires à un suivi optimal (normalement un entretien d'évaluation et deux thématiques minimum la première année, deux thématiques minimum les années suivantes).

Comment préparer les entretiens suivants ?

Le pharmacien doit prendre connaissance des nouveaux éléments intervenus depuis le dernier entretien (modification du traitement, d'alimentation, d'environnement…). Il doit reprendre les points mal acquis précédemment pour approfondir les connaissances du patient. Il doit également appuyer sur les éléments importants impactant l'efficacité du traitement (bonne observance, signes de surdosage…).

Coordination avec le médecin ?

Ces entretiens n'ont pas pour but de remplacer les consultations du médecin, ni d'aller à l'encontre de son diagnostic. Ils permettent justement d'améliorer le suivi du patient et de l'accompagner dans la prise en charge de sa maladie pour répondre de la meilleure des manières aux objectifs thérapeutiques fixés par les médecins.

C'est pourquoi, à l'issue de chaque entretien, le pharmacien s'engage à faire un compte-rendu concis des éléments abordés en décrivant les points positifs, les points négatifs et les éléments susceptibles d'être améliorés, qu'il transmettra au médecin traitant et/ou au rhumatologue par l'intermédiaire d'une messagerie sécurisée.

Ce procédé s'inscrit dans la démarche d'une coordination pluridisciplinaire ayant pour unique but d'améliorer l'état de santé général du patient.

IX. Conclusion

C'est le Rhumatisme inflammatoire le plus fréquent dans le monde. Cependant, les doutes persistent autour de son origine. Est-il la conséquence de la génétique ? De pathogènes ? Des hormones ? De l'environnement ?...

Il semble que le mélange de tous ces éléments soit responsable d'un dysfonctionnement de l'immunité.

Aujourd'hui, le mode de vie « moderne » encourage la Sédentarité, par la mécanisation de nos activités, et l'abondance alimentaire : il aggrave le pronostic. La PR devient alors mortelle. Outre la sémiologie articulaire, elle occasionne des complications cardiovasculaires souvent fatales.

Ce document aspire à démocratiser la pratique d'une Activité physique régulière chez les patients atteints de PR. Omniprésente dans le quotidien de nos ancêtres, la transformation de notre société nous a amené à délaisser ses vertus. Il est donc impératif de la revaloriser : anti-inflammatoire, immunomodulatrice, elle préserve les articulations et fait office d'antidépresseur naturel. Elle lutte contre les « Cataclysmes » de notre époque : l'Obésité et le Diabète.

Cependant, elle est trop souvent reléguée au second rang, au même titre que la Nutrition.

Hippocrate disait : « *« Si nous pouvions donner à chaque individu la bonne quantité de nourriture et d'exercice, ni trop, ni trop peu, nous aurions trouvé le moyen le plus sûr de se rétablir »*.

Alors pourquoi cet élément fondamental, presque primaire, de notre existence est-il devenu si superflu ? Serait-ce un problème d'éducation ? Un problème lucratif ? Une contrainte de temps ? Un problème de société ?

Il appartient encore aux professionnels de santé, en particulier au Pharmacien grâce à sa disponibilité et au réseau officinal qui quadrille l'ensemble du territoire français, de se l'approprier, de la promouvoir, et de savoir en tirer les bénéfices dans un seul but : améliorer l'état général de ces patients.

Ce document valorise d'ailleurs un aspect fondamental de notre profession : celui du conseil et de l'accompagnement. Il présente l'Activité physique comme un complément à une prise en charge « classique » pour réduire les symptômes de la PR et améliorer la qualité de vie des patients.

Enfin, certaines études l'affirment : une Activité physique régulière diminuerait drastiquement le nombre de consultations. Alors pourquoi ne pas « réellement » étendre ce « modèle » à d'autres pathologies ? Et tendre la main à un système solide en matière de prévention ? Parce que la santé, ce n'est pas seulement une histoire de Médicaments.

A méditer.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,	Le Président du Jury,
Christiane FORESTIER	Paul ROUZAIRE

X. Références bibliographiques

1. Histoire d'arthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.news-medical.net/health/Rheumatoid-Arthritis-History-(French).aspx

2. Universalis E. DÉCOUVERTE DU PAPYRUS EBERS [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-du-papyrus-ebers/

3. Blunt MJ. Cultural Advice. In: Australian Dictionary of Biography [Internet]. Canberra: National Centre of Biography, Australian National University; [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: https://adb.anu.edu.au/biography/smith-sir-grafton-elliot-8470

4. Universalis E. CARAKA SAMHITA [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/caraka-samhita/

5. Pai-Dhungat JV. Hippocrates--Father of Medicine. J Assoc Physicians India. mars 2015;63(3):18.

6. Claude Galien, père de la pharmacie | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/recherche-science/claude-galien-pere-de-la-pharmacie

7. Universalis E. THÉORIE DES HUMEURS [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/theorie-des-humeurs/

8. Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. Joint Bone Spine. mars 2001;68(2):130-43.

9. Une momie d'Equateur, clé pour savoir comment une grave maladie a atteint l'Europe [Internet]. LExpress.fr. 2019 [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualites/1/monde/une-momie-d-equateur-cle-pour-savoir-comment-une-grave-maladie-a-atteint-l-europe_2060092.html

10. file://C:\medecine\docs\DCEM2\module8\item121\texteI1.htm. :24.

11. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 9 mai 2002;4(3):S265.

12. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. Am J Epidemiol. juin 1989;129(6):1170-8.

13. Brighton SW, de la Harpe AL, van Staden DJ, Badenhorst JH, Myers OL. The prevalence of rheumatoid arthritis in a rural African population. J Rheumatol. mars 1988;15(3):405-8.

14. Silman AJ, Ollier W, Holligan S, Birrell F, Adebajo A, Asuzu MC, et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. J Rheumatol. avr 1993;20(4):618-22.

15. Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, Maeda A, Ota H, Kimura M, et al. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. Ann Rheum Dis. déc 1999;58(12):751-6.

16. Zeng Q, Huang S, Chen R. [10-year epidemiological study on rheumatic diseases in Shantou area]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. mars 1997;36(3):193-7.

17. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide

18. MacGregor AJ, Riste LK, Hazes JM, Silman AJ. Low prevalence of rheumatoid arthritis in black-Caribbeans compared with whites in inner city Manchester. Ann Rheum Dis. mai 1994;53(5):293-7.

19. Lawrence JS, Ball J. Genetic studies on rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. juin 1958;17(2):160-8.

20. Jones MA, Silman AJ, Whiting S, Barrett EM, Symmons DP. Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population based inception cohort of inflammatory polyarthritis. Ann Rheum Dis. févr 1996;55(2):89-93.

21. Pour aller plus loin : apprêtement de l'antigène par les DC et molécules de CMH — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/cellules-immunes-et-organes-lymphoides/fiches-cellules-immunitaires/cellules_dendritiques/appretement-de-lantigene-par-les-dc-et-molecules-de-cmh

22. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti–Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age. Arthritis Rheum. 2013;65(11):2773-82.

23. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee H-S, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. Nat Genet. mars 2012;44(3):291-6.

24. Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Complexe_majeur_d%27histocompatibilit%C3%A9_de_classe_II&oldid=178589109

25. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 1 févr 2017;31(1):3-18.

26. van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. Arthritis Res Ther. 31 mars 2008;10(2):205.

27. Wysocki T, Olesińska M, Paradowska-Gorycka A. Current Understanding of an Emerging Role of HLA-DRB1 Gene in Rheumatoid Arthritis–From Research to Clinical Practice. Cells. mai 2020;9(5):1127.

28. Kampstra ASB, Toes REM. HLA class II and rheumatoid arthritis: the bumpy road of revelation. Immunogenetics. 1 août 2017;69(8):597-603.

29. Michou L, Croiseau P, Petit-Teixeira E, du Montcel ST, Lemaire I, Pierlot C, et al. Validation of the reshaped shared epitope HLA-DRB1 classification in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 28 avr 2006;8(3):R79.

30. New classification of HLA–DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility - du Montcel - 2005 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20989

31. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987;30(11):1205-13.

32. Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination. Curr Opin Rheumatol. janv 2018;30(1):72-8.

33. Nakashima K, Hagiwara T, Ishigami A, Nagata S, Asaga H, Kuramoto M, et al. Molecular characterization of peptidylarginine deiminase in HL-60 cells induced by retinoic acid and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3). J Biol Chem. 24 sept 1999;274(39):27786-92.

34. Zhang J, Dai J, Zhao E, Lin Y, Zeng L, Chen J, et al. cDNA cloning, gene organization and expression analysis of human peptidylarginine deiminase type VI. Acta Biochim Pol. 2004;51(4):1051-8.

35. Figure 1. Citrullination-the loss of positive charge affects... [Internet]. ResearchGate. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Citrullination-the-loss-of-positive-charge-affects-intermolecular-and-intramolecular_fig2_328740763

36. Tarcsa E, Marekov LN, Mei G, Melino G, Lee SC, Steinert PM. Protein unfolding by peptidylarginine deiminase. Substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin. J Biol Chem. 29 nov 1996;271(48):30709-16.

37. Jang B, Jeon Y-C, Choi J-K, Park M, Kim J-I, Ishigami A, et al. Peptidylarginine deiminase modulates the physiological roles of enolase via citrullination: links between altered multifunction of enolase and neurodegenerative diseases. Biochem J. 15 juill 2012;445(2):183-92.

38. Fert-Bober J, Giles JT, Holewinski RJ, Kirk JA, Uhrigshardt H, Crowgey EL, et al. Citrullination of myofilament proteins in heart failure. Cardiovasc Res. 1 nov 2015;108(2):232-42.

39. Untitled Document [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: http://eric.lacouture.free.fr/lycee/1ereS/cours_1ereS_ch9.htm

40. Arita K, Hashimoto H, Shimizu T, Nakashima K, Yamada M, Sato M. Structural basis for Ca(2+)-induced activation of human PAD4. Nat Struct Mol Biol. août 2004;11(8):777-83.

41. Fujisaki M, Sugawara K. Properties of peptidylarginine deiminase from the epidermis of newborn rats. J Biochem (Tokyo). janv 1981;89(1):257-63.

42. Bicker KL, Thompson PR. The protein arginine deiminases: Structure, function, inhibition, and disease. Biopolymers. févr 2013;99(2):155-63.

43. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, Darrah E, Haque UJ, Lee DM, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. Sci Transl Med. 30 oct 2013;5(209):209ra150.

44. van Beers JJBC, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J, Oosterink E, Božič B, Pruijn GJM. The rheumatoid arthritis synovial fluid citrullinome reveals novel citrullinated epitopes in apolipoprotein E, myeloid nuclear differentiation antigen, and β-actin. Arthritis Rheum. janv 2013;65(1):69-80.

45. Wang F, Chen F-F, Gao W-B, Wang H-Y, Zhao N-W, Xu M, et al. Identification of citrullinated peptides in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using LC-MALDI-TOF/TOF. Clin Rheumatol. sept 2016;35(9):2185-94.

46. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol. 15 janv 2007;176(2):231-41.

47. Konig MF, Andrade F. A Critical Reappraisal of Neutrophil Extracellular Traps and NETosis Mimics Based on Differential Requirements for Protein Citrullination. Front Immunol. 2016;7:461.

48. Nakayama-Hamada M, Suzuki A, Kubota K, Takazawa T, Ohsaka M, Kawaida R, et al. Comparison of enzymatic properties between hPADI2 and hPADI4. Biochem Biophys Res Commun. 4 févr 2005;327(1):192-200.

49. Blachère NE, Parveen S, Frank MO, Dill BD, Molina H, Orange DE. High-Titer Rheumatoid Arthritis Antibodies Preferentially Bind Fibrinogen Citrullinated by Peptidylarginine Deiminase 4. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. mai 2017;69(5):986-95.

50. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R, Méchin M-C, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. Arthritis Rheum. nov 2007;56(11):3541-53.

51. Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhiro S, et al. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. Rheumatol Oxf Engl. janv 2005;44(1):40-50.

52. Spengler J, Lugonja B, Ytterberg AJ, Zubarev RA, Creese AJ, Pearson MJ, et al. Release of Active Peptidyl Arginine Deiminases by Neutrophils Can Explain Production of Extracellular Citrullinated Autoantigens in Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. déc 2015;67(12):3135-45.

53. Vossenaar ER, Radstake TRD, van der Heijden A, van Mansum M a. M, Dieteren C, de Rooij D-J, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. Ann Rheum Dis. avr 2004;63(4):373-81.

54. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. Epidemiol Rheum Dis [Internet]. 2001 [cité 11 janv 2021];(Ed. 2). Disponible sur: https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20033069305

55. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. Semin Arthritis Rheum. juin 1997;26(6):817-23.

56. Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. juin 1994;37(6):808-13.

57. Shah L, Elshaikh AO, Lee R, Joy Mathew C, Jose MT, Cancarevic I. Do Menopause and Aging Affect the Onset and Progression of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus? Cureus. 14 oct 2020;12(10):e10944.

58. Talsania M, Scofield RH. Menopause and rheumatic disease. Rheum Dis Clin North Am. mai 2017;43(2):287-302.

59. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. Med Clin North Am. mai 2015;99(3):521-34.

60. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. Eur J Epidemiol. mai 2015;30(5):449-57.

61. Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids and hormone replacement therapy. Arthritis Rheum. juill 1995;38(7):902-6.

62. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. Medicina (Mex). 18 sept 2019;55(9):602.

63. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: https://ard.bmj.com/content/69/12/2062

64. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. J Autoimmun. 1 mai 2010;34(3):J258-65.

65. Sparks JA, Chang S-C, Deane KD, Gan RW, Demoruelle MK, Feser ML, et al. Associations of Smoking and Age With Inflammatory Joint Signs Among Unaffected First-Degree Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients: Results From Studies of the Etiology of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(8):1828-38.

66. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1 juin 2010;69(6):1072-6.

67. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. Thorax. 1 août 1986;41(8):596-601.

68. Turner S, Cherry N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. Occup Environ Med. 1 juill 2000;57(7):443-7.

69. Mehri F, Jenabi E, Bashirian S, Shahna FG, Khazaei S. The association Between Occupational Exposure to silica and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. Saf Health Work. juin 2020;11(2):136-42.

70. Gan RW, Deane KD, Zerbe GO, Demoruelle MK, Weisman MH, Buckner JH, et al. Relationship between air pollution and positivity of RA-related autoantibodies in individuals without established RA: a report on SERA. Ann Rheum Dis. 1 déc 2013;72(12):2002-5.

71. Sun G, Hazlewood G, Bernatsky S, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Association between Air Pollution and the Development of Rheumatic Disease: A Systematic Review [Internet]. Vol. 2016, International Journal of Rheumatology. Hindawi; 2016 [cité 12 janv 2021]. p. e5356307. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/ijr/2016/5356307/

72. Chang K-H, Hsu C-C, Muo C-H, Hsu CY, Liu H-C, Kao C-H, et al. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study. Environ Int. 1 sept 2016;94:495-9.

73. De Roos Anneclaire J., Koehoorn Mieke, Tamburic Lillian, Davies Hugh W., Brauer Michael. Proximity to Traffic, Ambient Air Pollution, and Community Noise in Relation to Incident Rheumatoid Arthritis. Environ Health Perspect. 1 oct 2014;122(10):1075-80.

74. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study - Merlino - 2004 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.11434

75. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant Micronutrients and Risk of Rheumatoid Arthritis in a Cohort of Older Women. Am J Epidemiol. 15 févr 2003;157(4):345-54.

76. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of ω-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. janv 2018;45:114-124.e4.

77. Pasparakis C, Esbaugh AJ, Burggren W, Grosell M. Impacts of deepwater horizon oil on fish. Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol CBP. oct 2019;224:108558.

78. Kremer JM, Lawrence DA, Petrillo GF, Litts LL, Mullaly PM, Rynes RI, et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs clinical and immune correlates. Arthritis Rheum. 1995;38(8):1107-14.

79. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3804-12.

80. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther. 8 févr 2007;9(1):R16.

81. Turner ND, Lloyd SK. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. Exp Biol Med. avr 2017;242(8):813-39.

82. Zijp IM, Korver O, Tijburg LB. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. Crit Rev Food Sci Nutr. sept 2000;40(5):371-98.

83. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: https://ard.bmj.com/content/76/8/1357

84. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, Hensor EMA, Das S, Bissell L-A, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. Ann Rheum Dis. 1 sept 2015;74(9):1659-66.

85. He J, Wang Y, Feng M, Zhang X, Jin Y-B, Li X, et al. Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis—a cross section multicenter study. Clin Rheumatol. 1 déc 2016;35(12):2901-8.

86. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. J Rheumatol. 1 févr 2002;29(2):246-54.

87. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case–control study. Rheumatol Int. 1 mars 2015;35(3):533-9.

88. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case–control studies | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: https://ard.bmj.com/content/68/2/222

89. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol. 1999;23(1):40-54.

90. Belkahla N, Maamouri N, Ouerghi H, Ben Ammar A. [Role of intestinal flora in inflammatory bowel disease and probiotics place in their management]. Tunis Med. mars 2005;83(3):132-6.

91. Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by a Proteus urinary tract infection. APMIS. 2014;122(5):363-8.

92. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM. When and Where Does Inflammation Begin in Rheumatoid Arthritis? Curr Opin Rheumatol. janv 2014;26(1):64-71.

93. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1 janv 2006;35(3):169-74.

94. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. Respir Med. 1 juill 2012;106(7):1040-7.

95. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, Kervitsky A, Meehan RT, Brown KK, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. Clin Rheumatol. 1 mai 2009;28(5):611-3.

96. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, Chartier-Logan CJ, Parish MC, Pedraza IF, et al. Sputum Autoantibodies in Patients With Established Rheumatoid Arthritis and Subjects at Risk of Future Clinically Apparent Disease. Arthritis Rheum. 2013;65(10):2545-54.

97. Figure 2 : Schéma comparatif d'une articulation normale et d'une... [Internet]. ResearchGate. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schema-comparatif-dune-articulation-normale-et-dune-articulation-arthritique-au-stade_fig2_343961152

98. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 8 déc 2011;365(23):2205-19.

99. Weyand CM, Goronzy JJ. Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. mai 2017;13(5):291-301.

100. Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. août 2016;12(8):472-85.

101. Cascão R, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. Autoimmun Rev. 1 juin 2010;9(8):531-5.

102. Poubelle PE, Chakravarti A, Fernandes MJ, Doiron K, Marceau A-A. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. Arthritis Res Ther. 6 mars 2007;9(2):R25.

103. O'Neil LJ, Kaplan MJ. Neutrophils in Rheumatoid Arthritis: Breaking Immune Tolerance and Fueling Disease. Trends Mol Med. mars 2019;25(3):215-27.

104. Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes - Cours Pharmacie [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html

105. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KMJ, Kitas GD. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. Rheumatol Int. févr 2011;31(2):153-64.

106. Polyarthrite rhumatoïde : le renouveau thérapeutique [Internet]. 2011 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: https://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/05/29/10895-polyarthrite-rhumatoide-renouveau-therapeutique

107. Szekanecz Z, Pakozdi A, Szentpetery A, Besenyei T, Koch AE. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. Front Biosci Elite Ed. 1 juin 2009;1:44-51.

108. Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. Mediators Inflamm. 2016;2016:6813016.

109. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. Angiogenesis. oct 2015;18(4):433-48.

110. Haringman J, Gerlag D, Zwinderman A, Smeets T, Kraan M, Baeten D, et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. juin 2005;64(6):834-8.

111. Mills CD. Molecular basis of « suppressor » macrophages. Arginine metabolism via the nitric oxide synthetase pathway. J Immunol Baltim Md 1950. 15 avr 1991;146(8):2719-23.

112. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends Immunol. déc 2004;25(12):677-86.

113. Pap T, Meinecke I, Müller-Ladner U, Gay S. Are fibroblasts involved in joint destruction? Ann Rheum Dis. nov 2005;64 Suppl 4:iv52-54.

114. Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. Rheumatol Oxf Engl. juin 2006;45(6):669-75.

115. Neumann E, Lefèvre S, Zimmermann B, Gay S, Müller-Ladner U. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts. Trends Mol Med. oct 2010;16(10):458-68.

116. Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM. Hypoxia--a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 31 janv 2012;8(3):153-62.

117. Lebre MC, Jongbloed SL, Tas SW, Smeets TJM, McInnes IB, Tak PP. Rheumatoid Arthritis Synovium Contains Two Subsets of CD83−DC-LAMP− Dendritic Cells with Distinct Cytokine Profiles. Am J Pathol. 1 avr 2008;172(4):940-50.

118. Dendritic Cell Apoptosis in the Maintenance of Immune Tolerance | Science [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: https://science.sciencemag.org/content/311/5764/1160

119. Expression and function of CD80 and CD86 costimulator molecules on synovial dendritic cells in chronic arthritis - Summers - 1996 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780390804

120. Potential Mechanisms of Interferon-α Induced Autoimmunity: Autoimmunity: Vol 36, No 8 [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08916930310001602137

121. The Role of Stat4 in Species-Specific Regulation of Th Cell Development by Type I IFNs | The Journal of Immunology [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: https://www.jimmunol.org/content/161/12/6567.short

122. Cerutti A, Qiao X, He B. Plasmacytoid dendritic cells and the regulation of immunoglobulin heavy chain class switching. Immunol Cell Biol. 2005;83(5):554-62.

123. Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. Neurology. 12 juin 2007;68(24 Suppl 4):S8-11.

124. Interferon-β for treatment of rheumatoid arthritis? | Arthritis Research & Therapy | Full Text [Internet]. [cité 22 janv 2021]. Disponible sur: https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar598

125. Haji Abdolvahab M, Mofrad MRK, Schellekens H. Chapter Eight - Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects. In: Jeon KW, Galluzzi L, éditeurs. International Review of Cell and Molecular Biology [Internet]. Academic Press; 2016 [cité 8 sept 2021]. p. 343-72. (International Review of Cell and Molecular Biology; vol. 326). Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1937644816300521

126. Wehr P, Purvis H, Law S -C., Thomas R. Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol. avr 2019;196(1):12-27.

127. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. N Engl J Med. 27 août 2009;361(9):888-98.

128. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. Curr Opin Immunol. 1 déc 2007;19(6):652-7.

129. A brief history of T H 17, the first major revision in the T H 1/T H 2 hypothesis of T cell–mediated tissue damage | Nature Medicine [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: https://www.nature.com/articles/nm1551

130. Suppression of Immune Induction of Collagen-Induced Arthritis in IL-17-Deficient Mice | The Journal of Immunology [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: https://www.jimmunol.org/content/171/11/6173

131. Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. Arthritis Rheum. 2002;46(3):802-5.

132. Divergent Pro- and Antiinflammatory Roles for IL-23 and IL-12 in Joint Autoimmune Inflammation | Journal of Experimental Medicine | Rockefeller University Press [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: https://rupress.org/jem/article/198/12/1951/39928/Divergent-Pro-and-Antiinflammatory-Roles-for-IL-23

133. Transforming growth factor-β induces development of the T H 17 lineage | Nature [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://www-nature-com.ezproxy.uca.fr/articles/nature04754

134. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFβ in the Context of an Inflammatory Cytokine Milieu Supports De Novo Differentiation of IL-17-Producing T Cells. Immunity. 1 févr 2006;24(2):179-89.

135. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector T H 17 and regulatory T cells. Nature. mai 2006;441(7090):235-8.

136. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jäger A, Strom TB, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T H 17 cells. Nature. juill 2007;448(7152):484-7.

137. Nurieva R, Yang XO, Martinez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. Nature. juill 2007;448(7152):480-3.

138. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs T H -17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. Nat Immunol. sept 2007;8(9):967-74.

139. Interleukins 1β and 6 but not transforming growth factor-β are essential for the differentiation of interleukin 17–producing human T helper cells | Nature Immunology [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://www-nature-com.ezproxy.uca.fr/articles/ni1496

140. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17–producing helper T cells | Nature Immunology [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://www-nature-com.ezproxy.uca.fr/articles/ni1497

141. Enhancing Effect of IL-17 on IL-1-Induced IL-6 and Leukemia Inhibitory Factor Production by Rheumatoid Arthritis Synoviocytes and Its Regulation by Th2 Cytokines | The Journal of Immunology [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://www-jimmunol-org.ezproxy.uca.fr/content/161/1/409.short

142. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 Family Members and Inflammation. Immunity. 1 oct 2004;21(4):467-76.

143. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. Nat Immunol. nov 2005;6(11):1133-41.

144. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. | Journal of Experimental Medicine | Rockefeller University Press [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://rupress.org/jem/article/183/6/2593/21433/T-cell-interleukin-17-induces-stromal-cells-to

145. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction | Journal of Experimental Medicine | Rockefeller University Press [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://rupress.org/jem/article/203/12/2673/46311/Th17-functions-as-an-osteoclastogenic-helper-T

146. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird PA, Lee CS, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). Arthritis Rheum. 2006;54(4):1122-31.

147. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17–producing T helper memory cells. Nat Immunol. juin 2007;8(6):639-46.

148. LY2439821, a humanized anti–interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study - Genovese - 2010 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur: https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.uca.fr/doi/full/10.1002/art.27334

149. Seyler TM, Park YW, Takemura S, Bram RJ, Kurtin PJ, Goronzy JJ, et al. BLyS and APRIL in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 1 nov 2005;115(11):3083-92.

150. Ohata J, Zvaifler NJ, Nishio M, Boyle DL, Kalled SL, Carson DA, et al. Fibroblast-Like Synoviocytes of Mesenchymal Origin Express Functional B Cell-Activating Factor of the TNF Family in Response to Proinflammatory Cytokines. J Immunol. 15 janv 2005;174(2):864-70.

151. Memory B cell subsets and plasmablasts are lower in early than in long-standing Rheumatoid Arthritis | SpringerLink [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: https://link.springer.com/article/10.1186/s12865-014-0028-1

152. Fekete A, Soos L, Szekanecz Z, Szabo Z, Szodoray P, Barath S, et al. Disturbances in B- and T-cell homeostasis in rheumatoid arthritis: Suggested relationships with antigen-driven immune responses. J Autoimmun. 1 sept 2007;29(2):154-63.

153. Souto-Carneiro MM, Mahadevan V, Takada K, Fritsch-Stork R, Nanki T, Brown M, et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. Arthritis Res Ther. 5 juin 2009;11(3):R84.

154. Alivernini S, Tolusso B, Fedele AL, Di Mario C, Ferraccioli G, Gremese E. The B side of rheumatoid arthritis pathogenesis. Pharmacol Res. 1 nov 2019;149:104465.

155. B cells inhibit bone formation in rheumatoid arthritis by suppressing osteoblast differentiation | Nature Communications [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: https://www.nature.com/articles/s41467-018-07626-8

156. Epigenome-wide association study of rheumatoid arthritis identifies differentially methylated loci in B cells | Human Molecular Genetics | Oxford Academic [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: https://academic.oup.com/hmg/article/26/14/2803/3798734

157. Alivernini S, Gremese E, McSharry C, Tolusso B, Ferraccioli G, McInnes IB, et al. MicroRNA-155—at the Critical Interface of Innate and Adaptive Immunity in Arthritis. Front Immunol [Internet]. 2018 [cité 27 janv 2021];8. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01932/full

158. Alivernini S, Kurowska-Stolarska M, Tolusso B, Benvenuto R, Elmesmari A, Canestri S, et al. MicroRNA-155 influences B-cell function through PU.1 in rheumatoid arthritis. Nat Commun. 27 sept 2016;7(1):12970.

159. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. Ann Rheum Dis. 1 févr 2019;78(2):179-85.

160. B la Polyarthrite Rhumatoïde c généralités [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://m.20-bal.com/doc/9505/index.html

161. La polyarthrite rhumatoïde - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/-la-polyarthrite-rhumatoide-

162. Cofer CF des E en R. Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde. :30.

163. La polyarthrite rhumatoïde [Internet]. https://www.passeportsante.net/. 2012 [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=polyarthrite_pm

164. Bouysset M, Tebib J-G, Cyteval C, Coury F. Le pied de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr. 1 avr 2014;81(2):109-14.

165. Netgen. Prise en charge d'une polyarthrite débutante [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-547/Prise-en-charge-d-une-polyarthrite-debutante

166. Nodules rhumatoïdes [Internet]. Pinterest. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.pinterest.com/pin/569564684104514943/

167. Les complications de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. VIDAL. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

168. Polyarthrite rhumatoïde (PR) - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr

169. ganglion enflé et plaque rouge en bas du dos : Zona ? - Dossier médical personnel - FORUM Vie Pratique - Doctissimo [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://forum.doctissimo.fr/viepratique/Dossier-medical-personnel/ganglion-plaque-zona-sujet_1181_1.htm

170. Daada S, Mzabi A, Hassine IB, Rezgui A, Karmani M, Mrad B, et al. Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : « le poumon rhumatoïde ». Rev Médecine Interne. 1 juin 2016;37:A101.

171. Diagnostic de Fibrose pulmonaire idiopathique [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://professionnels.roche.fr/therapeutic-areas/fibrose-pulmonaire-idiopathique0/pathologie/diagnostic.html

172. Pneumopathie interstitielle dans la polyarthrite rhumatoïde - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-318/Pneumopathie-interstitielle-dans-la-polyarthrite-rhumatoide

173. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 15 janv 2004;93(2):198-200.

174. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum. déc 2001;44(12):2737-45.

175. Charles-Schoeman C. Cardiovascular Disease and Rheumatoid Arthritis: An Update. Curr Rheumatol Rep. oct 2012;14(5):455-62.

176. Symptômes et bilan de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/symptomes-diagnostic-evolution

177. DAS 28 [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1714-das-28

178. Le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. VIDAL. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

179. Recommandations Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. VIDAL. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthrite-rhumatoide-1481.html

180. Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. J Chronic Dis. 1 juill 1976;29(7):459-67.

181. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1982;11(2):81-6.

182. Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. Br Med J Clin Res Ed. 15 juin 1985;290(6484):1797-9.

183. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res. 2008;59(12):1690-7.

184. Goodson NJ, Solomon DH. The cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol. mars 2006;18(2):135-40.

185. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in atherosclerosis. Circ Res. 18 janv 2019;124(2):315-27.

186. Turesson C, Matteson EL. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol. mars 2007;19(2):190-6.

187. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol. avr 2012;2(2):1143-211.

188. Tipton CM. Susruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. juin 2008;104(6):1553-6.

189. Lebleu B. L'éducation physique selon Hippocrate et Galien [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: https://agora.qc.ca/documents/Education_physique--Leducation_physique_selon_Hippocrate_et_Galien_par_Bernard_Lebleu

190. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. Lancet Lond Engl. 21 nov 1953;262(6795):1053-7.

191. Messerli FH, Messerli AW, Lüscher TF. Eisenhower's billion-dollar heart attack--50 years later. N Engl J Med. 22 sept 2005;353(12):1205-7.

192. Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. Trials. 4 avr 2011;12:92.

193. Vernikos J, Schneider VS. Space, gravity and the physiology of aging: parallel or convergent disciplines? A mini-review. Gerontology. 2010;56(2):157-66.

194. Mission Alpha : comme Thomas Pesquet, les spationautes sont des sportifs de l'espace [Internet]. Franceinfo. 2021 [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sports/mission-alpha-comme-thomas-pesquet-les-spationautes-sont-des-sportifs-de-l-espace_4448691.html

195. Hill A, Ward S, Deino A, Curtis G, Drake R. Earliest Homo. Nature. févr 1992;355(6362):719-22.

196. Fenner JN. Cross-cultural estimation of the human generation interval for use in genetics-based population divergence studies. Am J Phys Anthropol. oct 2005;128(2):415-23.

197. Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB. Physical Activity, Energy Expenditure and Fitness: An Evolutionary Perspective. Int J Sports Med. juill 1998;19(05):328-35.

198. Panter-Brick C. Sexual division of labor: energetic and evolutionary scenarios. Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc. oct 2002;14(5):627-40.

199. Tremblay MS, Esliger DW, Copeland JL, Barnes JD, Bassett DR. Moving forward by looking back: lessons learned from long-lost lifestyles. Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab. août 2008;33(4):836-42.

200. O'Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Achieving hunter-gatherer fitness in the 21(st) century: back to the future. Am J Med. déc 2010;123(12):1082-6.

201. Bassett DR. Physical activity of Canadian and American children: a focus on youth in Amish, Mennonite, and modern cultures. Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab. août 2008;33(4):831-5.

202. Dunstan DW, Barr ELM, Healy GN, Salmon J, Shaw JE, Balkau B, et al. Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). Circulation. 26 janv 2010;121(3):384-91.

203. James WPT. The fundamental drivers of the obesity epidemic. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. mars 2008;9 Suppl 1:6-13.

204. Lanningham-Foster L, Nysse LJ, Levine JA. Labor saved, calories lost: the energetic impact of domestic labor-saving devices. Obes Res. oct 2003;11(10):1178-81.

205. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. févr 2011;11(2):85-97.

206. Ferraccioli G, Gremese E. Adiposity, joint and systemic inflammation: the additional risk of having a metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13211.

207. Hayes M, Chustek M, Heshka S, Wang Z, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Low physical activity levels of modern Homo sapiens among free-ranging mammals. Int J Obes 2005. janv 2005;29(1):151-6.

208. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. J Am Coll Cardiol. 22 janv 2008;51(3):249-55.

209. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: A Focus on the Okinawan Diet. Mech Ageing Dev. 2014;136-137:148-62.

210. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. Am J Med. mars 2015;128(3):229-38.

211. Eaton CB. Obesity as a risk factor for osteoarthritis: mechanical versus metabolic. Med Health R I. juill 2004;87(7):201-4.

212. Grazio S, Balen D. [Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis]. Lijec Vjesn. févr 2009;131(1-2):22-6.

213. Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, Fonti GL, Chimenti MS, Sunzini F, et al. Challenges in the treatment of Rheumatoid Arthritis. Autoimmun Rev. juill 2019;18(7):706-13.

214. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. avr 2020;39(4):1039-47.

215. Rehling T, Bjørkman A-SD, Andersen MB, Ekholm O, Molsted S. Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis. J Diabetes Res [Internet]. 6 déc 2019 [cité 16 févr 2021];2019. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925775/

216. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Chen Y-DI, Tipton L, Staten MA, et al. Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2 juill 2013;159(1):1-12.

217. Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. Metabolism. nov 2013;62(11):1543-52.

218. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab. sept 2009;94(9):3171-82.

219. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, Shenouda SM, Widlansky ME, Schulz E, et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. Arterioscler Thromb Vasc Biol. déc 2007;27(12):2650-6.

220. Schenk S, Horowitz JF. Acute exercise increases triglyceride synthesis in skeletal muscle and prevents fatty acid-induced insulin resistance. J Clin Invest. juin 2007;117(6):1690-8.

221. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc. déc 2019;70(6).

222. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 29 oct 2010;107(9):1058-70.

223. Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW, Winkler EAH, Owen N. Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06. Eur Heart J. mars 2011;32(5):590-7.

224. Howard BJ, Balkau B, Thorp AA, Magliano DJ, Shaw JE, Owen N, et al. Associations of overall sitting time and TV viewing time with fibrinogen and C reactive protein: the AusDiab study. Br J Sports Med. 1 févr 2015;49(4):255-8.

225. Thosar SS, Bielko SL, Wiggins CC, Klaunig JE, Mather KJ, Wallace JP. Antioxidant vitamin C prevents decline in endothelial function during sitting. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 7 avr 2015;21:1015-21.

226. Zhang N, Andresen BT, Zhang C. Inflammation and reactive oxygen species in cardiovascular disease. World J Cardiol. 26 déc 2010;2(12):408-10.

227. Molsted S, Tribler J, Snorgaard O. Musculoskeletal pain in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. mai 2012;96(2):135-40.

228. Pai L-W, Hung C-T, Li S-F, Chen L-L, Chung Y-C, Liu H-L. Musculoskeletal pain in people with and without type 2 diabetes in Taiwan: a population-based, retrospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 20 nov 2015;16:364.

229. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. Biology. 11 mai 2019;8(2).

230. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. Rheum Dis Clin North Am. nov 2010;36(4):681-99.

231. Lu M-C, Yan S-T, Yin W-Y, Koo M, Lai N-S. Risk of rheumatoid arthritis in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based case-control study. PloS One. 2014;9(7):e101528.

232. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 4 mai 2011;305(17):1790-9.

233. Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. déc 2012;98(3):349-60.

234. Carter S, Hartman Y, Holder S, Thijssen DH, Hopkins ND. Sedentary Behavior and Cardiovascular Disease Risk: Mediating Mechanisms. Exerc Sport Sci Rev. avr 2017;45(2):80-6.

235. Stamatakis E, Hamer M, Dunstan DW. Screen-based entertainment time, all-cause mortality, and cardiovascular events: population-based study with ongoing mortality and hospital events follow-up. J Am Coll Cardiol. 18 janv 2011;57(3):292-9.

236. Johnson BD, Mather KJ, Wallace JP. Mechanotransduction of shear in the endothelium: basic studies and clinical implications. Vasc Med Lond Engl. oct 2011;16(5):365-77.

237. Padilla J, Sheldon RD, Sitar DM, Newcomer SC. Impact of acute exposure to increased hydrostatic pressure and reduced shear rate on conduit artery endothelial function: a limb-specific response. Am J Physiol Heart Circ Physiol. sept 2009;297(3):H1103-1108.

238. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. Autoimmun Rev. juill 2019;18(7):679-90.

239. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 19 déc 2002;420(6917):868-74.

240. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. Circ Res. 26 oct 2018;123(10):1118-20.

241. Reiss AB, Silverman A, Khalfan M, Vernice NA, Kasselman LJ, Carsons SE, et al. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. Curr Pharm Des. 2019;25(9):969-86.

242. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. Circ J Off J Jpn Circ Soc. juin 2009;73(6):977-85.

243. IMAJ | The Israel Medicine Association Journal | Volume 21, Number 7, July 2019 | Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?year=2019&month=07&page=460

244. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 1 mai 2016;83(3):265-70.

245. Fenton SAM, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Duda JL, Metsios GS, Kitas GD. Sedentary behaviour in rheumatoid arthritis: definition, measurement and implications for health. Rheumatology. 1 févr 2018;57(2):213-26.

246. Yu C, Rouse PC, Veldhuijzen Van Zanten JJCS, Ntoumanis N, Kitas GD, Duda JL, et al. Subjective and objective levels of physical activity and their association with cardiorespiratory fitness in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Res Ther. 13 mars 2015;17:59.

247. Kramer HR, Fontaine KR, Bathon JM, Giles JT. Muscle density in rheumatoid arthritis: associations with disease features and functional outcomes. Arthritis Rheum. août 2012;64(8):2438-50.

248. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. Arthritis Rheum. 15 oct 2008;59(10):1407-15.

249. Greene BL, Haldeman GF, Kaminski A, Neal K, Lim SS, Conn DL. Factors affecting physical activity behavior in urban adults with arthritis who are predominantly African-American and female. Phys Ther. avr 2006;86(4):510-9.

250. Summers GD, Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. Nat Rev Rheumatol. août 2010;6(8):445-51.

251. Prioreschi A, Makda MA, Tikly M, McVeigh JA. Habitual Physical Activity, Sedentary Behaviour and Bone Health in Rheumatoid Arthritis. Int J Sports Med. nov 2015;36(12):1021-6.

252. Dimitroulas T, Nikas SN, Trontzas P, Kitas GD. Biologic therapies and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 1 août 2013;12(10):958-66.

253. Tanaka H, Seals DR. Invited Review: Dynamic exercise performance in Masters athletes: insight into the effects of primary human aging on physiological functional capacity. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. nov 2003;95(5):2152-62.

254. Carnethon MR, Gidding SS, Nehgme R, Sidney S, Jacobs DR, Liu K. Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. JAMA. 17 déc 2003;290(23):3092-100.

255. Chase NL, Sui X, Lee D, Blair SN. The association of cardiorespiratory fitness and physical activity with incidence of hypertension in men. Am J Hypertens. avr 2009;22(4):417-24.

256. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA. 20 mai 2009;301(19):2024-35.

257. Lee D-C, Sui X, Church TS, Lee I-M, Blair SN. Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. Diabetes Care. févr 2009;32(2):257-62.

258. Greenhaff PL, Hargreaves M. « Systems biology » in human exercise physiology: is it something different from integrative physiology? J Physiol. 1 mars 2011;589(Pt 5):1031-6.

259. Thijssen DHJ, Maiorana AJ, O'Driscoll G, Cable NT, Hopman MTE, Green DJ. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. Eur J Appl Physiol. mars 2010;108(5):845-75.

260. Stein TP, Bolster DR. Insights into muscle atrophy and recovery pathway based on genetic models. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. juill 2006;9(4):395-402.

261. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Circulation. 28 août 2007;116(9):1081-93.

262. Veldhuijzen van Zanten JJCS, Rouse PC, Hale ED, Ntoumanis N, Metsios GS, Duda JL, et al. Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients

with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. Sports Med Auckl NZ. oct 2015;45(10):1401-12.

263. Wilcox S, Der Ananian C, Abbott J, Vrazel J, Ramsey C, Sharpe PA, et al. Perceived exercise barriers, enablers, and benefits among exercising and nonexercising adults with arthritis: results from a qualitative study. Arthritis Rheum. 15 août 2006;55(4):616-27.

264. Hallam KT, Bilsborough S, de Courten M. “Happy feet”: evaluating the benefits of a 100-day 10,000 step challenge on mental health and wellbeing. BMC Psychiatry. 24 janv 2018;18:19.

265. Tudor-Locke C, Bassett DR. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. Sports Med Auckl NZ. 2004;34(1):1-8.

266. Les bienfaits du HIIT pour l’organisme - L’Équipe [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: https://www.lequipe.fr/Coaching/Fitness/Actualites/Les-bienfaits-du-hiit-pour-l-organisme/1250945

267. Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol. 9 déc 2008;52(24):1949-56.

268. Berman MG, Jonides J, Kaplan S. The cognitive benefits of interacting with nature. Psychol Sci. déc 2008;19(12):1207-12.

269. Simonsick EM, Guralnik JM, Volpato S, Balfour J, Fried LP. Just get out the door! Importance of walking outside the home for maintaining mobility: findings from the women’s health and aging study. J Am Geriatr Soc. févr 2005;53(2):198-203.

270. Loy SF, Hoffmann JJ, Holland GJ. Benefits and practical use of cross-training in sports. Sports Med Auckl NZ. janv 1995;19(1):1-8.

271. White LJ, Dressendorfer RH, Muller SM, Ferguson MA. Effectiveness of cycle cross-training between competitive seasons in female distance runners. J Strength Cond Res. mai 2003;17(2):319-23.

272. Kraemer WJ, Ratamess NA, French DN. Resistance training for health and performance. Curr Sports Med Rep. juin 2002;1(3):165-71.

273. Di Giuseppe D, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. Arthritis Res Ther [Internet]. 2015 [cité 14 mars 2021];17(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365521/

274. Sandberg MEC, Wedrén S, Klareskog L, Lundberg IE, Opava CH, Alfredsson L, et al. Patients with regular physical activity before onset of rheumatoid arthritis present with milder disease. Ann Rheum Dis. août 2014;73(8):1541-4.

275. Douleur : comparaison des échelles d’évaluation de l’expérience subjective | Psychomédia [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2015-11-01/echelles-d-evalution-de-la-douleur

276. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. J Rheumatol. oct 1992;19(10):1505-10.

277. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. Am J Clin Nutr. déc 2006;84(6):1463-72.

278. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. Int J Cardiol. sept 2002;85(1):89-99.

279. Cooney JK, Law R-J, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, et al. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. J Aging Res. 13 févr 2011;2011:681640.

280. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 15 déc 2009;61(12):1726-34.

281. Marcora SM, Lemmey AB, Maddison PJ. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. J Rheumatol. juin 2005;32(6):1031-9.

282. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Roubenoff R. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. Arthritis Rheum. mars 1996;39(3):415-26.

283. Tresguerres FGF, Torres J, López-Quiles J, Hernández G, Vega JA, Tresguerres IF. The osteocyte: A multifunctional cell within the bone. Ann Anat Anat Anz Off Organ Anat Ges. janv 2020;227:151422.

284. Franck H, Gottwalt J. Peripheral bone density in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. oct 2009;28(10):1141-5.

285. Madsen OR, Egsmose C, Hansen B, Sørensen OH. Soft tissue composition, quadriceps strength, bone quality and bone mass in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. févr 1998;16(1):27-32.

286. de Jong Z, Munneke M, Jansen LM, Ronday K, van Schaardenburg DJ, Brand R, et al. Differences between participants and nonparticipants in an exercise trial for adults with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 15 août 2004;51(4):593-600.

287. Xu D, Hong Y, Li J, Chan K. Effect of tai chi exercise on proprioception of ankle and knee joints in old people. Br J Sports Med. févr 2004;38(1):50-4.

288. Buchanan CI, Marsh RL. Effects of exercise on the biomechanical, biochemical and structural properties of tendons. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. déc 2002;133(4):1101-7.

289. Benjamin M, Ralphs JR. Tendons and ligaments--an overview. Histol Histopathol. oct 1997;12(4):1135-44.

290. Arokoski JP, Jurvelin JS, Väätäinen U, Helminen HJ. Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading. Scand J Med Sci Sports. août 2000;10(4):186-98.

291. Scholes: Oxford Textbook of Rheumatology 3rd edn... - Google Scholar [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Oxford+Textbook+of+Rheumatology&author=S+Scholes&author=A+Bull&author=A+Unsworth&author=A+Amis&publication_year=2004&

292. Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. Exerc Immunol Rev. 2006;12:34-53.

293. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. J Physiol. 15 mars 2005;563(Pt 3):945-55.

294. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, McFarlin BK, et al. Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. Brain Behav Immun. sept 2005;19(5):389-97.

295. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. J Appl Physiol. 1 août 2007;103(2):693-9.

296. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nat Rev Immunol. sept 2011;11(9):607-15.

297. Am P, Bk P. The anti-inflammatory effect of exercise [Internet]. Vol. 98, Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985). J Appl Physiol (1985); 2005 [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772055/

298. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol. 1 mars 2012;590(Pt 5):1077-84.

299. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation. 19 juin 2007;115(24):3086-94.

300. Stutts WC. Physical activity determinants in adults. Perceived benefits, barriers, and self efficacy. AAOHN J Off J Am Assoc Occup Health Nurses. nov 2002;50(11):499-507.

301. Kimm SYS, Glynn NW, McMahon RP, Voorhees CC, Striegel-Moore RH, Daniels SR. Self-perceived barriers to activity participation among sedentary adolescent girls. Med Sci Sports Exerc. mars 2006;38(3):534-40.

302. Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJF, Bradwell SN, Gibala MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. juin 2005;98(6):1985-90.

303. Gibala MJ, Little JP, van Essen M, Wilkin GP, Burgomaster KA, Safdar A, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. J Physiol. 15 sept 2006;575(Pt 3):901-11.

304. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. déc 2011;111(6):1554-60.

305. Bartlett DB, Willis LH, Slentz CA, Hoselton A, Kelly L, Huebner JL, et al. Ten weeks of high-intensity interval walk training is associated with reduced disease activity and improved innate immune function in older adults with rheumatoid arthritis: a pilot study. Arthritis Res Ther. 14 juin 2018;20(1):127.

306. Bartlett DB, Shepherd SO, Wilson OJ, Adlan AM, Wagenmakers AJM, Shaw CS, et al. Neutrophil and Monocyte Bactericidal Responses to 10 Weeks of Low-Volume High-Intensity Interval or Moderate-Intensity Continuous Training in Sedentary Adults. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8148742.

307. Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, Jung ME, Bourne JE, Voth E, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. 1 sept 2015;119(5):508-16.

308. Durrer C, Francois M, Neudorf H, Little JP. Acute high-intensity interval exercise reduces human monocyte Toll-like receptor 2 expression in type 2 diabetes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1 avr 2017;312(4):R529-38.

309. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. Am J Med. juill 2000;109(1):33-44.

310. Sandstad J, Stensvold D, Hoff M, Nes BM, Arbo I, Bye A. The effects of high intensity interval training in women with rheumatic disease: a pilot study. Eur J Appl Physiol. oct 2015;115(10):2081-9.

311. Häkkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. mars 2001;44(3):515-22.

312. Der Ananian C, Wilcox S, Saunders R, Watkins K, Evans A. Factors that influence exercise among adults with arthritis in three activity levels. Prev Chronic Dis. juill 2006;3(3):A81.

313. Kamwendo K, Askenbom M, Wahlgren C. Physical activity in the life of the patient with rheumatoid arthritis. Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther. 1999;4(4):278-92.

314. Kaptein SA, Backman CL, Badley EM, Lacaille D, Beaton DE, Hofstetter C, et al. Choosing where to put your energy: a qualitative analysis of the role of physical activity in the lives of working adults with arthritis. Arthritis Care Res. juill 2013;65(7):1070-6.

Résumé :

La Polyarthrite Rhumatoïde est une maladie auto-immune, inflammatoire, articulaire, diagnostiquée dans tous les pays du monde. Elle constitue un handicap quotidien pour les patients qui en souffrent, en limitant leur capacité à l'effort et leurs mouvements.

La fatigue occasionnée associée aux douleurs des membres les pousse à la sédentarité, aggravant le pronostic de la maladie. Des troubles cardiovasculaires et de la dépression apparaissent parfois.

Mais depuis quelques années, des études encouragent ces patients à pratiquer une activité physique régulière pour réduire l'importance de leurs symptômes. Il semblerait que certains exercices physiques apportent de nombreux bénéfices à l'organisme en interférant avec le système immunitaire et le processus inflammatoire.

En opposition avec notre mode de vie actuel, elle revient « à la mode » et représente un espoir alternatif pour venir compléter une prise en charge thérapeutique déjà bien établie.

Mots-clés :

- Polyarthrite Rhumatoïde
- Activité physique
- Sédentarité
- Troubles cardiovasculaires
- Système immunitaire
- Inflammation
- Articulations
- Prévention