

PERSPECTIVE

**LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE AU MAROC :
D'HIER A AUJOURD'HUI**

RHEUMATOID ARTHRITIS IN MOROCCO: PAST AND PRESENT

Pr Najia HAJJAJ-HASSOUNI

Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Directrice du centre d'Innovation, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca, Maroc.

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le chef de file des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Elle touche environ 1% de la population mondiale. C'est une affection invalidante qui conduit plus ou moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et, à long terme, en l'absence de traitement, à l'incapacité fonctionnelle et/ou au handicap sévères. L'importance de son diagnostic et de son traitement précoces est majeure.

Au Maroc, le retentissement socio-économique de la maladie est important. Les difficultés à l'accès au traitement des patients, les conséquences sur leur vie personnelle et familiale ont été mises en évidence. Parmi elles, les conséquences négatives sur la scolarisation des petites filles sont significatives. De ce fait, la prévention et l'information sont majeures dans la prise en charge des patients de même que le recours à un traitement à « un coût raisonnable ». Par ailleurs, la comparaison des données, grâce à l'inclusion dans des études internationales mettent en évidence la sévérité de la maladie, essentiellement en raison du retard au diagnostic, du retard à la prise en charge en rhumatologie, du bas niveau socio-économique. La mise en place d'une cohorte de polyarthrites récentes suivies sur une période de deux ans, a mis en évidence l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge très précoces et l'amélioration significative du pronostic de la maladie qui en résulte. Elle a été suivie par la mise en place d'une cohorte de polyarthrites récentes dont l'objectif est un suivi de polyarthrites récentes évoluant depuis moins d'un an sur une période de dix ans et la constitution d'une base de données destinée à permettre des études sur le diagnostic, le pronostic, l'épidémiologie, l'impact socio-économique ainsi que le recours à un traitement économiquement accessible des polyarthrites récentes au Maroc.

MOTS CLÉS : Polyarthrite Rhumatoïde, Polyarthrite Récente, Polyarthrite Indifférenciée, Cohorte, Maroc.

ABSTRACT

In Morocco, the socio-economic impact of the disease is significant. The difficulties of the patients in accessing treatment, the consequences on their personal and familial life have been highlighted. Among them, the negative consequences on the schooling of female children are significant. Because of this, prevention and information are of high importance in the management of patients as well as the use of treatment at a « reasonable cost ». Moreover, the comparison of the data, thanks to inclusion in international studies, has allowed the demonstration of the severity of the disease, mainly due to delayed diagnosis, delay in referral to rheumatologists and low socioeconomic status. The setting up of a cohort of recent polyarthritides followed over a two-year period has highlighted the importance of very early diagnosis and management and the resulting significant improvement in the prognosis of the disease. It has been followed by the setting up of a cohort of recent polyarthritides the objective of which is a follow-up of recent polyarthritides progressing less than one year over a period of ten years and the constitution of a database in order to allow studies on the diagnosis, prognosis, epidemiology and socio-economic impact of recent polyarthritides in Morocco as well as the use of affordable economic treatment.

KEY WORDS: Rheumatoid Arthritis, Early Arthritis, Undifferentiated Polyarthritides, Cohort, Morocco.

Correspondance :

Pr Najia Hajjaj-Hassouni, Centre d'Innovation, Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Boulevard Taïeb Naciri, Commune Hay Hassani, 20230 Casablanca, Maroc.

E-mail : nhajjaj@um6ss.ma

Droits d'auteur © 2017 Pr Hajjaj-Hassouni Najia.

C'est un article d'accès libre distribué sous la licence [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), ce qui permet son utilisation libre, à la condition de l'attribuer à l'auteur en citant son nom.

INTRODUCTION

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont des affections invalidantes touchant les articulations et les structures péri-articulaires et conduisant plus ou moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et, à long terme, en l'absence de traitement, à l'incapacité fonctionnelle et/ou au handicap parfois majeurs.

Chef de file des RIC, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est aussi une maladie systémique susceptible d'atteindre, en l'absence de traitement, de multiples organes. Son évolution et son pronostic ont considérablement bénéficié, au cours de cette dernière décennie, d'une meilleure compréhension de sa physiopathologie et des traitements majeurs que sont les biothérapies utilisées dans le cadre de concepts récents de prise en charge de la maladie.

Au Maroc, beaucoup reste encore à faire pour réduire le fardeau socio-économique dont est responsable la maladie, rendre les traitements plus accessibles, assurer l'éducation des patients et améliorer leur qualité de vie.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La PR touche 0,5 à 1,1% de la population mondiale avec une incidence annuelle qui varie entre 20 et 50 nouveaux cas/100.000 habitants par an ; les femmes sont 4 fois plus touchées entre l'âge de 35 et 55 ans [1]. Il existe d'importantes variations géographiques, la PR étant considérée comme plus fréquente dans les pays du Nord [2], donnée qu'il faut nuancer car, dans les pays en développement, l'insuffisance de ressources en santé ne permettent pas une évaluation précise de la maladie [3].

La vie des malades change radicalement dès l'apparition des premiers symptômes de la maladie [4]. Leur qualité de vie est considérablement altérée par l'inflammation, la douleur puis les destructions ostéo-articulaires.

Le pronostic vital peut aussi être mis en jeu. Une surmortalité est associée à la PR avec une espérance de vie réduite de 5 à 10 ans. Les facteurs de risque de surmortalité sont la sévérité de la maladie, son retentissement fonctionnel et l'existence de comorbidités; d'où l'importance d'un diagnostic et d'un traitement très précoces et adaptés ainsi que la coordination des soins entre les différents acteurs de santé [5-6].

De plus, la meilleure connaissance de la physiopathologie a également mis en évidence l'importance du rôle des facteurs d'environnement, bien que non formellement établis. Le microbiote oral de la PR à l'origine des parodontites (aujourd'hui *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ou *Prevotellacopri* plus que *Porphyromonas gingivalis*) et le tabac agiraient par leur capacité de citrullination. La prise en charge de la polyarthrite doit pouvoir être instituée le plus précocement possible [5-6-7-8].

Au Maroc, l'incidence de la maladie n'a pas été clairement établie. La première publication relative à la polyarthrite rhumatoïde date des années 1960 [9]. Les études qui ont suivi ont rapporté des données relatives à la fréquence de la maladie et à ses particularités. Elles ont montré que les rhumatismes inflammatoires chroniques représentaient environ 21,5% des pathologies rhumatismales vues en rhumatologie, la PR correspondant à elle-seule, à 38,5% des cas [10]. Elles ont également mis en évidence que la PR au Maroc débutait plus précocement et avait moins de manifestations extra-articulaires que les formes décrites en Europe [11-12]. Plus récemment, l'intérêt porté à la maladie s'est renforcé avec le développement de la

Rhumatologie et d'autres études ont porté sur différents aspects de la maladie, dont son impact socio-économique.

IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE DE LA PR AU MAROC

Une étude réalisée au service de Rhumatologie en collaboration avec le Département de Sociologie et des Sciences Humaines de l'Université Mohammed V, Rabat, a montré qu'à côté des répercussions physiques de la maladie, la PR avait un impact social et économique important [13].

Impact économique

Coûts directs : En rappelant, que cette étude a été effectuée avant l'utilisation des biothérapies au Maroc, parmi les patients étudiés, 82% d'entre eux ont pu estimer leurs dépenses mensuelles dues au traitement de la PR. La moyenne de ces dépenses était de 510 dirhams (moins de 50 euros). Quatre-vingt-dix pour cent avaient des difficultés professionnelles et financières liées à leur maladie et 61% avaient des difficultés pour acheter leur traitement. 19% des patients étaient contraints d'arrêter la scolarisation de leurs enfants pour les mêmes raisons économiques. Les patients avec assurance maladie dépensaient jusqu'à 989 dirhams (moins de cent euros) par mois pour leur maladie et ceux sans couverture sociale dépensaient environ 411 dirhams/mois (moins de 40 euros).

Coûts indirects : Il a été démontré dans la même étude qu'avant le début de la PR, 34 % des patients exerçaient un travail rémunéré. Tous ces patients ont rapporté que leur maladie était à l'origine de difficultés significatives: retards et absentéisme, problèmes de transport et arrêt professionnel dans respectivement 100, 62 et 65 % des cas. L'arrêt de travail était plus important chez les hommes (91%) que chez les femmes (52%). L'arrêt de travail était plus prévalent parmi les patients âgés de plus de 45 ans ainsi que les sujets ayant un travail manuel astreignant.

Impact social et familial: Sur le plan conjugal, 43% des patients, toutes des femmes, liaient leur maladie aux différents aspects de maltraitance qu'elles vivaient de la part du conjoint. La fréquence des divorces était augmentée chez les jeunes patientes, récemment mariées, paucipares, et ayant un début plus précoce de la maladie. 70% des patients rapportaient la présence de problèmes sexuels liés à la maladie : douleurs (94 %), fatigue (97 %), perturbation de l'image corporelle (70,6 %).

D'autre part, parmi les patients ayant des enfants, 83% ont estimé que leur maladie avait perturbé la qualité de vie de leurs enfants. La scolarisation de ceux-ci avait dû être interrompue. En particulier, 16% des patients avaient besoin de garder leurs filles à la maison pour prendre soin de leurs mères atteintes de PR. Chez les femmes atteintes de PR, 53% avaient besoin de l'aide de leur famille, notamment leurs sœurs pour la réalisation des activités ménagères et 4% demandaient l'aide de leurs voisins. Finalement, 47% des patients avaient rapporté la détérioration des relations familiales interpersonnelles, considérées au Maroc comme essentielles, avec réduction de leur participation dans les événements familiaux.

Ainsi, des études ayant pour objectif d'anticiper le devenir de l'impact socio-économique et de réduire les charges qu'il impose pour les patients et pour la société sont indispensables.

PARTICIPATION AUX ÉTUDES INTERNATIONALES

L'étude QUEST-RA

En 2010, l'étude internationale QUEST-RA (Quantitative Standard Monitoring of Patients with RA) a englobé 86 sites dans 32 pays avec 8039 patients dont 2500 patients d'origine nord-africaine (Maroc et Egypte) [14-15-16]. Cette étude a permis une analyse globale de la maladie de même qu'une étude comparative selon les zones géographiques. Elle montre que les patients atteints de PR en Afrique du Nord sont plus souvent des femmes, plus jeunes que dans les formes rapportées en Europe et qui présentent une atteinte plus sévère, plus souvent séro-positives et plus évolutives. Le caractère plus sévère de la maladie semble surtout dû au retard au diagnostic et au traitement. On y relève également qu'au moment de l'étude les patients nord-africains sont 20 fois moins souvent traités par les biothérapies que les patients suivis dans les pays occidentaux [16].

L'étude COMORA

L'étude COMORA (Comorbidities in Rheumatoid Arthritis) est une étude longitudinale transversale qui a réuni 17 pays et inclus 4586 patients souffrant de PR [17]. 227 patients marocains étaient suivis dans le service de Rhumatologie de l'hôpital El Ayachi à Salé (CHU Rabat-Salé, université Mohammed V). L'objectif de cette étude était d'identifier les comorbidités diagnostiquées chez les patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde et d'observer si ces comorbidités étaient correctement prises en charge.

Cette étude a d'abord permis de constater que les patients au Maroc étaient plus jeunes, qu'ils présentaient une maladie plus inflammatoire et plus sévère avec une évolution vers un handicap important plus fréquente. Il a également été constaté une grande inégalité de chance à l'accès aux soins, en particulier aux biothérapies. Par contre, les comorbidités apparaissent moins fréquentes (sans doute liées à l'âge plus jeune), mais avec une prise en charge plus aléatoire. Ainsi, le diagnostic et le traitement précoces de la polyarthrite rhumatoïde et de ses comorbidités pourraient améliorer considérablement le pronostic de la maladie au Maroc.

COHORTES DE POLYARTHRISES RÉCENTES

L'importance de la prise en charge très précoce de la maladie nous a conduits à mettre en place une cohorte de polyarthrites récentes suivies pendant une période de deux ans (cohorte El Ayachi). Puis, été mise en place une cohorte de polyarthrites récentes avec pour objectif de les suivre pendant une période de dix ans (cohorte ESPRIM).

La cohorte de polyarthrites récentes El Ayachi

Le but de ce travail était d'établir le profil et l'évolution de la polyarthrite précoce dans la population marocaine, de rechercher les facteurs prédictifs d'une progression structurale, et de considérer l'impact économique de la prise en charge précoce des patients [18].

Ainsi, 51 patients atteints de polyarthrite évoluant depuis moins de 12 mois ont été inclus dans l'étude et suivis pendant une période de 2 ans. Les données cliniques, biologiques, immunogénétiques et radiologiques ont été évaluées à l'entrée dans l'étude et après 24 mois d'évolution. 88% étaient des femmes, d'âge moyen 46.9 [24-72] ± 10.8 ans, d'évolution moyenne 24 [6-48] ± 13.9 semaines. Chez 19.6% d'entre eux existait une comorbidité. Le délai moyen de consultation d'un spécialiste était de 140 [7-420] ± 43 jours. 62.5% présentait un facteur rhumatoïde positif. Les allèles HLA-DRB1*01 and DRB1*04 étaient présents chez 11.8% et

45.1% des patients. A l'entrée dans l'étude 35.3% des patients recevaient des corticoïdes et 7.8% étaient sous traitements de fond, DMARDs. A 24 mois, 77.2% recevaient une dose moyenne de 5 mg par jour de prednisone. 65.2% recevaient un traitement de fond, essentiellement le méthotrexate. 13.6% d'entre eux avaient été contraints d'interrompre leur traitement en raison de difficultés socio-économiques. Surtout, à 24 mois, un tiers des patients sont en rémission et deux tiers n'ont pas présenté de progression radiologique. Il n'a cependant pas été mis en évidence de facteurs prédictifs de progression structurale.

Plusieurs études ont montré l'importance de ce qu'on appelle « la fenêtre d'opportunité », c'est à dire une période pendant laquelle, la balance des cytokines inflammatoires est à son début et donc une période où les traitements peuvent mettre le malade en rémission [6]. Au Maroc, par manque d'information, et par manque d'accès au soin, beaucoup de patients tardent à consulter, perdant ainsi cette fenêtre d'opportunité. Cette étude a mis en évidence l'importance d'un traitement précoce économiquement accessible (à coût raisonnable) en utilisant un traitement de fond synthétique, le méthotrexate, associé à une dose faible de corticoïdes et montré l'impact significatif sur l'évolution de la maladie et l'obtention d'une rémission chez un nombre significatif de patients.

Ainsi, du fait de leur coût élevé, il est évidemment indispensable de réserver la prescription d'une biothérapie aux patients en échec du méthotrexate utilisé en l'absence de contre-indication à la dose de 0,3mg/kg/semaine, pendant au moins trois mois. Mais en raison de l'efficacité remarquable des biothérapies dans cette maladie chronique sévèrement handicapante, il est indispensable de développer une stratégie nationale tenant compte du statut socio-économique et du profil local de la maladie [5].

Parallèlement, cette étude a confirmé l'association PR et HLA-DRB1*04 chez les PR avec facteur rhumatoïde positif [19]. Comme dans d'autres pays arabes, aucune liaison n'a été mise en évidence entre la maladie et les allèles HLA-DRB1*01, DRB1*10 and DRB1*14. Cette étude a également suggéré le caractère prédisposant à la maladie des haplotypes DRB1*04-DQB1*02 and DRB1*04-DQB1*04 et le caractère protecteur des haplotypes DRB1*07-DQB1*02 et DRB1*13-DQB1*06. Cependant, ces données doivent être validées sur une plus large population de polyarthrites récentes.

La cohorte ESPRIM

La cohorte ESPRIM (Evolution et Suivi des Polyarthrites Récentes Indifférenciées au Maroc), inspirée de la cohorte ESPOIR France, est une étude longitudinale, multicentrique, dont le but est la mise en place d'une base de données visant à étudier le diagnostic, le pronostic, l'épidémiologie et les facteurs médico-économiques des arthrites débutantes et de la polyarthrite rhumatoïde au Maroc ainsi que la comparaison de ces données avec les données françaises.

Ont été recrutés, les patients âgés de 18 à 75 ans ayant une arthrite indifférenciée ou une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis moins d'un an. Ils ont été suivis tous les six mois durant les deux premières années, puis tous les deux ans, avec une période de suivi de dix ans. Les données recueillies, dans chaque centre investigateur, tous les six mois, ont été démographiques, cliniques, biologiques, relatives à la qualité de vie et socio économiques. A M0 et M24, les données biologiques (typage HLA, ADN, ARN, urines) ont été centralisées au

Centre d'Immunologie et au niveau des Unités d'Appui Technique à la Recherche Scientifique (CNRST), Rabat. Les radiographies numérisées et les ostéo-densitométries ont été centralisées à l'hôpital El Ayachi, Salé, CHU Rabat-Salé.

200 patients ont été inclus (80,5 % de femmes). La moyenne d'âge était de 45,5±11,6 ans. Le délai médian entre les premiers symptômes et la première visite à un rhumatologue était de 90 [40-180] jours. Le nombre médian d'articulations gonflées et douloureuses à l'inclusion était de 5 [2-9] et 11 [5-19]. Le score DAS28 initial était de 5,56±1,52. Le HAQ médian était de 1 [0,25-1,75]. La moyenne de la VS était de 43,3±27,7 mm et la médiane de la CRP de 14,5 [6-33] mg/l. Le facteur rhumatoïde était positif chez 46% des patients et les ACPA chez 77,4% des patients. Les gènes HLA-DRB1*01 et 04 étaient respectivement présents chez 11,8% et 45,1% des patients. 16,2% des patients avaient des érosions radiographiques des mains et/ou des pieds à l'inclusion.

Cette première cohorte marocaine portant sur les polyarthrites indifférenciées récentes, dont les données

sont en cours de publication, a pour objectifs une meilleure connaissance des arthrites indifférenciées et de la polyarthrite rhumatoïde au Maroc afin de promouvoir leur prise en charge précoce. Elle a déjà permis d'ouvrir un dialogue avec le ministère de la santé et de suggérer la mise en place d'un registre relatif aux biothérapies.

CONCLUSION

Ainsi, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie fréquente, handicapante, dont le pronostic et l'évolution a grandement bénéficié des concepts récents de prise en charge et des nouveaux traitements. Cependant, elle s'accompagne toujours d'une surmortalité significative [20]. Au Maroc, le manque d'information, le diagnostic tardif et l'accès limité aux biothérapies restent les principaux obstacles à franchir afin d'offrir aux patients marocains une prise en charge adéquate.

LIENS D'INTERET

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

REFERENCES

- [1] Pedersen JK, Kjaer NK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. *RheumatolInt* 2009; 29: 411–15.
- [2] Alamanos Y, Voulgari PV, Dross AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *SeminArthritisRheum*. 2006;36 (3):182-8.
- [3] Kalla AA, Tikly M. Rheumatoid arthritis in the developing world. *Best Pract Res ClinRheumatol*. 2003; 17: 863–75.
- [4] Kobelt G, Lindgren P, Lindroth Y, Jacobson L, Eberhardt K. Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:1169-75.
- [5] David L Scott, Frederick Wolfe, Tom W J Huizinga .Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108.
- [6] Smolen Josef S, Aletaha Daniel, McInnes Iain B. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–38.
- [7] Naranjo A, Toloza S, Guimaraes da Silveira I, Lazovskis J, Hetland ML, Hamoud H, Peets T, Mäkinen H, Gossec L, Herborn G, Skopouli FN, Rojkovich B, Aggarwal A, Minnock P, Cazzato M, Yamanaka H, Oyoo O, Rexhepi S, Andersone D, Baranauskaitė A, Hajjaj-Hassouni N, Jacobs JW, Haugeberg G, Sierakowski S, Ionescu R, Karateew D, Dimic A, Henrohn D, Gogus F, Badsha H, Choy E, Bergman M, Sokka T. Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database. *ClinExpRheumatol*. 2010; 28(6):820-7.
- [8] Van Steenberg HW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. *Arthritis and Rheum*. 2013; 65(9): 2219–32.
- [9] Geoffroy H, Lulu P, Kouhen C, Laurent G. La Polyarthrite Chronique Evolutive au Maroc (106 cas) . *Maroc Med*.1964 ; 43 : 343-72.
- [10] Hajjaj-Hassouni N, Hassouni F, Guedira N. Prévalence des maladies rhumatismales observées au Maroc. *Rev.Rhum*, Paris, 1998,761.
- [11] Benamour S, Zeroual B, Fares L, El Kabli H, Bettal S. Rheumatoid arthritis in Morocco. A propos of 404 observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1992; 59(12):801-7.
- [12] Hajjaj-Hassouni N, Hassouni F, N. Guedira, Lazrak N. La polyarthrite rhumatoïde au Maroc. A propos de 444 cas. *Sem. Hôp*. Paris. 1994; 70 (1-2): 12-20.
- [13] Rkain H, Allali F, Jroundi I, Hajjaj-Hassouni N. Socioeconomic impact of rheumatoid arthritis in Morocco. *Joint Bone Spine*. 2006; 73(3): 278-83.
- [14] Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, Andersone D, Badsha H, Baecklund E, Belmonte M, Craig-Muller J, da Mota LM, Dimic A, Fathi NA, Ferraccioli G, Fukuda W, Geher P, Gogus F, Hajjaj-Hassouni N, Hamoud H, Haugeberg G, Henrohn D, Hørslev-Petersen K, Ionescu R, Karateew D, Kuuse R, Laurindo IM, Lazovskis J, Luukkainen R, Mofti A, Murphy E, Nakajima A, Oyoo GO, Pandya SC, Pohl C, Predeteanu D, Rexhepi M, Rexhepi S, Sharma B, Shono E, Sibilia J, Sierakowski S, Skopouli FN, Stropuviene S, Toloza S, Valter I, Woolf A, Yamanaka H, QUEST-RA Group. 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 Mar 12; 12(2):R42.
- [15] Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lähteenmäki J, da Silveira IG, Rocha FA, MagalhãesLaurindo IM, Henrique da Mota LM, Drosos AA, Murphy E, Sheehy C, Quirke E, Cutolo M, Rexhepi S, Dadoniene J, Verstappen SM, Sokka T. Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA Study. *QUEST-RA. ClinExpRheumatol*. 2010; 28 (4):454-61.
- [16] Badsha H, Fathi N.A, Hamoud H, Hajjaj-Hassouni N, Abda E, Ebraheam Z, Sobhy M, Benbouazza K, Fahmy A, Allali F, Magdy M, Bahiri R, Aly H, Amine B, Saeid H, Nagm A, Mofti A, Sokka T. Profile of patients with rheumatoid arthritis in rarely-reported locations: North Africa. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):352
- [17] Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, 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;73(1):62-8.
- [18] 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.
- [19] Atouf O, Benbouazza K, Brick C, Bzami F, Bennani N, Amine B, Hajjaj-Hassouni N, Essakali M. HLA polymorphism and early rheumatoid arthritis in the Moroccan population. *Joint Bone Spine*, 2008; 75(5):554-8.
- [20] Minichiello Émeline, Semerano Luca, Boissier Marie-Christophe. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint BoneSpine*. 2016; 83(6):615-754.