

# Etat des lieux des comorbidités et des manifestations extra-articulaires au cours de la Polyarthrite rhumatoïde au Maroc

State of play of comorbidities and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis in Morocco

**Ibtissam Bentaleb, Samira Rostom, Meryem Eddaoudi, Sara Bouayad, Rachid Bahiri**

Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé - Maroc.

DOI: 10.24398/A.406.2021;

Rev Mar Rhum 2020; 54: 14-27

## Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, avec une prévalence estimée à 1 % pour les pays développés et de 0,3 à 0,5 % dans les pays en voie de développement. Les manifestations extra-articulaires ainsi que les comorbidités associées à la PR sont fréquentes et très diversifiées. Elles sont grevées d'un taux significatif de morbi-mortalité. Le dépistage systématique de ces dernières s'avère donc nécessaire afin d'optimiser la prise en charge du patient PR. Les données sur les comorbidités ainsi que les manifestations extra-articulaires chez les patients atteints de PR, ont été moins explorées dans les pays en voie de développement. Ce n'est pas le cas pour le Maroc, dont les études récentes ont été menées dans ce sens à l'échelon national et international. Le but de ce travail est d'identifier les différentes publications marocaines ayant traité le profil des comorbidités et les principales manifestations extra-articulaires rencontrées au cours de la PR, afin d'en établir l'état des lieux dans notre pays.

**Mots clés :** Polyarthrite rhumatoïde; Comorbidités; Prévalence; Manifestations extra-articulaires.

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common chronic inflammatory rheumatism, with an estimated prevalence of 1% in developed countries and 0.3-0.5% in developing countries. The extra-articular manifestations as well as the comorbidities associated with RA are frequent and very diverse. They are burdened with a significant rate of morbidity and mortality. Systematic screening of the latter is therefore necessary in order to optimize the management of the RA patient. Data on comorbidities as well as extra-articular manifestations among patients with RA have been less explored in developing countries. This is not the case for Morocco, whose recent studies have been carried out in this direction at both national and international level. The aim of this work, is to identify the various Moroccan publications that have dealt with the profile of comorbidities and the main extra-articular manifestations encountered during RA, in order to establish their findings inventory in our country.

**Key words :** Rheumatoid arthritis; Comorbidities; Prevalence; Extra-articular manifestations.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est l'un des rhumatismes inflammatoires chroniques les plus fréquents, avec une prévalence estimée à 1 % pour les pays développés (1) et de

0,3% à 0,5 % dans les pays en voie de développement (2). Ce rhumatisme est caractérisé par une évolution structurale importante, ayant des répercussions fonctionnelles,

psychologiques, sociales et professionnelles sur les patients (3). Les comorbidités traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde, qui peut toucher de nombreux tissus dont la gravité de certaines localisations peut mettre en jeu le pronostic vital.

Les données sur les comorbidités chez les patients atteints de PR ont été moins explorées dans les pays en voie de développement. Pour le cas du Maroc, des études récentes ont été menées dans ce sens (3-5,6).

Les manifestations extra-articulaires de la PR sont très variables et grevées d'une morbi-mortalité importante (49% à 5 ans) (7). Le but de ce travail, est d'identifier les différentes publications marocaines qui ont traité le profil des comorbidités et les principales manifestations extra-articulaires rencontrées au cours de la PR, afin d'en établir l'état des lieux dans notre pays.

Nous allons traiter dans un 1er temps les principales comorbidités relevées chez les patients atteints de PR à savoir, le risque cardiovasculaire, le syndrome métabolique, l'ostéoporose, la sarcopénie, le risque infectieux, la dépression, la dysfonction sexuelle et sans oublier le retentissement socio-économique de la PR.

Dans un 2ème temps seront traitées les principales manifestations extra-articulaires rencontrées au cours de la PR à savoir, les atteintes pulmonaire, hématologique, oculaire et auditive.

## COMORBIDITÉS ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

L'étude la plus récente portant sur les comorbidités liées à la PR est celle réalisée au CHU de FES sur 294 patients PR entre 2012-2018 (7). Elle a montré que la prévalence des comorbidités est de 70,4%, un chiffre qui s'approche des résultats de l'étude prospective (3) menée à Marrakech où la prévalence était estimée à 71.5% (3). Ces taux de comorbidités étaient plus élevés par rapport à celui révélé dans la cohorte de PR récente ELAYACHI (19.5%). Cette différence pourrait être expliquée par la durée d'évolution de la maladie, corrélée au taux de comorbidités. Pour le cas de l'étude de PR récente ELAYACHI, la durée d'évolution de la maladie était de moins de 2 ans (6). Toutefois, l'étude COMORA (Comorbidities in Rheumatoid Arthritis), a montré que les comorbidités paraissaient moins fréquentes au Maroc par rapport aux autres pays (1%) (5).

### Risque cardio-vasculaire et PR

Plusieurs études font l'unanimité que les patients atteints de PR

présentent un risque accru d'évènements cardiovasculaires et une réduction de leur espérance de vie par rapport à la population générale (3.9.10.11,12).

Dans une étude réalisée à l'hôpital militaire de Marrakech (3), la prévalence des maladies cardiovasculaires était de 27%, dont 2% angine de poitrine ayant comme facteurs de risque cardiovasculaire, la dyslipidémie (25%), le diabète de type 2 (24%) et l'hypertension artérielle (16%) (3).

Récemment l'étude observationnelle transversale menée au CHU-Hassan II de Fès sur 294 patients PR, a révélé un taux rassurant des maladies cardiovasculaires. En effet, la prévalence des MCV était estimée à 4.4%, dont 2.7% des cas atteints de cardiopathie ischémique. Aucun cas d'infarctus de myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques n'a été observé, ceci pourrait être expliqué par le jeune âge des patients recrutés (l'âge moyen était de 53,2+/- 12,3 ans) (7).

Selon l'étude COMORA (5), la prévalence globale des maladies cardiovasculaires incluant les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux était de 6%. Au Maroc le taux était de 1% (5).

En Algérie, Guellati et al. (13) ont relevé des chiffres moins élevés sur les 500 PR inclus dans la cohorte monocentrique réalisée en 2006 (6.8% de MCV, 13.5% HTA, 11.6% hypercholestérolémie) (13).

Dans les Pays-Bas, Janssens et al (14) ont rapporté dans leur étude que la PR constitue un facteur de risque pour les MCV, sur 455 PR 35 ont développé MCV soit 7.7% contre 3.4% des témoins sans PR (54/1607) (14).

Par ailleurs, plusieurs travaux ont récemment mis l'accent sur le risque accru d'évènements cardiovasculaires au cours de la PR, à l'origine d'une surmortalité. Une analyse du registre des médecins généralistes anglais a montré une mortalité globale >60 % dans le groupe PR, par rapport aux patients ayant une arthrose ou n'ayant aucune affection rhumatismale (15). Le risque cardiovasculaire des PR est lié à la fois à la maladie, à la prise d'anti-inflammatoire ainsi qu'aux facteurs de risque traditionnels (3.16-21). Il existe également d'autres facteurs de risque cardiovasculaire liés à la maladie comme l'a montré Ghoulani et al (22).

Les MCV représentent 30% à 50% des décès chez les patients PR (3). Par conséquent, les médecins sont appelés à être plus vigilants par rapport au risque cardiovasculaire couru par les patients PR et plus engagés dans l'évaluation, la surveillance et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire afin de diminuer les taux de morbi-mortalité chez ces patients.

Tableau 1 : Prévalence des comorbidités dans les différentes séries marocaines

Etudes	Nombre de cas de PR	Moyenne d'âge (années)	Durée de l'évolution PR	Comorbidités
Benbourezza et al. (6)	51	46.9 ± 10.8	24 ± 13.9 semaines	19.6%
Nezha et al (3)	135	53,54 ± 12,25	14 ± 7.13 (ans)	71.5%
AL aissaoui et al. (7)	294	53,2+/- 12,3	10,75+/- 6,9 (ans)	70,4 %.

Tableau 2 : Prévalence des principales comorbidités rapportées par les études marocaines récentes

	Nazha et al. 2006-2016 (3)	Alaissaoui et al. 2012-2018 (7)
Atteintes cardiovasculaires	27%	4,4 %
Dyslipidémie	25%	20,1 %
Diabète	24%	18,7 %
l'hypertension artérielle	16%	15,6 %
l'ostéoporose	25%	20,4 %
Affections néoplasiques	0%	2,04 %

### Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique correspond à un ensemble d'anomalies cliniques et métaboliques fréquemment associées chez les personnes dont le risque de diabète et de maladies cardiovasculaires est élevé, à savoir l'hypertension artérielle, l'obésité, l'intolérance au glucose et la dyslipidémie. Ces facteurs sont généralement observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Pour évaluer la fréquence du syndrome métabolique chez les patients PR, une étude cas témoin (73) a été menée à l'hôpital ELAYACHI sur 120 patients atteints de PR contre 100 témoins. Les résultats ont révélé que la fréquence du syndrome métabolique varie de 18% à 48.6 %. Ce taux reste élevé par rapport aux chiffres de 24.6% à 30.7% retrouvés dans l'étude transversale menée au CHU Hassan II de Fès sur 179 patients atteints de PR (23) et moins élevé par rapport à ceux récemment rapportés par Nazha et al. et Al Aissaoui et al., où la prévalence des maladies métaboliques était estimée respectivement à 49% (diabète

24% et dyslipidémie 25%) et à 38.8% (20.1% diabète et 18.7% dyslipidémie) (3 ;7).

Une autre étude marocaine a également traité ce sujet, l'objectif était d'estimer la prévalence du surpoids chez les patients marocains atteints de polyarthrite rhumatoïde et sa relation avec l'activité de la maladie, l'incapacité fonctionnelle, les dommages structuraux et le statut immunologique. Parmi les 250 patients, 75 (30%) avaient un excès de poids, 42 (16,8%) étaient obèses et 133 (53,2%) avaient un poids normal (24). L'étude a également démontré que l'augmentation de l'IMC était corrélée à l'activité de la maladie ( $r = 0,426$ ), aux dommages structuraux, au taux de facteur rhumatoïde et aux anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) ( $p = 0,01$ ) (24).

Des études internationales ont démontré la relation entre le syndrome métabolique et PR. En effet, la prévalence de l'obésité chez les patients PR est variable d'une étude à l'autre, mais surtout diffère selon les pays, allant de 9% dans une étude danoise cas-témoins menée sur 515 patients PR,

**Tableau 3 :** Facteurs de risque cardiovasculaire classiques et ceux liés à la polyarthrite rhumatoïde

FDR classiques	FDR liés à la PR
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obésité, dyslipidémie, diabète sucré de type 2,</li> <li>- Syndrome métabolique,</li> <li>- Hypertension artérielle,</li> <li>- Age avancé, Sédentarité, sexe masculin,</li> <li>- Antécédents familiaux de MCV</li> <li>- L'hyperhomocystéinémie</li> <li>- Le tabac</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La cachexie rhumatoïde</li> <li>- L'ostéoprotégérine</li> <li>- Les ACPA: patients PR avec des ACPA positifs présentent plus de risque de la mortalité cardio vasculaire</li> <li>- Facteurs génétiques : L'allèle 174C de l'IL 6 peut être responsable de MCV chez les patients PR par le biais de l'inflammation. D'autres polymorphismes génétiques sont associés au développement d'événements CV dans la PR, comme l'activateur du plasminogène inhibiteur type 1 et le facteur de coagulation XIII.</li> </ul>

**Tableau 4 :** Prévalence du syndrome métabolique au cours de la polyarthrite rhumatoïde selon les différentes séries marocaines

	Nombre de cas PR	Prévalence du SM
Abourazzak et al 2011.2012 (23)	179	24.6 à 30.7%
Rostom et al. 2013 (73)	120	18 à 48.6%
Nazha et al 2006-2016 (3)	135	49%
El Aissaoui et al 2012-2018 (7)	249	38.8%

**Tableau 5 :** Prévalence de l'obésité dans les différentes séries

	Nombre de cas PR	Prévalence de l'obésité
Ibn Yakoub et al. 2011 (24)	250	53.2%
Ottaviani et al. 2015 (40)	515	9%
Wesley et al. 2013 (41)	813	36%

**Tableau 6 :** Prévalence de la sarcopénie selon les différentes séries

	Nombre des cas PR	Prévalence de la sarcopénie
Ngeuleu et al 2017(34) (Maroc)	123	39.8%
Barone et al. 2018 (37)	168	20.8%
Mochizuki et al 2019 (36)	240	29.6%
Torii et al 2019(35)	388	37.1%

à 36% dans une étude américaine menée sur 813 patients avec un OR respectivement (1.6 ; 1.2) (25-29).

Une étude hollandaise (45) a par ailleurs montré qu'un IMC > 25 était un facteur de risque de développer une PR chez des patients avec des polyarthralgies et une sérologie positive (facteur rhumatoïde et/ou ACPA) (45). Dans le même sens, une méta-analyse récente confirme la corrélation entre PR et l'obésité. En effet, un sujet obèse a 1.3 fois plus de risque de développer une PR, comparé à ceux ayant un poids normal (46).

Il apparaît clairement que le syndrome métabolique a une influence sur la PR. L'obésité semble être un facteur de risque de développer cette maladie. Un IMC élevé est par ailleurs associé à un phénotype plus douloureux et à une réponse thérapeutique moindre, notamment à l'infliximab (3, 25).

### L'Ostéoporose

La PR représente un facteur de risque indépendant d'ostéoporose (3). Il est estimé que l'ostéoporose double le risque fracturaire chez le patient atteint de PR, du fait de la maladie elle-même et de la prise prolongée de corticoïdes (30,31).

Dans ce sens, une étude réalisée à l'hôpital militaire de Rabat, dont l'objectif était d'étudier la prévalence et les facteurs de risque des fractures vertébrales (FV) dans une large cohorte incluant 172 patientes atteintes de PR.

Les FV ont été diagnostiquées chez 36% (62/172) des patientes. Ces dernières avaient un poids, une taille, une DMO et des T-scores (hanche +rachis lombaire) statistiquement inférieurs en comparaison avec celles sans FV. Les patientes avec FV avaient une PR ancienne, plus grave et consommaient plus de corticostéroïdes (32).

Une autre étude menée au CHU Avicenne, Marrakech, a montré une prévalence d'ostéoporose de 25% (3). L'ostéoporose était classée comme deuxième comorbidité avec une fréquence de 20.4% dans l'étude la plus récente menée au CHU Hassan II de Fès (7). Ce chiffre pourrait être expliqué par la prise de corticoïdes, qui est notée chez 84.6% des patients PR d'une part et d'autre part par la maladie elle-même, puisque la PR multiplie par 2 le risque de survenue d'ostéoporose (7)

Par ailleurs, Van Staa et al ont montré à travers une cohorte large incluant 30262 PR que le risque relatif (RR) de fracture de la hanche était 2.0 et fracture vertébrale 2.4 par rapport au groupe témoin (33). Il a également été démontré que le RR d'une fracture ostéoporotique chez les patients PR sans recours à la corticothérapie était de 1.2, alors que ce risque

double chez les patients PR avec prise de corticoïdes même avec dose minime (33).

### La Sarcopénie

La prévalence de la sarcopénie dans la polyarthrite rhumatoïde est estimée entre 20–30 %. Elle est corrélée à la sévérité de la maladie.

Dans ce sens et afin d'évaluer la prévalence de la sarcopénie et son influence sur l'activité de la PR, une étude a été menée à l'hôpital ELAYACHI sur 123 patients PR (34). Parmi les 123 PR, 49 (39.8%) avaient une sarcopénie dont 40 femmes. Chez la femme, la sarcopénie n'était pas associée à l'activité de la maladie. A noter que la plupart des patients sarcopéniques avaient un IMC et un tour de taille normal. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée en fonction de la durée de la maladie et de l'utilisation de stéroïdes entre patients sarcopéniques et non sarcopéniques (34). Au total l'étude a conclu que la sarcopénie est corrélée à l'âge, au risque cardio-métabolique élevé mais non à l'activité de la maladie (34).

Une autre étude transversale récente menée sur 388 femmes atteintes de PR a montré que la sarcopénie est proportionnellement corrélée à l'âge, la durée d'évolution de la maladie, le degré de la destruction articulaire et à la malnutrition (35).

### Risque infectieux

Il est à noter que le risque infectieux chez les patients atteints de PR est 2 à 4 fois plus élevé par rapport à la population générale. Ce risque est favorisé par la pathologie elle-même ainsi que par les traitements prescrits. (3)

Plusieurs études ont révélé une nette augmentation des épisodes infectieux sévères chez des patients sous CsDMARDS par rapport à la population générale, avec des facteurs de prédisposition représentés particulièrement par une corticothérapie prolongée ou un tabagisme actif (3,33)

Dans une étude réalisée au service de rhumatologie du CHU Hassan II de Fès impliquant 164 PR, la prévalence de l'infection était de 26.2%, dominée par les infections urogénitales (22 cas), pleuro pulmonaires (11 cas), 3 cas d'infections cutanées et 4 cas d'arthrite septique (38). Toutefois, ce chiffre a grimpé à 28.4% dans une étude plus récente réalisée à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (3). En effet, dans cette étude, les infections bactériennes étaient les plus fréquentes, l'arthrite septique à 2%, l'infection des voies urinaires avec une prévalence de 5,8%, la tuberculose pulmonaire a été relevée chez 2,3% de cas. Ce taux plus faible par rapport à celui noté en Inde

où 14 patients sur 300 soit 4,6% avaient une tuberculose pulmonaire (3).

Dans la même étude des cas d'infection par le VHB, VHC et Zona ont été décelés (6%, 1%, 2%). Ce taux reste faible par rapport aux résultats de l'étude COMORA (5) où l'infection par le virus de l'hépatite B a été plus fréquemment observée en Italie (9%) et au Taïwan (7%) par rapport aux autres pays (2,8%), tandis que la prévalence de l'hépatite C était la plus élevée en Italie (6,6%), en Égypte (6,8%) et en Taïwan (4,8%) (5).

Une attention toute particulière est portée sur le risque tuberculeux chez les malades candidats aux traitements biologiques. En effet, une incidence très significativement majorée de cas de tuberculose a été notée dès la mise sur le marché du premier anti-TNF, l'infliximab (3). Dans ce sens, une étude réalisée en 2007 sur 2393 patients PR a montré que le risque infectieux chez les patients sous infliximab est 4 fois plus élevé que chez les patients sous MTX seul (40). Toutefois, ce risque infectieux est observé avec tous

les biomédicaments, comme le montrent les données des différents registres des patients atteints de PR (41).

Au Maroc, l'étude récente menée sur la base de données du registre marocain des biothérapies (RBSMR) a révélé un taux de prévalence des infections de tuberculose latente de 15.9% chez 225 patients PR candidats aux traitements biologiques (74). Dans le même sens, une autre étude nationale menée sur 1407 patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques sous traitement biologique a montré que 31 patients (2.3%) avaient une TB active et que la majorité étaient sous anti-TNF alpha (75).

Les incidences d'infections sévères s'établissent entre 2 et 6 pour 100 patients-année selon le biomédicament étudié, alors qu'il est de 1,5 à 1,8 pour 100 p-a pour les traitements de fond conventionnels comme le méthotrexate (MTX) (41).

Par ailleurs, le registre allemand RABBIT a pu identifier certains facteurs de risque d'infection chez les PR sous biologiques (42) :

- L'âge >60 ans,
- Antécédent d'infection sévère,
- Echec à plus de 5 traitements de fond,
- Corticothérapie  $\geq$  à 7,5 mg/jour
- Traitement antérieur par anti-TNF

Chacun des facteurs de risque identifié multiplie par deux le risque de développer une infection sévère dans l'année suivant l'introduction de la biothérapie (42)

Ces facteurs doivent donc être pris en compte pour établir le rapport bénéfice/risque avant l'initiation d'un biomédicament pour traiter une PR (42).

L'infection au cours de la PR devra être systématiquement recherchée car elle augmente le risque de morbi-mortalité liée à la maladie. Une surveillance rapprochée s'avère donc nécessaire afin d'éviter la survenue des infections et améliorer la qualité de prise en charge de ces patients.

### La dépression

La polyarthrite rhumatoïde (PR) et la dépression sont deux maladies qui ont une relation très étroite avec des influences réciproques et présentent même des points en commun.

L'étude marocaine, menée au service de rhumatologie de l'hôpital Mohammed VI de Marrakech sur 80 patients atteints de PR, a montré que 38.75% des patients ont une anxiété et que 60% des PR souffraient d'une dépression mineure et 16.25% d'une dépression majeure (43).

Dans le même sens, une étude rétrospective tunisienne menée par Rahmouni et al sur 82 patients PR, a montré que la dépression était observée chez 10,1 % des patients (44). Dans une autre série tunisienne moins récente menée sur 60 patients atteints de PR, la prévalence de la dépression a été estimée à 45%. Elle a également démontré que les principaux facteurs prédictifs de sa survenue étaient le sexe féminin, l'absence d'activité professionnelle, l'absence de couverture sociale, la forte activité de la PR, l'altération de la qualité de vie et l'existence d'une atteinte structurale (45).

Dans l'étude COMORA, la prévalence de la dépression auprès des patients marocains était estimée à 2% (5).

La dépression reste fréquente au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR), elle altère considérablement la qualité de vie des patients. Ainsi le médecin traitant doit rester vigilant quant au retentissement psychologique de cette maladie et un dépistage systématique s'avère nécessaire.



Tableau 7 : Prévalence des infections à la PR selon les différentes séries

	Nombre de cas PR	Prévalence des infections
Akesbi et al 2013 (38)	164	26.2%
Nazha et al 2006-2016 (3)	132	28.4%
Sujith et al 2018 (39)	19 431	14.1%
OULKADI et al (2020) (74)	225	15.9%

Tableau 8 : Prévalence de la dépression chez les patients PR selon les études

	Nombres de cas PR	Prévalence de la dépression
Covic et al 2006 (46)	134	40%
Younssi et al 2007 (43)	80	60%
Dougadous et al 2011-2012 (5)	227	2%
Rahmouni et al 2018 (44)	82	10.1%
Dan Pu 2016-2017 (47)	161	62.11%

Tableau 9 : Prévalence de la dysfonction sexuelle chez les patients PR selon les études

	Nombre de cas PR	Prévalence de la dysfonction sexuelle
Hari et al 2015 (49)	60	76.6%
Khenaba et al 2016 (48)	60	71.9%
Coskum et al 2014 (50)	50	80%

### Dysfonction sexuelle

Certes la sexualité est l'un des paramètres importants de la qualité de vie des patients. Néanmoins les études traitant les problèmes sexuels chez les patients atteints de PR s'avèrent rarissimes dans notre pays.

Une étude transversale a été menée à l'hôpital ELAYACHI (48) sur 60 patientes PR, avec groupe témoin, dont l'objectif était d'estimer la prévalence des dysfonctions sexuelles chez la femme marocaine atteinte de PR et d'évaluer des

facteurs associés (48). L'étude a révélé que la prévalence de la dysfonction sexuelle féminine était de 71,9%, contre 54% chez les témoins. Il semble que le dysfonctionnement sexuel est plus fréquent chez les patients atteints de PR, et que la douleur et la dépression peuvent être les prédicteurs les plus importants de ce dysfonctionnement (48).

Une autre étude marocaine réalisée par Hari et al. à l'hôpital ELAYACHI a conclu à des taux élevés des dysfonctions sexuelles chez les femmes PR (46/60), par rapport au

groupe témoin (19/40), et à l'absence de corrélation entre l'activité de la PR et la dysfonction sexuelle chez la femme (49).

Des résultats similaires ont été également rapportés par Coskun et al en 2014, 40/50 femmes PR avaient une dysfonction sexuelle contre 13/50 groupe témoin (50).

Par ailleurs, une revue systématique et méta-analyse récente (2018) menée par Shankun Zhao et al. (51) sur 44756 patients dont 6642 PR, a montré que la PR est associée à un risque élevé de dysfonction sexuelle chez les femmes et les hommes avec un RR respectivement (1.73, 95% CI 1.36–2.22,  $p < 0.001$ ; 1.99, 95% CI 1.64–2.43,  $p < 0.001$ ). Il a été également mentionné que le risque de développer une dysfonction sexuelle par rapport à la population générale est plus élevé chez l'homme 99% que chez la femme 73% (51).

Il semble que les patients atteints de maladies chroniques dont la PR ont plus de dysfonctions sexuelles que la population générale. Ainsi, une prise en charge globale du malade s'avère nécessaire en tenant compte de l'aspect psychique et sexuel des patients.

### Impact socioéconomique de la PR

Les conséquences des comorbidités pèsent lourd non seulement sur le patient, mais aussi sur la société à travers l'augmentation du taux de mortalité et des coûts du traitement. En fait, plusieurs études ont montré cette forte corrélation entre le taux de comorbidités et l'impact socio-économique à la fois sur le patient et sur la société. (4.52.53).

Au niveau national, nous ne pouvons nier les répercussions socioéconomiques importantes engendrées par cette maladie. En 2006 une étude a été menée au niveau du service de Rhumatologie ELAYACHI en collaboration avec le Département de Sociologie et des Sciences Humaines de l'Université Mohammed V, Rabat, dont le but est d'estimer les coûts directs et indirects de la PR sur le patient marocain. En effet, 90% des patients avaient des difficultés professionnelles et financières liées à leur maladie et 61% avaient des difficultés financières pour se procurer le traitement prescrit. En ce qui concerne les coûts indirects, parmi les 34 % des patients qui avaient un travail rémunéré avant le début la PR, 65% ont dû l'arrêter. (53)

Au niveau international, de nombreuses études ont été conduites pour estimer les coûts directs et indirects de la PR. En effet, l'étude PRET menée par Bertin et al. a montré que la perte d'emploi était liée à la PR dans plus de la moitié des

cas (54 %) et que le score HAQ qui résume la détérioration fonctionnelle associée à la PR demeure le principal facteur explicatif de l'absentéisme et de l'arrêt du travail (54). Le même constat a été approuvé par Sokka et al (55), Kobelt et al (56).

D'après les données du registre suédois (STURE) (Stockholm anti-TNF follow-up registry), mené sur les patients PR sous antiTNF alpha, le taux d'absentéisme des patients pendant un suivi de 5 ans était de 52.9% chez les patients sous infliximab, 34.5% sous etanercept et 12.6% sous adalimumab (57). Le même registre a observé un gain dans la productivité chez les patients sous anti TNF estimé à 27.000 euros par rapport aux patients ne recevant pas de biologique soit 40% des frais annuel des antiTNF (57).

Par ailleurs, il est important de noter les coûts intangibles qu'engendre la PR, tels que le retentissement sur la vie conjugale, la scolarisation des enfants ainsi que les relations sociales du patient. Dans ce sens, l'étude de Rkain H et al. a permis d'élucider le taux important de maltraitance que subissent les femmes marocaines atteintes de PR de la part de leur conjoint (42.5%) (53). Concernant le retentissement sur la scolarisation des enfants, les études menées à l'échelle nationale ont mis en évidence les contraintes financières rencontrées par les parents malades aboutissant à l'arrêt de la scolarisation de leurs enfants (52.53.58).

La PR retentit également sur les relations sociales puisque les patients tendent plus vers la solitude en limitant ainsi leur contact avec autrui (famille et amis). Ceci a été révélé par plusieurs études qui ont mis le point sur la détérioration des relations sociales des patients atteints de PR (53.59).

La PR affecterait de manière considérable la vie du patient dans sa globalité. Ainsi un soutien socioéconomique avec un accompagnement psychologique sera souhaitable pour apaiser ces répercussions sur le patient PR.

### MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRES DE LA PR

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie. Elles sont inconstantes et constituent un facteur de sévérité de la maladie et pouvant parfois menacer le pronostic vital (60).

Dans l'étude rétrospective menée à Marrakech par Nazha et al. la prévalence des manifestations extra-articulaires était estimée à 55% (dont 40% des cas atteints de syndrome de Gougerot, nodules rhumatoïdes cutanées notés chez 14.8% des cas, un cas d'atteinte rénale) (3). Un taux qui s'approche à celui révélé récemment dans la série d'El



aissaoui et al (50.7%). L'étude a démontré à travers l'analyse multivariée que les patients PR avec comorbidités avaient 2.64 fois plus de risque de développer des manifestations extra articulaires (3).

Généralement la fréquence des atteintes extra articulaires liées à la PR varie de 18 à 41%(61).

Le présent article va s'intéresser uniquement aux manifestations extra-articulaires qui ont fait objet des études marocaines.

### Atteinte pulmonaire

Les manifestations pulmonaires de la PR sont classées en second lieux après les manifestations cardiovasculaires.

Une étude monocentrique prospective menée au CHU Ibn Rochd de Casablanca incluant 57 patients atteints de PR sur une période d'un an 2012-2013, avait comme objectif de rapporter les cas de PR présentant une atteinte pulmonaire (62). L'atteinte respiratoire a été notée chez 21 % des PR dont seulement 15% symptomatique (62). La majorité des patients (83,3 %) n'avait pas d'antécédents pulmonaires. La TDM a permis de mettre en évidence : atteinte interstitielle (58,3%), un cas de début de fibrose, bronchiectasie (33,3 %), bronchiolite oblitérante (33.3 %), emphysème (33,3 %), atteinte alvéolaire (8,3 %), atteinte pleurale (8,3 %), nodules rhumatoïdes (16,6 %) (63).

Contrairement à cette étude, celle réalisée à Marrakech entre 2006-2016 a démontré que l'asthme était la manifestation pulmonaire la plus fréquente avec une prévalence de 6% (3). Un taux similaire relevé dans l'étude COMORA (6.6% des patients asthmatiques PR) (5) . Toutefois, ce chiffre est plus élevé par rapport aux autres études menées d'une part par Rudwaleit et al et Kaptanoglu et al où ils ont rapporté un taux de prévalence de l'asthme, respectif de 4,3% et de 3,2% (3).

Les manifestations pulmonaires secondaires à la PR, souvent sous-évaluées constituent l'une des principales causes de surmortalité. Ainsi une attention particulière doit être portée à la recherche de l'atteinte pulmonaire chez les patients suivis pour PR.

### Atteinte hématologique

Les manifestations hématologiques au cours de la PR sont fréquentes : anémie, hyperleucocytose ou leucopénie, voire même des adénopathies ou splénomégalie (3). Pour évaluer la prévalence de l'anémie chez les patients atteints de PR et d'analyser sa relation avec l'activité de la maladie, une étude a été menée au service de rhumatologie de l'hôpital El

Ayachi en se basant sur les données marocaines de l'étude QUEST-RA. La prévalence de l'anémie était notée chez 28,8% des patients PR. Il ressort de cette étude que l'anémie semble être associée de manière indépendante à l'activité de la maladie (63).

Toutefois El Aissaoui et al. ont montré dans une étude transversale observationnelle récente , que l'anémie était la comorbidité la plus fréquente chez les patient PR avec un taux de 35% (7).

D'autres études ont montré que les patients PR ont 3 fois plus de risque de développer une anémie par rapport à la population générale (33.64).

### Manifestations oculaires

L'atteinte ophtalmologique au cours de la PR peut être secondaire à la maladie en elle-même ou aux thérapeutiques utilisées.

Afin d'évaluer la fréquence et les facteurs de risque associés aux atteintes ophtalmologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une étude prospective a été menée au service de rhumatologie du CHU Mohammed VI de Oujda sur une période de 07 mois. Sur les 105 patients colligés, 81.9% avaient une atteinte oculaire (65). Toutefois la prévalence des manifestations oculaires chez les PR était moins élevée dans la série de Nazha et al où le taux était estimé à 11% (03). Parmi les atteintes ophtalmologiques observées :

- la sclérite et épisclérite : 1,9 % des cas (65). Le taux d'épisclérite retrouvé dans l'étude réalisée à Marrakech était de 1% (3), similaire au taux rapporté par Reddy et Bhadoria et al (0,93% ). En outre, l'étude menée par McGavin et al sur 4210 patients atteints de PR a révélé une épisclérite chez 0,17% des patients (3).
- L'ulcère de cornée a été noté chez 3,8 % des cas, et compliqué de perforation dans un cas. (65)
- La blépharite, et l'uvéïte ont été notées chacune dans 1,9 % des cas (65).
- La sécheresse oculaire était objectivée chez 81,9 %, et compliquée de kérato-conjonctivite dans 30 % des cas. (65)
- La cataracte a été diagnostiquée chez 27,6 % des patients (65), contrairement à l'étude de Marrakech où le taux d'atteinte était moindre (4.5%) (3).
- Le glaucome, la maculopathie et la rétinopathie diabétique ont été objectivée chacune dans 0,9 % des cas (65). Dans la série de Marrakech l'uvéïte et la maculopathie ont été notée dans 1% de cas, le glaucome dans 2% de cas (3).

Par ailleurs, dans une étude prospective algérienne menée

sur 112 patients PR, la fréquence de l'atteinte oculaire était estimée à 40 % (dont 35% des cas syndrome sec, 15% des cas cataracte, épisclérite diffuse dans 2%, un cas d'épisclérite nodulaire, un cas de sclérite antérieure, une atteinte cornéenne dans 4 % compliquée d'une perforation dans un cas, séquelles d'uvéite antérieure notée dans 2 cas) (66).

Cette étude a également montré que la sécheresse oculaire est associée à un âge avancé ( $p=0,005$ ), à la séropositivité ( $p=0,01$ ), à la durée de l'évolution ( $p=0,004$ ) et à la gravité de la PR ( $p=0,005$ ) (66).

Ceci va rejoint avec le constat de l'étude marocaine suscitée qui a démontré à travers l'analyse multivariée que la sécheresse oculaire est associée à l'âge avancé ( $p=0,005$ ), à la séropositivité ( $p=0,024$ ) et à la dépression ( $p=0,02$ ) et que la cataracte est corrélée à la dose de la corticothérapie ( $p=0,029$ ) et à l'âge ( $p=0,0001$ ) (65).

Dans une étude africaine menée par Kouakou et al le taux des atteintes oculaires auprès de 24 patients PR était estimé à 37.5% (67).

Vu la fréquence des manifestations oculaires qui reste non négligeable un suivi ophtalmologique systématique est justifié chez les patients atteints de PR.

### Manifestations auditives

Les personnes atteintes de PR présentent plus de risques de déficience auditive comparativement aux personnes qui ne

souffrent pas de cette maladie.

Afin d'établir le profil de l'audition chez les patients atteints de PR, une étude cas-témoin a été menée au niveau de l'hôpital des spécialités de Rabat et l'hôpital El Ayachi de Salé. 30 patients PR et 17 témoins ont été colligés (68). La prévalence de l'hypoacousie était plus élevée chez les patients PR par rapport aux témoins (22,7 vs 0 % ;  $p=0,05$ ). Une absence du réflexe stapédien a été observée chez 27.2% des patients PR contre 0 cas groupe témoin (68). Ainsi, l'étude a conclu que l'audition est perturbée chez les patients PR, néanmoins aucun lien de causalité ne pourrait être retenu étant donné le caractère transversal de l'étude (68).

Ceci rejoint le constat de l'étude tunisienne (69) menée sur 90 patients atteints de PR. Cette étude a objectivé une surdité chez 45,8% des cas (dans 63,1% des cas étaient une surdité de transmission, 31,6% de perception et 5.3% surdité mixte).

Elle a également montré que la surdité était significativement associée à la PR, notamment celle de transmission et que la sévérité de la surdité était corrélée au score d'activité de la PR (DAS28 élevés avec  $p=0,05$ ) (69).

De plus, la sévérité de l'hypoacousie est significativement associée à une ancienneté supérieure à 5 ans ( $p=0,018$ ), à une déformation articulaire ( $p=0,01$ ), à la positivité des anti-CCP ( $p=0,007$ ). Elle a également démontré que la biothérapie est considérée comme facteur protecteur

Tableau 10 : Prévalence des manifestations oculaires chez les patients PR dans les différentes séries

	Moyenne d'âge (années)	Durée de l'évolution PR	Comorbidités
Benbouezza et al. (6)	46.9 ± 10.8	24 ± 13.9 semaines	19.6%
Nezha et al (3)	53,54 ± 12,25	14 ± 7.13 (ans)	71.5%
AL aissaoui et al. (7)	53,2+/- 12,3	10,75+/- 6,9 (ans)	70,4 %.

Tableau 11 : Prévalence des manifestations auditifs selon les différentes séries.

	Cas de patients PR	Prévalence des troubles auditifs
El Ayoubi et al. (68)	30	22.7%
Zrour et al.(69)	90	45.8%
Jeong et a.(71)	297	43.3%

avec (OR=0,870) ( $p<0,033$ ) et que HAQ>0,5 ainsi que l'ancienneté de la PR (>10ans) sont considérés comme facteurs favorisants avec un OR respectivement de 5,501 et 3,835 (69).

Par ailleurs, une autre étude évaluant l'association entre la déficience auditive et la polyarthrite rhumatoïde conclut que les patients atteints de PR ont un risque plus élevé de développer une hypoacousie au cours de leur maladie par rapport à la population générale avec une prévalence de 25-72%. En plus il a été constaté que la déficience auditive neurosensorielle était le type le plus courant chez les patients atteints de PR(70) .

L'étude coréenne réalisée entre 2011-2012 a également suggéré que la prévalence des hypoacousies était plus élevée chez les patients PR par rapport aux non PR (43.3%, 26.2% avec  $p<0.001$ ) (71).

Une large cohorte récente menée au Taiwan sur 18 267 patients PR contre 73068 témoins indemne, a conclu que l'incidence du déficit auditif était plus élevée chez les patients PR par rapport aux non-PR avec une incidence (3.08 contre 1.62 1000 p-a) et un HR 1.91 (95% CI 1.70 to 2.14) (72).

## CONCLUSION

Les manifestations extra-articulaires ainsi que les comorbidités associées à la PR sont fréquentes et très diversifiées. Elles sont grevées d'un taux significatif de morbi-mortalité. Le dépistage systématique de ces dernières s'avère donc nécessaire afin d'optimiser la prise en charge du patient PR. De ce fait, les médecins traitants sont appelés à être plus engagés dans le dépistage, l'évaluation, la surveillance et le traitement à la fois des comorbidités et des manifestations extra articulaires.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## RÉFÉRENCES

- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*2009;11:229
- Osiri M, Maetzel A. The economic burden of rheumatoid arthritis: Asia/Thailand perspective. In: Preedy VR, Watson RR, editors. *Handbook of disease burdens and quality of life measures*. New York: Springer Science+Business Media; 2010. p. 1733–50.
- Nezha EL BOUHI Les comorbidités au cours de la polyarthrite rhumatoïde Thèse N° 193 Marrakech Année 2018.
- Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ* 2008;8:S49–60.
- DOUGADOS, Maxime, SOUBRIER, Martin, ANTUNEZ, Anna, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the rheumatic diseases*, 2014, vol. 73, no 1, p. 62-68
- Benbouazza K, Benchekroun B, Rkain H, Amine B, Bzami F, Benbrahim L, Atouf O, Essakalli M, Abouqal R, Dougados M, Hajjaj-Hassouni N. Profile and course of early rheumatoid arthritis in Morocco: a two-year follow-up study. *BMC MusculoskeletDisord*.2011; 12:266
- A. El Aissaoui, N. Akasbi, S. Ksir, G. Hilal, M. Deoula, Taoufik Harzy. Les comorbidités au cours de la polyarthrite rhumatoïde : quel impact ? expérience du service de rhumatologie du CHU Hassan II de Fès, *Rev Mar Rhum* 2019; 51:60-6.
- <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-421/> Complications-et-atteintes-systemiques-de-la-polyarthrite-rhumatoïde.
- Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum*2006;54(7):2061–8.
- C. Daien, Évaluation des comorbidités dans la polyarthrite rhumatoïde, *La Revue de médecine interne* 40 (2019) A40–A43.
- A. N. DeMaria, Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis, *American Journal of Cardiology*, vol. 89, no. 6, pp. 33D–38D, 2002
- N. Sattar and I. B. McInnes, Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions, *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 17, no. 3, pp. 286–292, 2005
- AJILI, F., AZZABI, S., HASSINE, L. Ben, et al. Manifestations systémiques de la polyarthrite rhumatoïde: à propos de 20 cas. *Abstracts/Revue du Rhumatisme*, 2006, vol. 73, p. 1089-1259.
- JANSSENS, Hein JEM, ARTS, Paul GJ, SCHALK, Bianca WM, et al. Goutte et polyarthrite rhumatoïde, deux affections dont il faut tenir compte dans la prise en charge du risque cardiovasculaire: étude de cohorte rétrospective en soins primaires. *Revue du rhumatisme*, 2017, vol. 84, no 6, p. 520-525.
- AKROUT, R., FOURATI, H., MNIF, E., et al. Augmentation du risque cardiovasculaire et accélération de l'athérosclérose au cours de la polyarthrite rhumatoïde. In : *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. Elsevier Masson, 2012. p. 267-273
- A. Stavropoulos-Kalinoglou, G. S. Metsios, V. F. Panoulas et al., Associations of obesity with modifiable risk factors

- for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol.68, no. 2, pp. 242–245, 2009.
17. V. F. Panoulas, G. S.Metsios, A. V. Pace et al., Hypertension in rheumatoid arthritis, *Rheumatology*, vol. 47, no. 9, pp. 1286–1298, 2008.
  18. R. M. R. Pereira, J. F. de Carvalho, and E. Bonfa , Metabolic syndrome in rheumatological diseases, *Autoimmunity Reviews*, vol. 8, no. 5, pp. 415–419, 2009.
  19. V. F. Panoulas, K. M. J. Douglas, H. J. Milionis et al., Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology*, vol. 46, no.9, pp. 1477–1482, 2007.
  20. M. J. Kaplan, Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis, *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 18, no. 3, pp. 289–297, 2006.
  21. G. D. Kitas and S. E. Gabriel, Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives, *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, pp. 8–14, 2011.
  22. GHOZLANI, Imad et EL MAGHRAOUI, Abdellah. Nouveaux acteurs du risque cardiovasculaire dans la Polyarthrite Rhumatoïde.
  23. Fatima Ezzahra Abourazzak ,Samia Mansouri, Adil Najdi ,Latifa Tahiri , Chakib Nejari ,Taoufik Harzy Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Morocco: a cross-sectional study of 179 cases 1549-1555
  24. Ibn Yacoub, Y., Amine, B., Laatiris, A., Wafki, F., Znati, F., & Hajjaj-Hassouni, N. (2011). Prevalence of overweight in Moroccan patients with rheumatoid arthritis and its relationships with disease features. *Clinical Rheumatology*, 31(3), 479–482
  25. OTTAVIANI, S., GARDETTE, A., TUBACH, F., et al. Body mass index and response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, vol. 33, no 4, p. 478-83.
  26. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC, et al. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:107–12.
  27. Crowson CS, Matteson EL, Davis 3rd JM, et al. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:71–7.
  28. Katz PP, Yazdany J, Trupin L, et al. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:62–70.
  29. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1471–9.
  30. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:885–906.
  31. Furst DE, Chang H, Greenberg JD, et al. Prevalence of low hemoglobin levels and association with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRON registry *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:560–6.
  32. El Maghraoui, A., Rezqi, A., Mounach, A., Achemlal, L., Bezza, A., & Ghoulani, I. (2010). Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology*, 49(7), 1303–1310
  33. GABRIEL, Sherine E. et MICHAUD, Kaleb. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*, 2009, vol. 11, no 3, p. 229
  34. Ngeuleu, A., Allali, F., Medrare, L., Madhi, A., Rkain, H., & Hajjaj-Hassouni, N. (2017). Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatology International*, 37(6), 1015–1020.
  35. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(4):589–595. doi:10.1080/14397595.2018.1510565
  36. Takeshi Mochizuki, Koichiro Yano, Katsunori Kari and Ken Okazaki, Sarcopenia in Japanese younger patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study, *Modern Rheumatology*, 10.1080/14397595.2020.1740411
  37. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *J Clin Med*. 2018;7(12):504. Published 2018 Dec 1.
  38. Akasbi, N., Tahiri, L., Houssaini, G. S., & Harzy, T. (2013). Les facteurs associés à l'infection au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Pan African Medical Journal*, 16.
  39. Subesinghe S, Rutherford AI, Byng-Maddick R, Leanne Hyrich K, Benjamin Galloway J. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis—results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(4):651–655.
  40. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, Shatin D, Saag KG: Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007, 56:1125–1133.
  41. MOREL, Jacques. Le risque infectieux au cours de la polyarthrite rhumatoïde et sa prévention. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2018, vol. 85, no 1, p. 32–36.
  42. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual



- patient? *AnnRheum Dis* 2011;70:1914-20
43. Younsi, R., Arrab, R., Ait Ouazar, M., Belkhou, A., & El Hassani, S. (2007). Evaluation de la qualité de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde: Etude transversale de 80 cas dans la région de Marrakech. *Revue Du Rhumatisme*, 74(10-11), 1053.
  44. RAHMOUNI, S., SLOUMA, M., DHAHRI, R., et al. Risque cardiovasculaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue de Médecine Interne*, 2018, vol. 39, p. A126-A127
  45. TEKAYA, Rawdha, SAAFI, Faten, MAHMOUD, Ines, et al. Prévalence et facteurs prédictifs de la dépression au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *La Presse Médicale*, 2012, vol. 41, no 5, p. e220-e225.
  46. Covic T, Tyson G, Spencer D, Howe G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. *J PsychosomRes*. 2006;60(5):469-76.
  47. Pu D, Luo J, Wang Y, et al. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):179-184.
  48. KHNABA, Dina, ROSTOM, Samira, LAHLOU, Racha, et al. Sexual dysfunction and its determinants in Moroccan women with rheumatoid arthritis. *Pan African Medical Journal*, 2016, vol. 24, no 1
  49. Hari, A., Rostom, S., Lahlou, R. et al. Sexual function in Moroccan women with rheumatoid arthritis and its relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 34, 1047-1051 (2015).
  50. Coskun B, Coskun BN, Atis G, Ergenekon E, Dilek K. Evaluation of sexual function in women with rheumatoid arthritis. *Urol J* 2014;10:1081-7.
  51. Zhao S, Li E, Wang J, Luo L, Luo J, Zhao Z. Rheumatoid Arthritis and Risk of Sexual Dysfunction: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1375-1382. doi:10.3899/jrheum.170956
  52. N.HAJJAJ-HASSOUNI, Polyarthrite rhumatoïde au Maroc : d'hier à aujourd'hui *Int J Med Surg*.2017;4(s):43-46.
  53. RKAIN, Hanan, ALLALI, Fadoua, JROUNDI, Imane, et al. Retentissement socioéconomique de la polyarthrite rhumatoïde (PR) au Maroc. *Revue du rhumatisme*, 2006, vol. 73, no 5, p. 462-468
  54. BERTIN, Philippe, FAGNANI, Francis, DUBURCQ, Anne, et al. Conséquences de la polyarthrite rhumatoïde sur la trajectoire professionnelle, la productivité et l'employabilité: étude PRET. *Revue du rhumatisme*, 2015, vol. 82, no 5, p. 306-311
  55. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SMM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R42.
  56. Kobelt G, Woronoff A-S, Richard B, Peeters P, Sany J. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: The ECO-PR Study. *Joint Bone Spine*. 2008;75:408-15
  57. Verstappen SMM, Rheumatoid arthritis and work: The impact of rheumatoid arthritis on absenteeism and presenteeism, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* (2015),
  58. Ouilki I, Arrab R, Belkhou A, Ait Ouazar M, Younsi R, El Bouchtil, et al. Le retentissement de la polyarthrite rhumatoïde sur la vie des enfants: Etude transversale de 80 cas dans la région de Marrakech. *Rev Rhum*.2007;74:1052.
  59. Schneider M, Manabile E, Tikly M. Social aspects of living with rheumatoid arthritis: a qualitative descriptive study in Soweto, South Africa - a low resource context. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:54
  60. E Myasoedova C Turesson Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994 : A population-based study. *J Rheumatol* 2011
  61. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70(4):212-224. Published 2018 Dec 20.
  62. Abderrahim Majjad, Hamza Toufik, Julien H Djossou, Mohamed El Khattary, Abdellah El Maghraoui Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde et la pneumopathie interstitielle diffuse *REV MAR RHUM* 2018; 43: 10-5
  63. Hajar, T. Iachhab. (2015). Prevalence of Anemia and its Association with Parameters of Rheumatoid Arthritis Patients: A Study from the Moroccan Quest - RA Data. *Journal of Palliative Care & Medicine*, 05(04).
  64. Wolfe F, Michaud K: Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006, 33:1516-1522.
  65. Lehlou, L., Alami, B., Akkar, O., Sekhsoukh, R., & Ichchou, L. (2014). Prévalence et facteurs de risque des manifestations ophtalmologiques au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 62, S227
  66. <https://www.sfo-online.fr/media/18187>, 17/05/2020
  67. Kouakou ESCL, Diomandé M, Yao JC, et al. Manifestations oculaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde: a propos de 24 cas vues à Abidjan [Ocular manifestations in rheumatoid arthritis: 24 cases in Abidjan]. *Mali Med*. 2014;29(3):39-43.
  68. El Ayoubi, A., Rkain, I., El Ayoubi, F., Dakka, T., Hajjaj Hassouni, N., Kzadri, M. (2012). L'état de l'audition chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR). Étude cas-témoins. *Annales Françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Pathologie . s.l. : Cervico-Faciale* 129(4), A49-A50
  69. Zrour Hassen Saoussen, KolsiNaourez, KolsiNaourez,

- Mouanaa Hamza, L'audition au cours de la polyarthrite rhumatoïde, *Rev Mar Rhum* 2019; 49:38-46
70. <https://www.hear-it.org/fr/les-patients-atteints-de-polyarthrite-rhumatoïde-presentent-un-risque-plus-eleve-de-deficience> 02.05.2020
71. Jeong H, Chang Y-S, Baek SY, Kim SW, Eun YH, Kim IY, et al. (2016) Evaluation of Audiometric Test Results to Determine Hearing Impairment in Patients with Rheumatoid Arthritis: Analysis of Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE* 11 (10): e0164591.
72. Huang C-M, Chen H-J, Huang P-H, et al. Retrospective cohort study on risk of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis using claims data. *BMJ Open* 2018;8:e018134.
73. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, Hari A, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study. *BMC MusculoskeletDisord*. 2013 Apr 26;14:147.
74. Achari I, Latifa T, Fatima zahrae T, et al Tuberculosis infection in Moroccan patients with rheumatic diseases under biologic therapy: a multicenter national study *annals of the rheumatic diseases* 2020;79:1245.
-