

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB –BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



# Polymorphismes des récepteurs des Régions Fc des immunoglobulines G et la polyarthrite rhumatoïde

Thèse d'exercice de fin d'études

présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

session : juillet 2018

Présenté par :

Brahimi Aicha

Tas Nour El Houda

Encadrée par :

Dr M. L. Boudjella

Devant le jury :

Dr O.RENDJA	Maitre Assistant en immunologie au CHU BLIDA	PRESIDENT
Dr L.OULDALI	Maitre Assistante en immunologie au CHU BLIDA	EXAMINATEUR
Dr S.OUKID	Maitre Assistante en microbiologie au CHU BLIDA	EXAMINATEUR

# REMERCIEMENTS

---

**A Monsieur le Professeur *Meghlaoui Ali*, Chef de service d'immunologie du CHU Hassiba**

*Tout d'abord, nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre service pour effectuer la partie pratique de notre mémoire de fin d'étude. Vos qualités humaines et professionnelles ne cesseront de nous inspirer dans la vie. Un esprit de leader, toujours dans le souci des autres. Sachez que votre attitude et vos gestes à notre égard se passent de mots. Veuillez trouver ici l'expression de nos admirations et de nos profonds respects.*

**A Notre Maître et Rapporteur de thèse *Docteur Mohammed Lotfi BOUDJELA*, Maître assistant au service d'immunologie du CHU HASSIBA BENBOUALI.**

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et nous espérons être à la hauteur. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux. Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, nous sommes très reconnaissants des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignantes qui ont toujours suscité notre admiration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime.*

**A Notre Maître et Président de thèse, *Docteur Othmane RENDJA*, Maître-assistant au service d'immunologie du CHU HASSIBA BENBOUALI.**

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise. Vos connaissances scientifiques et qualités humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.*

**A Notre Maître et Juge de thèse *Docteur Lynda OULDALI*, Maître assistante au service d'immunologie du CHU HASSIBA BENBOUALI.**

*C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de notre grand respect et de ma profonde considération.*

**A Notre Maître et Juge de thèse *Docteur OUKID*, Maître assistante au service de microbiologie du CHU HASSIBA BENBOUALI.**

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*Un grand Merci au Pr **BOUKARA** pour sa participation au recrutement des patients et de nous avoir fournies les dossiers de suivi des patients du service de rééducation fonctionnelle au CHU Frantz Fanon.*

*Je remercie également le **Dr BOUAROUJ** pour son aide précieuse en « PCR RL », Merci pour ta disponibilité, tes longues explications et ta gentillesse. Je remercie aussi les biologistes qui ont participé dans l'application de la PCR.*

*Je remercie le chef du laboratoire d'analyse biologique du CHU HASSIBA, **M Mohammed KHERBACHE** d'avoir mis à notre disposition toute une paillasse en plus du matériel pour pouvoir travailler.*

*On remercie les techniciennes du laboratoire d'immunologie, M<sup>lle</sup> **Ahlem KHLIFATI** pour son aide précieuse dans l'unité HLA, et M<sup>me</sup> **Fatima Zohra GUERNOU** pour son professionnalisme et ses mains douces à la pique lors des prélèvements. Merci aussi pour les bons moments passés en votre compagnie.*

*Un grand merci aux patients sans qui ce projet n'aurait jamais vu le jour, ainsi qu'aux volontaires qui se reconnaîtront. Merci de n'avoir jamais dit non face à l'aiguille, même après plusieurs sollicitations, nous vous sommes grandement reconnaissants.*

*Puis Merci à tous ceux et celles qui travaillent aux laboratoires d'immunologie : les biologistes, les ingénieurs, les techniciennes, je vous remercie un à un. Je suis vraiment ravie d'avoir fait autant de rencontres très enrichissantes.*

# DEDICACE

---

*On dédie ce travail,*

*À nos très chers parents,*

*Pour votre soutien sans faille, vos encouragements, pour avoir toujours cru en nous tout au long de ces années d'études. Vous nous avez toujours entourés et permis de réaliser nos études dans les meilleures conditions possibles, pour tout ce que vous nous avez apporté,  
MERCİ INFINIMENT.*

*Puisse ce travail être un des témoignages de la reconnaissance et de l'amour que on vous porte.*

*À nos familles, nos amies, et toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.*

# Sommaire

REMERCIEMENTS .....	2
DEDICACE.....	4
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	8
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX .....	12
INTRODUCTION .....	14
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE .....	16
I.    La polyarthrite rhumatoïde.....	17
I.1    Définition.....	17
I.2    Epidémiologie .....	17
I.2.1    Age et sexe .....	17
I.2.2    La prévalence.....	17
I.2.3    Incidence .....	18
I.2.4    Mortalité et survie dans la PR .....	18
I.3    Pathogenèse de la PR .....	19
I.3.1    Les facteurs favorisants .....	19
I.3.2    Physiopathologie .....	29
I.4    Aspect clinique .....	40
I.4.1    La polyarthrite rhumatoïde débutante .....	40
I.4.2    La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état .....	41
I.5    Critère diagnostic .....	44
I.5.1    Critères de classification.....	44
I.5.2    Tableau clinique.....	46
I.5.3    Examen biologiques.....	46
I.5.4    Examen radiologiques .....	49
I.6    Diagnostic différentiel .....	50

I.7	Evolution et pronostic de la PR.....	51
I.7.1	Evolution général et hétérogénéité de la PR.....	51
I.7.2	Pronostic de la PR.....	52
I.8	Evaluation de la PR.....	53
I.8.1	Evaluations clinique et biologique.....	54
I.8.2	Scores composites.....	56
I.8.3	Evaluation radiographique.....	58
I.8.4	Evaluation de la qualité de vie.....	58
I.9	Traitement.....	59
II.	Les récepteurs pour le Fragment Fc des Ig.....	62
II.1	Les caractères générales des récepteurs pour le Fc des IgG ou FcγR.....	63
II.1.1	Localisations génétiques et expression cellulaire des RFcγ.....	65
II.1.2	Les polymorphismes des récepteurs FcγRs.....	69
II.1.3	Les propriétés des récepteurs Fcγ.....	71
II.1.4	Fonctions des différents récepteurs FcγRs.....	72
II.2	L'impacte du polymorphisme des RFcγ sur la PR.....	80
II.2.1	Le gène FCGR2A.....	80
II.2.1	Le gène FCGR3A.....	80
II.2.2	Le gène FCGR3B.....	80
II.2.3	Le gène FCGR2B.....	80
	PARTIE PRATIQUE.....	81
III.	Objectifs.....	82
IV.	Patients et Méthodes.....	83
IV.1	Type de l'étude.....	83
IV.1.1	Patients.....	83
IV.1.2	Témoins.....	83
IV.2	Méthodes.....	83
IV.2.1	Partie sérologique.....	83

IV.2.2	Partie immunogénétique.....	86
V.	Résultats.....	94
V.1	Résultats de l'étude démographique .....	94
V.2	Résultats de l'étude sérologique .....	95
V.2.1	Analyse des résultats des éléments diagnostic .....	95
V.2.1	Résultats de l'analyse du bilan inflammatoire .....	96
V.3	Résultats de l'étude génétique.....	97
V.3.1	Le gène FCGR2A.....	97
V.3.2	Le gène FCGR3A :.....	102
	DISCUSSION .....	109
	Conclusion .....	113
	ANNEXE .....	115
	BIBLIOGRAPHIE.....	124

# LISTE DES ABBREVIATIONS

---

**AA:** Acides Aminés  
**AAN:** anticorps antinucléaires  
**Ac:** Anticorps  
**ACPA :** Anticorps dirigés contre les peptides / protéines citrullinées  
**ACR :** American College of Rheumatology  
**ADCC :** cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des Ac  
**ADN :** Acide Désoxyribonucléique  
**Ag :** Antigènes  
**AKA :** anti-keratin antibodies  
**ANA:** anticorps anti-nucléaires  
**ARN:** Acide Ribonucléique  
**Baff:** B cell-Activation Factor of the tumor necrosis factor Family  
**BCR:** B cell Receptor  
**Btk:** B lymphoid Tyrosine Kinase  
**CD:** cellules dendritiques  
**CD40L :** CD40ligand  
**CG :** Centre Germinatif  
**CHU :** Centre Hospitalier Universitaire  
**CI :** Complexes Immuns  
**CMH :** Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
**CNV :** copy number variation  
**CPA :** Cellules présentatrices d'antigènes  
**CRP :** Protéine C réactive  
**CTLA-4:** Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen 4  
**DAS28:** Disease activity score  
**DMARDs:** Disease - Modifying Antirheumatic Drugs  
**EAAT2 :** transporteur d'acide aminé excitateur  
**ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent assay  
**Erk:** extracellular signal-regulated kinase  
**EULAR:** European League Against Rheumatism  
**EVA :** Echelle Visuelle Analogique  
**Fc :** Fragment Cristallisable  
**FcRL:** FcR like  
**FcRs :** récepteurs pour la portion Fc des Immunoglobulines  
**FcyR :** récepteurs pour le fragment Fc des IgG  
**FR :** Facteurs Rhumatoïde  
**FRET:** Fluorescence Resonance Energy Transfert  
**G-CSF:** Granulocyte Colony-Stimulating Factor  
**GWAS:** Genome-Wide Association Studies  
**HAQ :** Health Assessment Questionnaire  
**HLA :** Human Leukocyte Antigen  
**IC:** Intervalle de confiance  
**Ig:** immunoglobuline  
**IL:** Interleukine

**IRF:** Interferon Regulatory Factor  
**IRM :** Imagerie par Résonance Magnétique  
**ITAM:** Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif  
**ITIM:** Immunoreceptor Tyrosine Inhibition Motif  
**JNK:** Jun N terminal kinase  
**kDa:** Kilo-Dalton  
**LB:** lymphocytes B  
**LES:** lupus érythémateux disséminé  
**LT :** lymphocytes T  
**Lyn:** Lck/Yes-related novel protein tyrosine kinase  
**MAF:** minor allele frequency  
**MAI :** Maladies Auto-immunes  
**MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinases  
**MCP :** Métacarpo-phalangienne  
**MMPs:** Metalloproteinase  
**MTP :** Métatarso-phalangienne  
**MTX :** Méthotrexate  
**NAD :** Nombre d'articulations douloureuses  
**NAG :** Nombre d'articulations gonflées  
**NK:** natural killer  
**OR :** Odds-Ratio  
**PAD:** peptidylarginine déiminase  
**PI3K:** Phosphoinositol-3 Kinase  
**PLC:** phospholipase C  
**PNN:** polynucléaire neutrophile  
**PR:** Polyarthrite Rhumatoïde  
**PTPN22 :** Protein phosphatase non receptor type 22  
**Rankl:** Receptor Activator of Nfkb Ligand  
**ROS :** reactive oxygen species  
**RS3PE:** remittive symmetrical seronegative synovitis with pitting edema  
**SE :** shared épitope  
**SHIP :** protéine inositol-phosphatase à domaine SH2  
**SHP-1:** SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase  
**SNP:** single nucleotide polymorphism  
**Src:** sarcoma  
**STAT:** Signal of Transducers and Activator of Transcription  
**Syk:** Spleen tyrosine Kinase  
**TCR:** T cell Receptor  
**TGF:** Transforming Growth Factor  
**Th:** T helper  
**TLR:** Récepteurs TOLL like  
**TNF:** Tumor Necrosis Factor  
**UI :** Unités internationales  
**VS :** Vitesse de Sédimentation

# LISTE DES FIGURES

---

Figure 1. Sillon de fixation des antigènes et la substitution des acides aminés de HLA et leur influence sur la susceptibilité de la PR. ....	23
Figure 2: Réseau d'interaction entre les différentes variantes associées à la PR (48). ....	25
Figure 3. Organisation temporelle des différents événements impliqués dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde (24). ....	28
Figure 4 : Différentes phases de la pathophysiologie de la polyarthrite rhumatoïde (72). ....	30
Figure 5. rôle du LTh17 dans la destruction articulaire .....	37
Figure 6: La réaction de citrullination (134). ....	39
Figure 7 : PR en phase de début. ....	41
Figure 8 : PR évoluée .....	42
Figure 9. Représentation des 28 sites articulaires de l'EULAR intervenant dans le calcul du score DAS 28 aussi dans l'évaluation du NAD et du NAG (indice de Ritchie) .....	55
Figure 10. Echelle EVA évaluant la douleur du patient (161). ....	56
Figure 11 : les récepteurs Fc d'après (178) modifié. ....	62
Figure 12 : FcR de type I et de type II (177). ....	64
Figure 13 : Fcγ Récepteurs (179). ....	64
Figure 14 : Localisation des FCGR : le locus FCGR est à 1q21-24 (171). ....	65
Figure 15 : Expression cellulaire des FcγRs (186), modifié. ....	68
Figure 16 : Interaction et affinité entre les IgG et les FcγRs (207). ....	72
Figure 17. Fonction des FcγRs (208) modifié. ....	73
Figure 18. Mécanismes d'action activés par l'intermédiaire des FcγRs (207). ....	76
Figure 19: Voies de signalisation induites par les récepteurs FcγR activateurs et inhibiteurs (239). ....	79
Figure 20. Profil d'une réaction PCR. ....	88
Figure 21. Fonctionnement des réactifs TaqMan. ....	88
Figure 22. Différentes étapes du génotypage par la technologie TaqMan. ....	89
Figure 23. Cycle seuil du PCR en temps réel. ....	92
Figure 24. Répartition des patients et des témoins selon l'âge. ....	94
Figure 25. Répartition des patients PR selon l'âge. ....	94

Figure26. Répartition des patients et témoins selon le sexe.....	95
Figure.27 Comparaison des moyennes de FR en fonction des patients et témoins. ....	95
Figure 28. Répartition des patients PR en fonction du DAS28.....	96
Figure 29. Comparaison des moyennes de CRP en fonction des patients et témoins. ....	97
Figure 30. Répartition des allèles FCGR2A du gène chez les patients et les témoins.....	98
Figure 31. L'association entre les génotypes FcγRIIIa H/H HR et RR avec la moyenne du DAS 28 des patients sous traitement de biothérapie, à 0, 3 et 6 mois .....	101
Figure 32. Répartition des allèles FCGR3A du gène chez les patients et les témoins.....	103
Figure 33. L'association entre les génotypes FcγRIIIa F/F, VF et VV avec la moyenne du DAS 28 des patients sous traitement de biothérapie, à 0, 3 et 6 mois. ....	107

# LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1. Principales manifestations extra-articulaire de la PR et leurs fréquences (143). ....	43
Tableau 2. Critères de classification ACR / EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde (RA) (148) .....	45
Tableau 3 . Tests de laboratoire dans la polyarthrite rhumatoïde (141).....	47
Tableau 4. Diagnostic différentiel (155).....	50
Tableau 5. Classement et intérêt des indices de mesure de l'activité de la PR selon la conférence de consensus OMERACT (160). .....	54
Tableau 6. Mesure d'activité de la PR selon l'évolution du DAS-28 .....	57
Tableau 7. Classification fonctionnelle de Steinbrocker (www.rhumato.info).....	59
Tableau 8. Référence des AD Mix TaqMan utilisés dans cette étude.....	90
Tableau 9. Mélange réactionnel pour la PCR. ....	90
Tableau 10. Résultats de la réaction de génotypage. ....	92
Tableau 11. Répartition des patients en fonction du DAS28. ....	96
Tableau 12. Distribution de polymorphisme de FcγRIIa-R131H chez les patients et les témoins.....	98
Tableau 13. Distribution de polymorphisme FcγRIIa-R131H chez les patients avec la production du FR.....	99
Tableau 14. Distribution de polymorphisme des FcγRIIa chez les patients atteints de PR avec la production d'ACPA. ....	99
Tableau 15. Distribution du polymorphisme de FcγRIIa-R131H chez les patients atteints de PR avec la réponse au traitement de biothérapie après 3mois de traitement de biothérapie. ....	102
Tableau 16. Distribution du polymorphisme de FcγRIIa-R131H chez les patients atteints de PR avec la réponse au traitement de biothérapie après 6mois de traitement de biothérapie. ....	102
Tableau17. Distribution du polymorphisme FcγRIIIA-F158V chez les patients et les témoins. ....	104
Tableau 18. Distribution du polymorphisme FcγRIIIa-F158V chez les patients avec la production du FR.....	104

Tableau 19. Distribution de polymorphisme des FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la production d'ACPA.....	105
Tableau 20. Distribution du polymorphisme des FcγRIIIa-F158V chez les patients PR active et non active.....	106
Tableau 21. Distribution de polymorphisme de FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la CRP. ....	106
Tableau 22. Distribution de polymorphisme de FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la VS.....	107
Tableau 23. Distribution du polymorphisme de FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la réponse au traitement de biothérapie après 3mois.....	107
Tableau 24. Distribution du polymorphisme de FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la réponse au traitement de biothérapie après 6mois.....	108

## INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune chronique, fréquente, touchant essentiellement l'adulte jeune de sexe féminin. Elle est caractérisée par une atteinte de la synovial, de gravité très variable avec destruction articulaire.

La PR est une maladie qui évolue par des poussées / rémissions. Qui mènent à une destruction articulaire, provoquant ainsi une déformation de ces derniers, avec une perte de fonction importante, à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

Les mécanismes immunopathologiques sont complexes et font intervenir à la fois l'immunité innée, mais aussi l'immunité acquise avec comme principaux acteurs les cellules présentant l'antigène, les LT et LB. De façon schématique, l'immunopathologie de la PR peut être divisée en trois phases distinctes : une phase de déclenchement ; une phase d'inflammation de la membrane synoviale et une phase de destruction articulaire secondaire à l'action de cytokines mais aussi à la prolifération pseudo-tumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose.

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologique a permis de développer des traitements ciblés, efficaces pour contrôler l'inflammation, ainsi que de prévenir la destruction ostéo-cartilagineuse qui en fait toute la gravité. Selon les nouvelles recommandations de la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) de 2010 pour la prise en charge de la PR, qui peut se faire avec des molécules synthétiques et biologiques (biothérapie) à activité antirhumatismale.

La PR est une maladie multifactorielle, relevant de facteurs psychologique, endocriniens, environnementaux, génétiques et immunologique. Les facteurs génétiques représentent l'élément constant avant et pendant l'évolution de la maladie. Parmi ces facteurs, impliqués dans la genèse de la maladie, on cite essentiellement le gène du CMH, et plus particulièrement les allèles HLA-DRB1 codant pour l'épitope partagé, tels que HLA-DRB1\*04 ; mais aussi certains polymorphisme des allèles du récepteur Fcγ, ainsi que d'autres gènes.

Les polymorphismes dans les récepteurs Fc gamma (FcγR) conduisent à une altération de l'affinité de liaison des IgG entre les allotypes des récepteurs et contribuent ainsi aux différences dans les mécanismes de défense immunitaire.

L'objectif de notre étude est d'étudier le lien entre la PR et des polymorphismes intervenant sur les gènes des récepteurs pour la portion Fc des Ig (FcRs), en particulier les récepteurs FcγRIIIa et FcγRIIIb dans la PR.

Dans un premier temps, nous présenterons brièvement la PR ainsi que les hypothèses concernant leurs mécanismes physiopathologiques.

Dans un deuxième et dernier temps nous détaillerons la famille des récepteurs FcRs et en particulier les récepteurs pour les IgG (FcγRs).

# **RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE**

## **I. La polyarthrite rhumatoïde**

### **I.1 Définition**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. C'est une maladie auto-immune (MAI) caractérisé par une inflammation de la synoviale, membrane qui recouvre la totalité des articulations, entraînant une polysynovite (plusieurs articulations touchées), qui touche d'une manière bilatérale et symétrique les articulations périphériques des membres : mains, poignets, pieds et chevilles. Celles-ci deviennent douloureuses, tuméfiées, enflammées et progressivement, à la suite d'une évolution par poussées ou d'un seul tenant, s'enraidissent, et se déforment, et conduit jusqu'à la destruction des os et du cartilage (1 ; 2). En conséquence, une atteinte fonctionnelle qui entraîne chez 55% des cas une impotence fonctionnelle parfois majeure (3).

### **I.2 Epidémiologie**

La PR est une pathologie hétérogène dans sa présentation et sa répartition géographique. Sa prévalence et son incidence à travers le monde, malgré différents registres, sont peu documentées.(4 ; 5).

#### **I.2.1 Age et sexe**

La PR survient aussi bien chez le sujet âgé que chez l'enfant mais l'âge moyen de début est voisin de 45 ans avec une incidence maximale entre 40 et 60 ans. Elle est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme (6), ce sexe ratio tend à s'équilibrer lorsque l'apparition de la maladie est tardive (après 60 ans). (7) ; sa concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade), chez les jumeaux monozygotes est de 15 à 30 % et chez les jumeaux dizygotes de 5 à 10% (8).

#### **I.2.2 La prévalence**

La prévalence de la PR Dans les pays d'Europe occidentale est compris entre 0,2% et 0,8% de la population (9 ; 10 ; 11) Ainsi, dans la population Nord-Américaine la prévalence médiane est de 0,5 à 1,0 % (12). En revanche, des exceptions notables existent chez certaines

populations Indiennes natives d'Amérique du Nord, présentant une forte prévalence qui varie de 5.3% à 6.3% de la population (13). Les taux de prévalence de la PR publiés dans les pays d'Afrique subsaharienne varient de 0,05% à 0,9%, avec une prévalence plus élevée dans les populations urbaines que dans les populations rurales (14 ; 15 ; 16 ; 17). De faibles prévalences ont été signalées en Chine (13) et au Japon (entre 0.6 et 1 %) qui se rapproche des taux Européens et des USA (18).

### **I.2.3 Incidence**

L'incidence moyenne annuelle de la PR observée dans les pays de l'Europe du Sud est de 16,5 cas pour 10 cas. Pour la population Européenne et Nord-Américaine l'incidence moyenne est estimée entre 25 et 50. Il existe une différence significative entre les pays de l'Europe du Nord et du Sud dans la population d'hommes uniquement. Les pays de l'Europe du Sud ont une incidence et une prévalence plus faible que les pays de l'Europe du Nord et l'Amérique du Nord, mais cette différence reste non significative dans la population des femmes. Ce manque de significativité peut être lié au nombre limité d'études réalisées en Europe du Sud. En outre, plusieurs études portent sur une faible taille d'échantillon (19 ; 13).

### **I.2.4 Mortalité et survie dans la PR**

Le taux de mortalité est plus élevé pour les patients atteints de PR que dans la population générale. Le taux de mortalité varie largement entre les études réalisées : il est élevé dans les études réalisées en milieu hospitalier et relativement faible dans les études réalisées sur les populations. La survie des patients PR diminue de 3 à 10 ans en fonction de la sévérité de la maladie et l'âge du déclenchement de la PR. Les causes de mortalité ne diffèrent pas entre les patients PR et la population générale à laquelle ils appartiennent. La conclusion est que la majorité des individus atteints meurent des mêmes causes que la population générale, mais à un âge plus précoce (20; 21 ; 13).

**En Algérie**, La prévalence de la PR pour l'ensemble de la population algérienne a été estimée à 0,15%. Elle est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (0,25% vs 0,02%,  $p < 0,001$ ). La prévalence augmente avec l'âge, mais <0,50% pour tous les âges. (22). L'âge moyen de l'incidence de la PR est de  $50,1 \pm 14,5$  ans, et la durée moyenne est de  $8,4 \pm 7,8$  ans. En termes de comorbidités 18,9% des patients ont rapporté une

hypertension et 5,2% avaient un diabète. Toutefois, la PR semble être moins agressive, avec plus de formes oligoarthritiques, séronégatives dominantes (23).

### **I.3 Pathogenèse de la PR**

#### **I.3.1 Les facteurs favorisants**

La PR est connue pour être une maladie complexe et multifactorielle. Il existe de nombreuses hypothèses étiologiques concernant la PR. Les facteurs de risques ne sont pas clairement définis puisque la physiopathologie est relativement complexe. Néanmoins, certains ont pu être mis en évidence, notamment : les facteurs hormonaux, génétiques, environnementaux et de connaissance plus récentes épigénétiques (24).

##### **I.3.1.1 Les facteurs génétiques**

###### **◆ Héritabilité**

L'héritabilité est la proportion de la variance phénotypique qui peut être attribuée à la variance génétique plutôt qu'à la variance environnementale. L'ensemble de l'héritabilité de la PR avec ACPA+ et ACPA- est similaire (60-70%) (25; 26). Il existe néanmoins une controverse quant à la contribution du locus HLA dans la variabilité génétique. Précédemment, la contribution du locus HLA a été estimée à 37% (27;28) alors que de récentes études l'estiment à seulement 11% (29; 30). La différence entre ces deux estimations peut être due au fait que la susceptibilité de la PR est aussi associée à des allèles protecteurs en plus des allèles partagés (Shared Epitope, SE). De plus, la contribution du locus HLA à la variabilité dans la PR ACPA+ est différente de celle dans la PR ACPA- (40% et 2% respectivement) (30).

###### **◆ Approches des études génétiques**

###### **Analyses de liaison**

Elles ont pour but d'identifier les régions génomiques contenant des gènes de prédisposition aux maladies en ciblant les individus apparentés. L'approche la plus

communément utilisée, lorsqu'il n'y a pas d'a priori sur le mode de transmission d'un ou de plusieurs facteurs génétiques, est celle de l'étude des paires de germains atteints.

Plusieurs études de liaisons génétiques ont été menées pour la PR, dans différentes populations (Européenne, Américaine et Japonaise). Le résultat le plus probant est la liaison avec le chromosome 6q21 dans la région du locus HLA. Plusieurs autres liaisons ont été suggérées dans des régions en dehors de celle de HLA, mais peu d'entre elles ont montré une liaison significative ou ont été répliquées dans d'autres études (31; 32; 33).

Les régions identifiées étaient de grandes tailles, il a donc été nécessaire d'affiner la cartographie en utilisant une densité plus élevée de marqueurs suivie d'une approche "gènes candidats" afin de mettre en évidence le variant responsable de l'association avec ces régions. Grâce à cette approche, le gène PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase non-receptor22) a été identifié dans la région 1p13 et est devenu le gène le mieux caractérisé dans la PR, après le gène HLA-DRB1 (34).

### **L'approche gène candidat**

Cette approche part du postulat qu'un gène est potentiellement impliqué dans la pathogénicité de la maladie. Le gène candidat choisi est généralement analysé dans une cohorte cas/contrôles. Les génotypes et les fréquences alléliques sont déterminés par génotypage ou séquençage direct puis comparés entre les cas et les contrôles (35). Dans les études d'association, l'objectif est de détecter si un marqueur génétique est impliqué dans la susceptibilité de la maladie. Le design de l'étude est basé sur la sélection d'un set bien défini d'individus atteints (les cas) et un groupe de contrôles sains, tous les deux issus de la même population (36).

L'approche gène candidat est plus puissante que les analyses de liaisons génétiques dans la détection des effets mineurs contribuant à la prédisposition de la maladie. Néanmoins, pour avoir une étude avec des résultats probants, le design de l'étude doit être fait avec précaution pour ne pas avoir des associations faussement positives (37). Le choix du gène candidat peut se faire selon son implication fonctionnelle dans les mécanismes pathogéniques (gène candidat fonctionnel) et, ou bien en considérant sa localisation dans une région génomique auparavant décrite dans les études de liaison (38).

Un grand nombre de polymorphismes de gènes impliqués dans la pathogénicité de la PR a été investigué mais les résultats sont conflictuels, puisque peu d'entre eux ont été répliqués (39). Tout de même, plusieurs gènes candidats ont été associés à la PR comme les gènes PTPN22, CTLA-4, PADI4 et MIF qui seront décrits par la suite.

### **Les analyses association génome entier (GWAS)**

Les GWAS permettent d'investiguer les maladies fréquentes, en testant l'association de variations génomiques fréquentes sur de grandes cohortes de cas/contrôles. Ces analyses sont réalisées à l'aide de puces de génotypage. Plusieurs facteurs peuvent faire varier la puissance des GWAS mais le plus déterminant reste la taille de l'échantillon utilisé. Malgré la sensibilité des GWAS, il est également nécessaire de répliquer les résultats trouvés. Les variantes associées avec le phénotype dans la population initiale et dans le set de réplification sont considérés comme des facteurs de risque génétique.

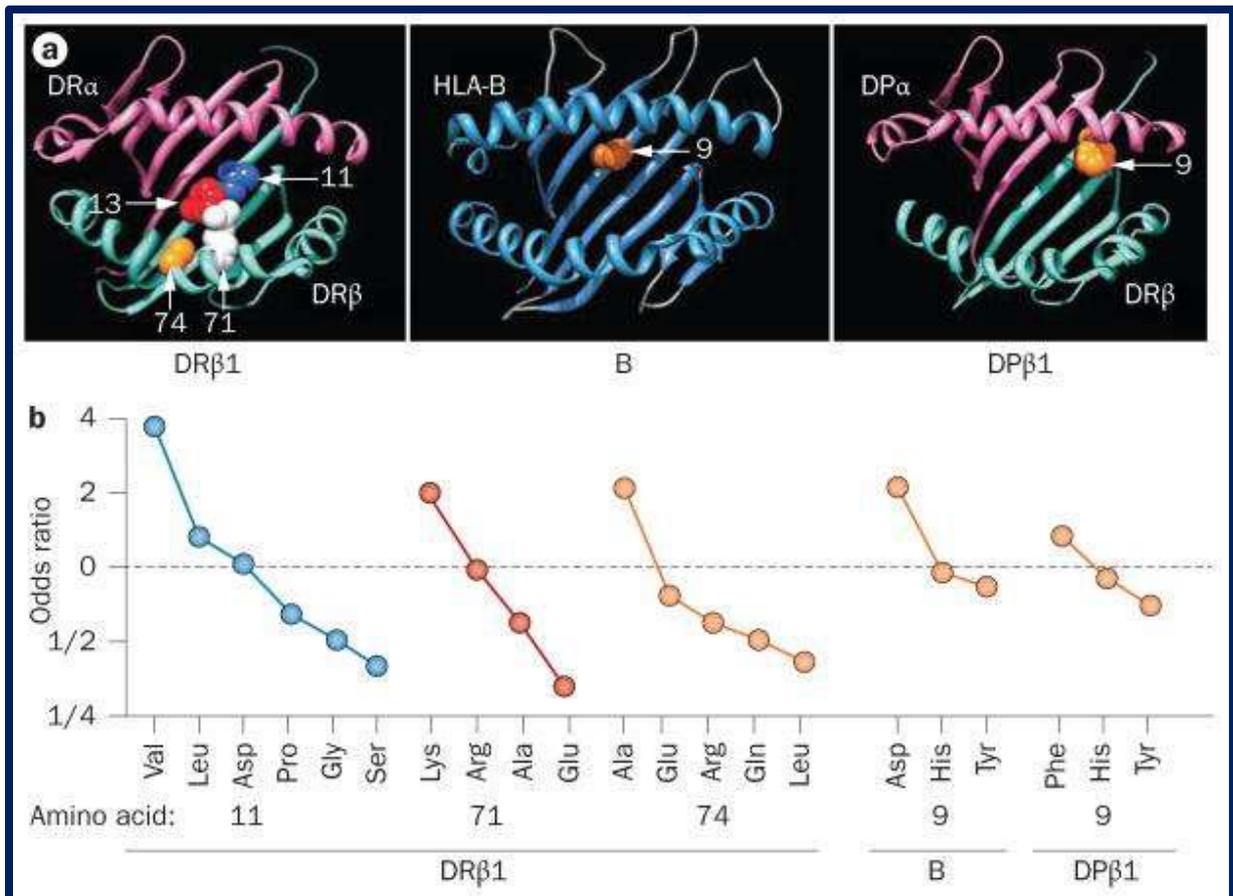
Plus de 1200 GWAS ont été réalisées avec succès sur plus de 200 traits complexes en identifiant des milliers de loci associés (35). Dans la PR, les GWAS réalisées ont été mises en œuvre pour détecter des associations avec des variantes fréquentes dans la population avec une fréquence de l'allèle mineur (minor allele frequency, MAF) supérieure à 5%. La plupart des variantes identifiés à ce jour par les GWAS dans la PR n'expliquent qu'une modeste partie de la composante génétique avec un Odds Ratio (OR) maximal de 1.5 ou moins (40; 41). Actuellement, la centaine de variantes génétiques associés à la PR n'explique qu'environ 16% de sa composante génétique (41; 42 ; 43).

#### **◆ Le gène HLA-DR**

C'est au cours des années 1970 (44) que le locus HLA a été associé à la PR pour la première fois. Les analyses génétiques qui ont suivi ont permis d'affirmer que le locus HLA est le facteur génétique à risque le plus prédominant, son implication ayant été estimée à environ 30% dans la composante génétique (28) puis corrigé à 11% (29; 30). Les allèles du gène *HLA-DRB1* associés à la PR codent pour la séquence SE dans la troisième région hypervariable de la chaîne DRB1 (27). Les motifs d'acides aminés du SE, QKRAA, QQRAA et KKRAA, sont connus pour être associés à la susceptibilité de la PR, alors que le motif DERAA est par contre responsable d'un effet protecteur.

Dans la population caucasienne, la PR est plus particulièrement associée aux allèles HLA-DRB1\*04:01, DRB1\*04:04 et DRB1\*01:01. L'analyse d'une cohorte de 91 paires de jumeaux monozygotiques a montré une concordance accrue pour la PR observée dans les paires présentant les allèles SE. De plus, un risque 5 fois plus élevé pour la PR a été observé chez les jumeaux homozygotes pour les allèles SE comparés à ceux négatifs pour les allèles SE (45). Une exploration faite sur l'association des facteurs génétiques avec les auto-anticorps a montré que les allèles SE n'étaient pas associés au FR, la différence de pourcentage entre les patients FR-positifs et FR-négatifs n'étant pas significative (46). Cette même étude a démontré une association significative entre la présence des ACPA et les allèles SE, à l'état hétérozygote comme à l'état homozygote. Ceci est confirmé par un autre travail plus récent qui détaille la titration des ACPA en fonction du nombre de copies de l'allèle SE (47).

En 2012, une étude a démontré, en reprenant les données de la GWAS de 2010 (41), que le risque de PR associé au gène HLA-DRB1 était fortement corrélé avec le résidu acide aminé à la position 11 localisé en dessous du sillon de fixation de l'antigène DRβ1. Les acides aminés 71 et 74 de la chaîne latérale constituant la surface du sillon de fixation de l'antigène sont également associés avec la PR. De plus, cette étude a trouvé des allèles à risque indépendants dans les gènes HLA-B et HLA-DPB1 et dans les deux cas, les signaux de ces deux régions étaient expliqués par une variation d'un seul acide aminé situé en dessous du sillon de fixation de l'antigène respectif. Il existe donc des variantes génétiques dans HLA-B, HLA-DRB1 et HLA-DPB1 affectant en total 5 positions d'acides aminés et qui expliquent presque la totalité de variance du risque associé à la PR causé par la région du CMH (Figure 1) (48).



**Figure 1.** Sillon de fixation des antigènes et la substitution des acides aminés de HLA et leur influence sur la susceptibilité de la PR.

a) Modèles en trois dimensions pour la molécule du CMH de classe I (HLA-B) et de classe II (HLA-DR $\beta$ 1 et HLA-DP $\beta$ 1). b) Odds Ratio des associations avec la PR en fonction des acides aminés à la position 11, 71, 74, et 9 pour les deux régions (DR $\beta$ 1 et DP $\beta$ 1) (d'après Viatte, Plant et al. 2013).

#### ◆ Le gène PTPN22

C'est en 2004 qu'une association significative entre le gène PTPN22 et la PR a été démontrée (34). Ce gène code pour une phosphatase qui inhibe la voie de signalisation des TCRs en déphosphorylant les kinases de la famille Src, comme Lck ou Fyn, bien qu'il soit évident que l'allèle à risque affecte l'activité enzymatique de la phosphatase (49). Le polymorphisme en question est de type SNP (rs24766601), et modifie la séquence protéique Arg620 en Trp620. L'équipe de Begovich et collaborateurs en 2004, a décrit une association de la PR avec l'allèle mineur T (OR=1,65 ; IC [1,23-2,20]). De plus les génotypes (TT et TC), induits par le polymorphisme, confèrent un risque pour la maladie plus élevé que le

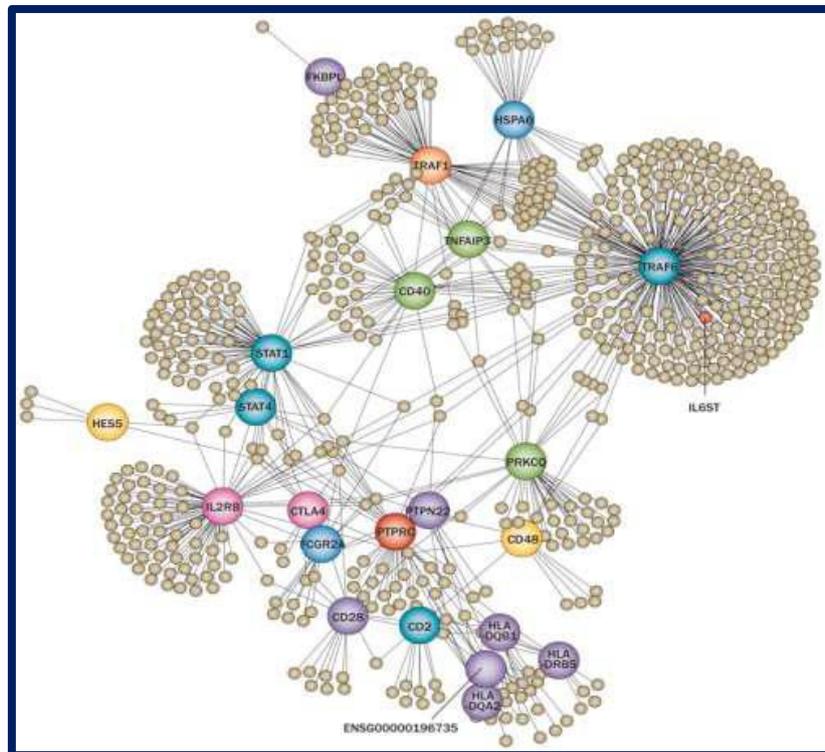
génotype CC. Une relation entre les variantes alléliques de *PTPN22* et les auto-anticorps a été décrite dans une étude menée par Orozco et son équipe en 2007, et qui a montré que l'allèle T, combiné à la présence des ACPA, était significativement associé au développement de la PR (OR de 10,06 ; IC [1,88 ; 53,73]). Ce résultat reflète la haute spécificité de l'allèle T, combiné aux ACPA, pour la PR, suggérant que le variant allélique T pourrait influencer le devenir de la maladie en influençant la production des ACPA (50).

Par ailleurs, l'influence de ce polymorphisme sur la réponse immunitaire reste controversée puisque en 2005 un gain de fonction a été décrit (51), alors que les études fonctionnelles réalisées par la suite étaient en contradiction. En effet, en 2011, Zhang et collaborateurs ont observé que l'allèle T du SNP rs24766601 était un allèle de perte de fonction qui induit la déstabilisation de la protéine PTPN22, le même résultat a été observé avec son homologue chez la souris (52). Le variant de la phosphatase devient alors la cible de dégradation par les protéases calpaïnes et par ubiquitination via le protéasome, ce qui a pour effet l'augmentation, l'activation et la sélection positive des LTs, mais également les cellules dendritiques et des LBs. En 2012, PTPN22 a été associé au développement dans le thymus des Treg (53; 54) et ainsi qu'à d'autres mécanismes moléculaire comme le déséquilibre dans l'expression des variantes transcrits de PTPN22 (55).

#### ◆ Les autres facteurs de risque génétique mineurs

D'autres loci de susceptibilité dans la PR ont été identifiés, par exemple, des variantes du gène CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4), ou encore dans les séquences des chaînes alpha et beta du récepteur de l'interleukine 2 (IL2) (56). Une GWAS réalisée en 2010, regroupant les résultats de plusieurs études d'associations, a mis en évidence l'association de sept nouveaux loci avec la PR, conduisant à plus de 30 allèles à risque identifiés (41). La dernière GWAS en date est celle de 2014 qui a été réalisée avec de très grandes cohortes (29 880 cas-index et 73 758 contrôles) et environ 4 millions de SNPs. Cette étude a permis l'identification de 42 nouveaux loci de risques associés à la PR sur le génome entier, ce qui amène le nombre total de loci à risque dans la PR à 101 dont 98 correspondent à des gènes candidats. Elle a démontré également que ces gènes sont des cibles d'approches thérapeutiques déjà approuvés (43). Plusieurs des protéines de ces facteurs mineurs

peuvent interagir ensemble (Figure 2), ce qui augmente la susceptibilité de la maladie (57; 58).



**Figure 2:** Réseau d'interaction entre les différentes variantes associées à la PR (48).

### 1.3.1.2 Les facteurs environnementaux

La prédisposition génétique ne peut pas tout expliquer et pour déclencher le conflit immunologique responsable de la pathologie, un système immunitaire doit rencontrer un ou plusieurs facteurs d'environnements. L'interface la plus adaptée pour une interaction étroite entre le système immunitaire et les influences extérieures semblent être les muqueuses. Trois sites ont été particulièrement associés au risque de développer une PR : le poumon, la muqueuse buccale, et le tractus gastro-intestinal. L'hypothèse actuelle repose sur l'apparition d'un stress tissulaire responsable de modifications post-traductionnelles, et in fine de la production d'auto-Acs par le système immunitaire chez les sujets prédisposés (24).

#### ◆ Le tabac

De nombreuses études épidémiologiques ont souligné le rôle du **tabac** comme principal facteur de risque environnemental dans la PR, même si l'association semble plus claire en Europe du Nord que dans d'autres zones. L'importance et la durée de l'exposition

augmentent le risque, et, plus intéressant, ce risque ne diminue qu'après 10 ans d'arrêt suggérant, plus qu'une toxicité, un désordre immunologique persistant (59). Toutefois, le mécanisme responsable reste imparfaitement connu (60). L'exposition aux toxines chimiques pourrait provoquer une réaction inflammatoire locale et favoriser l'expression de la peptidylarginine deiminase (PAD), elles-mêmes capable d'augmenter la citrullination des protéines (61).

L'hypothèse de la rencontre par un sujet prédisposé de facteurs d'environnement a pris tout son sens avec ces découvertes. En effet, la citrullination en présence d'un stress environnemental est ubiquitaire (60). L'analyse immuno-histologique de biopsies broncho-alvéolaires montre des taux importants de protéines citrullinées au sein des macrophages pulmonaires et une augmentation du nombre de protéines citrullinées dans le contexte d'intoxication tabagique (62). En revanche, la production d'auto-Acs anti-peptides citrullinés (ACPA pour anti-citrullinated peptide antibodies) ne se retrouvent que presque exclusivement chez les sujets génétiquement prédisposés. D'ailleurs, le risque lié à l'intoxication tabagique interagit de manière synergique avec les allèles HLA à risque. Ainsi, la présence de la séquence QKRAA augmente significativement le risque de développer une PR (4 à 6 fois), mais son association avec une exposition au tabac l'augmente jusqu'à 20 à 40 fois (63).

#### ◆ Les facteurs infectieux

Une bactérie en particulier est un bon candidat pour jouer un rôle dans la physiopathologie de la PR, il s'agit de Porphyromonas Gingivalis. Elle est à la fois surreprésentée dans la flore bactérienne de la parodontite et utilisatrice d'une PAD dans un but énergétique. P. Gingivalis pourrait donc potentiellement citrullinées des peptides au sein de la muqueuse orale, dans un contexte inflammatoire et ainsi favoriser la genèse d'ACPA (64). Plus récemment, il a été suggéré que P. Gingivalis et d'autres bactéries pourraient aussi agir comme ligand du TLR2 (65).

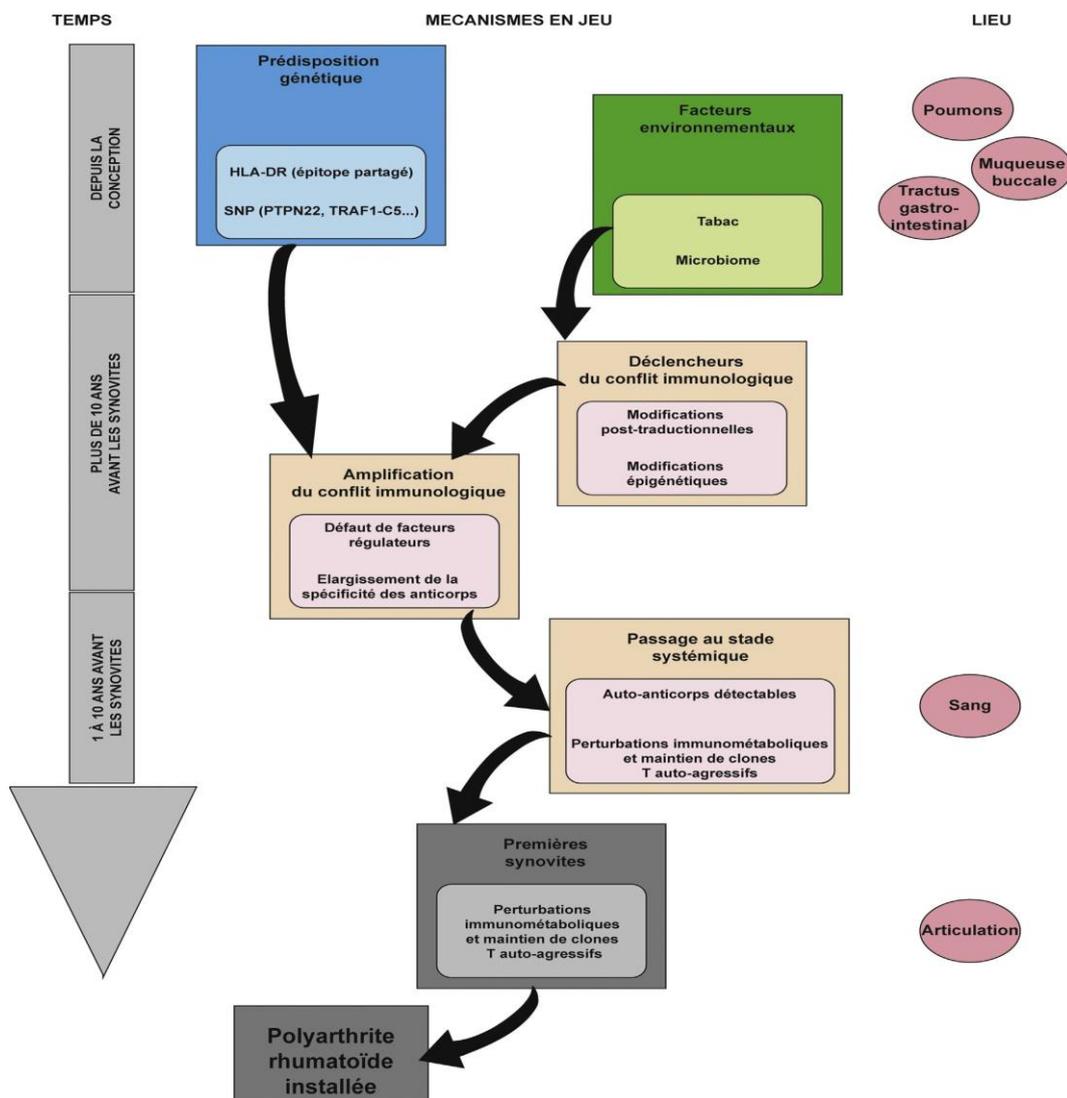
Une autre étude a identifié A. Actinomycetemcomitans comme responsable d'une hyper-citrullination par le biais d'une toxine, la leukotoxin A, via les PNN. Cette bactérie a été détectée au sein du microbiote de la sphère orale des patients atteints de PR et pourrait agir comme un trigger infectieux responsable du déclenchement de la PR (66).

Dans le colon, l'espèce Prevotella Copri est enrichie et les espèces Bactéroïdes sont diminuées chez les mêmes patients atteints de PR récente (67). La surreprésentation de Prevotella Copri n'est en revanche pas observée dans les PR plus anciennes ou d'autres formes d'arthrite.

Le virus Epstein-Barr, la bactérie E. Coli et les mycobactéries ont été rapporté comme étant des facteurs à risques dans la PR.

#### I.3.1.3 Facteurs hormonaux

Comme la PR touche plus de femmes que d'hommes, les études épidémiologiques se sont intéressées à l'influence de la grossesse, de l'allaitement et des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes comme facteurs de risque dans la PR. Il a été démontré qu'au cours de la grossesse, le risque de développer la maladie était faible alors que dans l'année qui suit l'accouchement, le risque devient plus élevé (68). De plus, l'allaitement a été associé à un risque 5 fois plus élevé dans la PR (69). Les facteurs hormonaux exogènes comme la pilule ou les traitements de substitution ne modifient pas l'incidence de la PR mais semble retarder son début et sa sévérité (70).



**Figure 3.** Organisation temporelle des différents événements impliqués dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde (24).

#### I.3.1.4 Facteurs épigénétiques

L'épigénétique correspond à l'étude de mécanismes moléculaires qui modulent l'expression du patrimoine génétique en fonction du contexte, notamment environnemental. Plusieurs mécanismes épigénétiques ont été identifiés dans la physiopathologie de la PR, notamment la méthylation de l'ADN (souvent dans les régions promotrices), la méthylation ou l'acétylation des histones et l'expression de micro-ARNs. Le poids de l'épigénétique dans la physiopathologie de la PR a été récemment discuté dans une revue narrative (71).

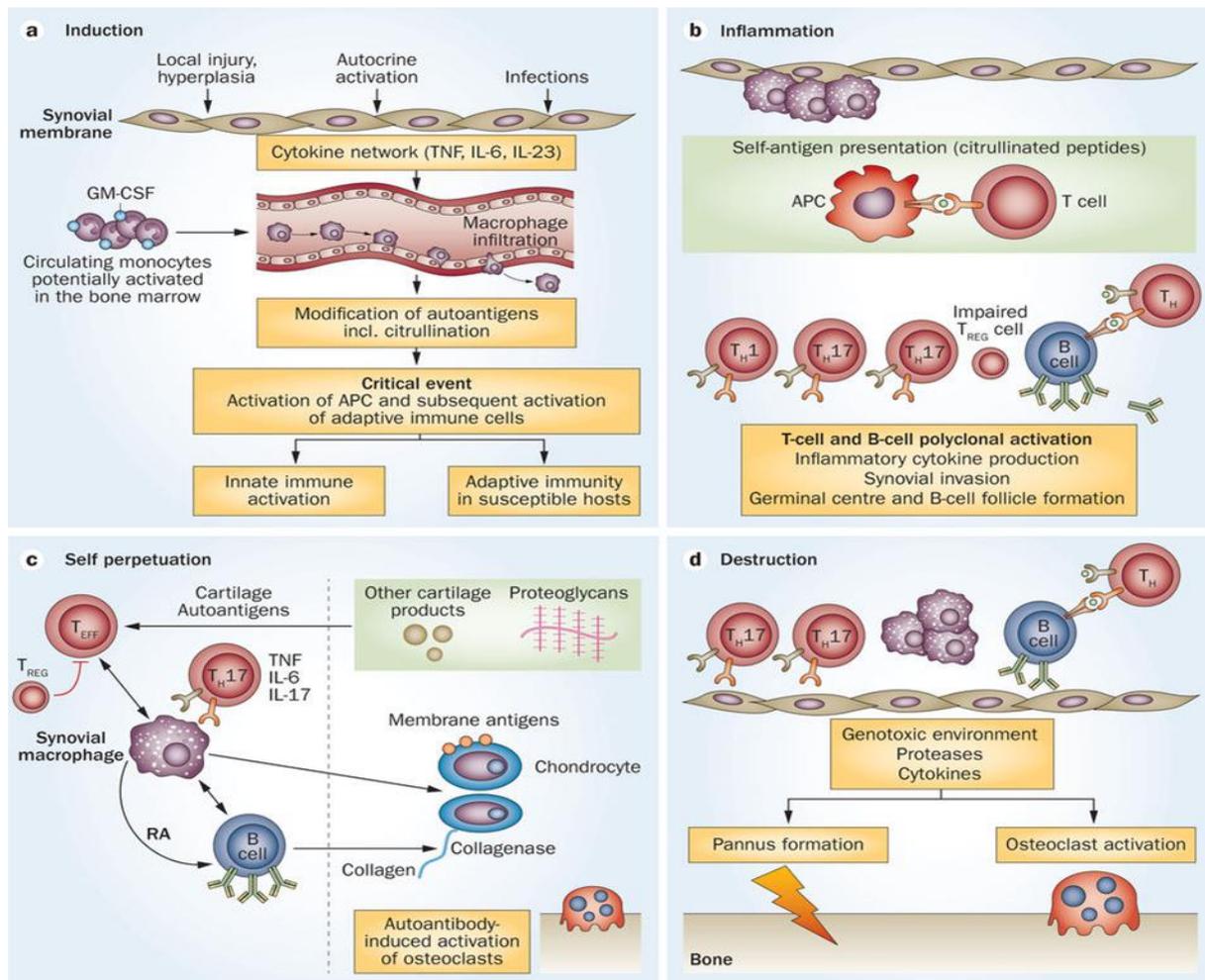
### I.3.2 Physiopathologie

La physiopathologie de la PR est un vaste sujet, mais beaucoup d'études ont montré que, au cours de la maladie, il y avait une anomalie dans le fonctionnement du système immunitaire ce qui a permis de classer la PR comme maladie auto-immune. En effet, de nombreux signes d'auto-réactivité avec production d'auto-Ac ont été décrits. Plusieurs acteurs cellulaires de l'immunité innée et adaptative entrent en jeu et interagissent entre eux et avec d'autres cellules de l'organisme pour arriver à la destruction articulaire.

La PR est caractérisé par plusieurs stades :

- ✚ Phase d'induction : activation du système immunitaire (Auto) conduisant à une cascade inflammatoire.
- ✚ Phase de recrutement cellulaire et d'inflammation ;
- ✚ Phase de prolifération synoviale ;
- ✚ Et, enfin, phase de destruction des tissus ciblés entraînant des dommages irréversibles sur les organes.

Ces différentes phases peuvent être individualisées de manière schématique, mais sont en réalité très intriquées (Figure 4) (72).



**Figure 4 :** Différentes phases de la pathophysiologie de la polyarthrite rhumatoïde (72).

### 1.3.2.1 Initiation de la réponse immunitaire en périphérie

Le point de départ de la réponse immunitaire au cours de la PR reste mal défini. Dans les études récentes, l'hypothèse d'une initiation de l'activation de l'immunité innée et adaptative en périphérie (en dehors de l'articulation) a été avancée. Sous l'action de facteurs de l'environnement tels que le tabac, les poussières de silice, de charbon de bois et les infections ; les macrophages pulmonaires s'activent et entraînent l'apoptose de quelques cellules avoisinantes ainsi que l'activation de la PAD.

Cette enzyme génère des néo antigènes à partir d'auto-antigènes en opérant des modifications post transcriptionnelles des protéines qui consistent à changer leurs résidus arginine en citrulline. Ces protéines citrullinées, reconnues comme non soi, sont captées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Leur apprêtement et leur présentation aux lymphocytes sont facilités par la présence d'un épitope partagé au niveau de la chaîne  $\beta$  des

molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cet épitope est une séquence d'acides aminés (QKRAA ou QRRAA ou RRRAA) codée par un des allèles HLA de susceptibilité spécifiques de la PR (HLA DRB1\*0401, HLA DRB1\*0404, HLA-DRB1\*0101, DRB1\*1402) décrits dans les populations européenne, nord-américaine et nord-africaine (73 ; 74).

La CPA, devenue mature, active les LT et LB, entraînant la synthèse des anticorps anti-CCP et du facteur rhumatoïde. Ceci explique la présence de ces anticorps très tôt au cours de l'évolution de la maladie avant même les signes cliniques et permet un diagnostic précoce. Les anti-CCP circulent et vont se localiser au niveau de l'articulation où ils contribuent au déclenchement de l'inflammation (75).

### **1.3.2.2 Développement de l'inflammation dans l'articulation :**

#### **◆ Initiation de l'inflammation :**

Sous l'influence de facteurs de l'environnement (ultraviolets, médicaments, traumatismes et dérivés de l'oxygène, (« reactive oxygen species » ROS), certains auto-antigènes (collagène de type II, glycoprotéine 39 (GP39) du cartilage, immunoglobulines G (IgG), fibrine) (76; 77) subissent une modification post transcriptionnelle et deviennent des néo antigènes (78). Les anti-CCP, formés en périphérie, qui ont migré dans l'articulation, reconnaissent et se lient à ces néo antigènes par mimétisme formant des complexes immuns (79). Ces derniers, dont le fragment Fc de l'Ig est libre, se fixent sur le récepteur du fragment Fc des macrophages synoviaux et des polynucléaires neutrophiles (PNN). L'activation de ces cellules induit une transduction des signaux à travers un ensemble de tyrosines kinases (notamment Syk) et une sécrétion de cytokines (tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukine 1 (IL1), IL6), de chimioattractants et de métalloprotéinases (MMPs). Ces cytokines stimulent l'angiogenèse (80; 81) et augmentent l'expression des molécules d'adhérence cellulaire (CAM) au niveau de l'endothélium vasculaire. Ceci permet le recrutement des cellules immunitaires au niveau du site inflammatoire avec la formation de panus synovial : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T et B (82; 83).

#### ◆ **Activation des cellules de l'immunité innée :**

Les cellules dendritiques, les macrophages et les synoviocytes sont activés par l'intermédiaire des récepteurs de l'immunité innée, les « toll like receptor » (TLR) qu'ils portent à leur surface (84)

L'activation de ces TLR, dans la PR, est déclenchée par la liaison avec leurs ligands endogènes appelés « damage-associated molecular patterns» (DAMPs) comme la protéine du choc thermique (HSP), l'ADN et l'ARN. Les DAMPs sont générés par un stress oxydatif qui résulte d'une rupture de l'équilibre entre la production des ROS et leur élimination par les antioxydants comme les superoxydes dismutases (SOD) (85). La liaison des TLR aux DAMPs entraîne une transduction du signal médiée par quatre protéines adaptatrices, relayées ensuite par plusieurs kinases (initiales et distales) et par trois facteurs de transcription : le «nuclear factor  $\kappa$ B » (NF- $\kappa$ B), l'« activator protein 1 » (AP1) et l'« interferon regulatory factor» (IRF). Ces facteurs de transcription induisent la synthèse des interférons (IFN), du TNF $\alpha$ , des interleukines 1, 6, 10, 12 et de différentes chémokines par les cellules dendritiques. L'activation des synoviocytes via leur TLR, aboutit à la synthèse de l'IL1, de l'IL6, de la prostaglandine PGE2 et des MMPs et celle des macrophages à l'IL1, l'IL6 et le TNF $\alpha$  (86; 87) La fixation des cytokines à leurs récepteurs au niveau des cellules cibles de l'articulation (macrophage, PNN, synoviocyte) déclenche une cascade de transduction du signal selon quatre voies qui sont (88) : la voie des « mitogen activated protein kinases » (MAPK surtout la p38MAPK)(89) la voie de la phosphoinositide (PI)-3 kinase, la voie de «janus kinase/signal transducer and activator of transcription » (JAK/STAT) et la voie de NF $\kappa$ B. Dans le cytoplasme, le facteur NF- $\kappa$ B inactif est lié à « inhibitor of NF- $\kappa$ B » (I $\kappa$ B). Sous l'action d'I $\kappa$ B kinase (IKK), I $\kappa$ B se détache et NF- $\kappa$ B migre vers le noyau. Les cellules cibles ainsi activées synthétisent des cytokines, des facteurs de croissance et des MMPs et entretiennent par cette boucle l'inflammation (90; 91).

#### ◆ **Activation des cellules de l'immunité adaptative**

L'activation des TLR permet aux cellules de l'immunité innée d'exercer pleinement leur fonction de CPA. La cellule capte les néo antigènes (CCP), générés au niveau de l'articulation, et les charge sur les molécules de classe II du CMH. Ce chargement des CCP est facilité par la présence de l'épitope partagé sur les molécules HLA DR. Le complexe CCP-CMH migre vers

la membrane de la CPA pour être présenté aux lymphocytes TCD4 (92). Cette interaction entre la CPA et le lymphocyte a lieu, le plus souvent, dans les follicules lymphoïdes ectopiques formés dans la synoviale. En effet, au cours de la PR, les lymphocytes peuvent se regrouper en formations structurées appelées follicules à centre germinatif. Ces follicules, comparables à ceux des ganglions, sont le siège d'une intense prolifération et différenciation des cellules B et T (93).

#### **a) Activation des lymphocytes TCD4**

Le signal 1 d'activation des lymphocytes TCD4 naïfs est la liaison du complexe « récepteur T de l'antigène (TCR)-CD3 » des lymphocytes avec le complexe « molécule de classe II du CMH chargée des CCP ». Le signal 2 est donné par la liaison des molécules de costimulation exprimées sur la cellule dendritique (CD80/86, CD40) et leurs ligands respectifs sur le lymphocyte (CD28, CD40L) (94).

L'activation de ces molécules de surface du lymphocyte TCD4 aboutit à une transduction du signal à travers un ensemble de tyrosines kinases : Lck, Fyn, et «  $\zeta$ -associated protein of 70 kDa » (ZAP-70). Cette transduction du signal dans le lymphocyte TCD4 est entretenue et amplifiée dans la PR par l'existence d'un allèle de susceptibilité (620W) du gène PTNP22 qui n'exerce pas l'inhibition régulatrice normale sur des tyrosines Lck, Zap70 et CD3 $\zeta$  et entretient l'activation des LT (95; 96; 97). Après son activation, le lymphocyte TCD4 se différencie en l'une des trois sous-populations de T effecteurs (T helper (TH1), TH2, TH17) ou en T régulateur (Treg) (98). La PR était connu pour être une pathologie TH1 avec synthèse d'IFN $\gamma$  et inhibition des lymphocytes TH2. Plusieurs éléments ont permis de changer ce concept : la quasi-absence d'IFN $\gamma$  au niveau de la membrane synoviale des PR, l'inefficacité des anticorps monoclonaux anti-IFN $\gamma$ , la découverte du TH17 et la caractérisation des Treg. Le concept actuel de la pathogénie de la PR est donc en faveur d'une balance TH17/Treg et non plus TH1/TH2 (99).

La différenciation du TCD4, en TH17 est induite par deux cytokines : le « transforming growth factor  $\beta$  » (TGF $\beta$ ) et l'IL6. Le TH17 sécrète une cytokine pro-inflammatoire, l'IL17 (100) qui induit la sécrétion de différents facteurs selon les cellules : IL1, IL6, PGE2 et MMPs par les synoviocytes et les chondrocytes, IL1, IL6 et TNF $\alpha$  par les macrophages et l'expression de « receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand » (RANKL) sur les ostéoblastes (101; 102). L'IL17

intervient ainsi dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires (monocytes et lymphocytes), dans l'angiogenèse, dans la prolifération et l'inflammation de la membrane synoviale, dans la résorption de l'os et dans la dégénérescence de la matrice extracellulaire (103). Le deuxième élément de la balance est le Treg qui exprime le CD25, le « forkhead box P3 » (FoxP3), le CTLA-4, le récepteur du TNF (TNFR) et le récepteur de TGFβ (TGFR). Au cours de la PR, l'action suppressive des Treg sur l'activation et la prolifération des T effecteurs, des B et des cellules dendritiques est déficiente. La présence d'un taux très élevé de TNFα inhibe Foxp3 et donc la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires (TGFβ, IL10), d'où un déséquilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires (104). Physiologiquement, les Treg suppriment l'action des T effecteurs grâce à la liaison de leur molécule CTLA4 aux molécules CD80/86 de la cellule dendritique au lieu de la molécule CD28 (105). Au cours de la PR, l'excès d'internalisation ou le défaut d'acheminement vers la membrane de la molécule CTLA4 entrave l'action de Treg. De plus, les T effecteurs semblent résistants à la régulation par les Treg (106; 107). Les Treg entraînent, dans les conditions normales, l'apoptose des lymphocytes B et inhibent leur coopération avec les lymphocytes T. L'action défailante des Treg dans la PR induit un défaut d'apoptose, lève l'inhibition de la coopération avec les T et par conséquent induit la survie des B autoréactifs. Les CPA, plus particulièrement les cellules dendritiques, dans l'articulation rhumatoïde présentent une surexpression des molécules de classe II du CMH et des récepteurs des chémokines telles que CCR7 et sont donc maintenues à l'état de cellules dendritiques immunogènes. Cette perturbation est due à la défailance des Treg qui, normalement, suppriment l'action des cellules dendritiques en les rendant tolérogènes.

Physiologiquement, l'interaction du Treg avec la cellule dendritique se fait à travers les liaisons de CTLA4 avec CD80-86 et du « glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor » GITR avec GITR ligand. Suite à cette interaction, la cellule dendritique augmente la synthèse interne de l'enzyme indoleamine dioxygénase (IDO) entraînant une diminution du tryptophane du milieu et une augmentation de la kynurenine. Cet environnement empêche l'activation des cellules dendritiques et les maintient à l'état tolérogène (IDO négatif) ne pouvant pas stimuler les TCD4 naïfs et les transformer en T effecteurs (108). Par ailleurs, la privation en tryptophane et la présence de kynurenine stimulent la

transformation des TCD4 naïfs en Treg avec expression du récepteur de l'IL2 (CD25) et l'acquisition des fonctions suppressives (109; 110)

### **b) Activation des lymphocytes B**

Le lymphocyte B joue plusieurs rôles dans la PR : synthèse et sécrétion d'auto-anticorps, CPA et sécrétion de cytokines. Dans les follicules lymphoïdes ectopiques de la synoviale, l'activation du lymphocyte B passe par la coopération avec le lymphocyte TCD4 (111). La formation de ce conjugué B-T permet au lymphocyte B d'avancer dans le cycle cellulaire, de se multiplier et de se différencier en plasmocyte sécréteur d'auto-anticorps (83). L'entretien de cette population de lymphocytes B autoréactifs au cours de la PR est dû à une surproduction du « B-cell activation factor » (BAFF) et du « a proliferation-inducing ligand » (APRIL) (112). BAFF et APRIL sont des cytokines de la famille des TNF, exprimées par les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les synoviocytes sous l'action des IFN $\gamma$ , de l'IL10, du « granulocyte colony-stimulating factor » (G-CSF), du CD40L et des peptidoglycanes. La liaison avec leurs ligands sur les lymphocytes B, « transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor » (TACI) et BAFF R, induit une activation de la voie NF-Kb intracellulaire et un signal anti-apoptotique (113).

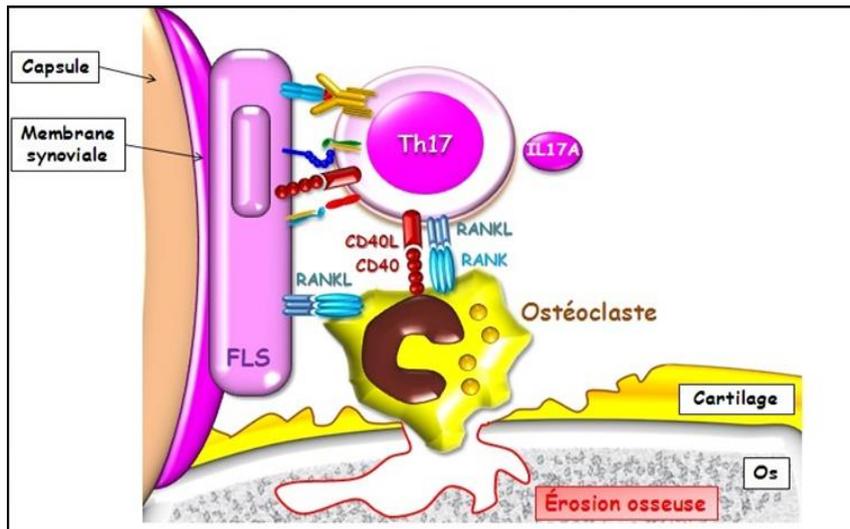
Une autre molécule importante sur le lymphocyte B est le CD20 exprimée sur les lymphocytes pré B et les B matures. La molécule CD20, présente dans les radeaux lipidiques de la membrane cellulaire, interviendrait après activation du récepteur B de l'antigène (BCR), en tant que canal calcique dans de nombreuses voies de signalisation mises en jeu dans la prolifération, l'activation, la différenciation et l'apoptose du lymphocyte B(114).

L'activation des récepteurs de surface du lymphocyte B déclenche des voies de transduction du signal qui sont initiées par les tyrosines kinases Syk et Src et qui aboutissent à l'activation des facteurs de transcription NF-kB et AP1. Les lymphocytes B ainsi activés se transforment en plasmocytes sécréteurs d'auto-anticorps anti-CCP. Ces anticorps, marqueurs spécifiques de la PR, ont permis une classification de la PR en deux phénotypes cliniques : anti-CCP positifs et anti-CCP négatifs. Les patients avec anti-CCP positifs présentent les facteurs génétiques de susceptibilité, une maladie plus agressive avec des manifestations locales et systémiques sévères (115).

### **I.3.2.3 Destruction de l'articulation**

La destruction du cartilage et l'érosion osseuse, caractéristiques de la PR, sont dues à une attaque du cartilage par les MMPs et à un déséquilibre de la balance du remodelage osseux. Dans l'articulation rhumatoïde, sous l'action du TNF $\alpha$ , de l'IL6 et de l'IL17, les synoviocytes sécrètent les MMPs (MMP1 et MMP3) qui détruisent le cartilage. Les synoviocytes de la couche superficielle bordante ont un caractère particulièrement agressif et invasif qui leur permet de s'attacher fortement au cartilage et d'envahir profondément la matrice extracellulaire. L'attachement solide au cartilage est dû à l'augmentation de l'expression des CAM ( $\beta$  intégrines : « very late antigen » VLA3, 4,5) induite par l'activation des facteurs de transcription AP1 et NF- $\kappa$ B sous l'action des cytokines. Ces synoviocytes présentent également une résistance à l'apoptose expliquée par une perte partielle de la capacité de réponse aux stimuli pro-apoptotiques (Fas) et une augmentation des facteurs anti-apoptotiques (116). L'érosion osseuse de la PR est due à une activation anormalement entretenue des ostéoclastes. Sous l'action du « macrophage colonystimulating factor » (M-CSF) et de l'activation de RANK, les pro-ostéoclastes dérivés des précurseurs myéloïdes (monocytes/macrophages) se transforment en ostéoclastes. RANK est activé par sa liaison avec son ligand RANKL soluble ou exprimé sur les synoviocytes, les ostéoblastes et les T activés. La transduction du signal après liaison de RANKL à RANK emprunte les mêmes voies que les cytokines et aboutit aux facteurs de transcription : AP1, NF- $\kappa$ B.

Le mécanisme de régulation physiologique représenté par l'ostéoprotégérine (OPG), compétiteur naturel de RANKL vis-à-vis de leur récepteur RANK, est dépassé au cours de la PR : il y a un déséquilibre entre RANKL et OPG en faveur de RANKL qui est dû à la présence des cytokines : IL1, IL17 et TNF $\alpha$ . La défaillance de cette régulation induit une activation continue des ostéoclastes et une destruction osseuse (117).



**Figure 5.** rôle du LTh17 dans la destruction articulaire

#### **1.3.2.4 La Phase de réparation :**

Cette phase a lieu parallèlement à la phase de destruction. Elle est responsable de la fibrose articulaire mais ne compense pas le processus de destruction. Les facteurs de croissance et le TGF  $\beta$  induisent la synthèse de collagènes et de protéoglycanes par les chondrocytes. Conjointement, les cytokines de type Th2 et notamment l'IL10 inhibent la libération par les cellules synoviales de métalloprotéases de façon dose dépendante. L'IL10 induit également la synthèse d'inhibiteurs des métalloprotéases (TIMP). Enfin, les facteurs de croissance (EGF, FGF, PDGF) favorisent la croissance des synoviocytes fibroblastiques conduisant à la formation de tissu fibreux cicatriciel (118).

#### **1.3.2.5 Production d'auto-anticorps**

##### **◆ Le facteur rhumatoïde**

Le FR a été décrit pour la première fois il y a environ 90 ans (119), depuis un grand nombre d'études se sont intéressées à son incidence, sa nature et sa spécificité. L'anticorps FR est présent chez environ 75% des patients, mais sa spécificité reste limitée puisqu'il est également trouvé chez des patients avec d'autres maladies auto-immunes, des maladies infectieuses et, avec une faible fréquence, dans la population saine (3 à 5%). Malgré sa faible spécificité, le FR reste néanmoins utilisé partout dans le monde comme un marqueur de diagnostic dans la PR. En effet, il figure dans la liste des critères ACR pour la PR.

Les FRs sont des Acs dirigés contre le fragment cristallisable de la molécule IgG. Ils sont retrouvés dans tous les sous-groupes d'Ig (IgE, IgM, IgA et IgG). Le FR-IgG a une capacité d'auto-fixation, ce qui induit la formation d'un large complexe immun qui active le système immunitaire. La question de savoir si le FR fait partie des symptômes de la PR reste encore non élucidée bien qu'il soit retrouvé de façon significative chez les cas ayant une inflammation agressive des articulations (120).

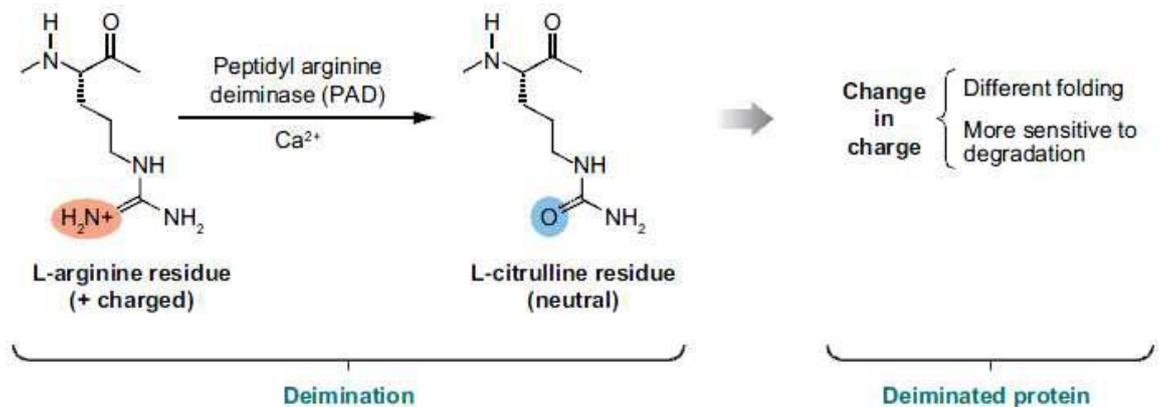
Le test de mise en évidence est réalisé dans les laboratoires cliniques par la technique d'ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay). Certaines études suggèrent que le taux élevé d'IgA-FR est un paramètre de l'activité de la maladie (121; 122). La détermination en routine combinant IgM-FR, IgG-FR et IgA-FR est recommandée pour augmenter la sensibilité, la spécificité du diagnostic et la valeur prédictive (123; 124).

#### ◆ Les anticorps anti-CCP

Les ACPA ont initialement été identifiés dans les années 60 sous l'appellation d'anti perinuclear factor (APF) comme étant des auto-anticorps spécifiques à la PR réagissant contre les granules de keratohyaline qui sont agrégés dans la région péri-nucléaire des cellules épithéliales buccale chez l'homme (125). En 1979, une nouvelle étude propose les Acs anti-kératine (anti-keratin antibodies, AKA) comme étant d'autres auto-Acs spécifiques de la PR (126). Ces deux auto-Acs très spécifiques de la PR, sont suspectés d'être le même et seul auto-Acs puisqu'ils ont tendance à être détectés simultanément. En outre, malgré leurs spécificités, ces deux auto-Acs ne sont pas cliniquement utilisés en routine car leur Ag était encore inconnu et les techniques mis en place pour leur détection étaient difficiles à mettre en œuvre (127).

C'est en 1993 que l'Ag d'AKA a été mis en évidence pour la première fois en étant reconnu chez 75% des patients PR. C'est une protéine de 40kDa isolée à partir des tissus de la peau humaine et appelée filagrine (128). Il a été démontré par la suite qu'APF reconnaissait aussi cette molécule avec la même spécificité qu'AKA, puisque la molécule cible d'APF reconnaissait le précurseur de la filagrine, la pro-filagrine (129). Une désamination d'un résidu arginine en une citrulline a été mise en évidence dans les molécules de la filagrine, cette réaction étant réalisée par l'enzyme PAD (Figure 7). Cette citrulline s'est révélée être très importante dans la reconnaissance de l'épitope par les auto-

AcS dans la PR (130). Le peptide cyclique citrulliné (cyclic citrullinated peptide, CCP) est une molécule dans laquelle deux résidus Serine sont convertis en Cystéine, ce qui donne une forme cyclique à la molécule grâce à la création de ponts di-sulfures. Cette conformation est retrouvée dans la majorité des épitopes de la filagrine (131).



**Figure 6: La réaction de citrullination (134).**

La spécificité des ACPA/filagrine dans la PR est supérieure à 90% dans la plupart des études, avec une sensibilité qui varie entre 33% et 87,2%. Cette différence pourrait souligner une histoire génétique et raciale, ou tout simplement une différence dans les Ags ou les techniques utilisées. Les anti-CCP ont été également décrits comme étant spécifiques également à la PR débutante puisque 50 à 70% des patients avec une PR débutante sont ACPA positifs (132 ; 133). Peu d'individus dans une population de contrôles sains sont positifs pour les anti-CCP (environ 2%) (134).

#### ◆ Les autres auto-anticorps

En 1989, l'équipe de Hassfeld et collaborateurs a décrit un Ag de 33kDa reconnu par le sérum de patients PR. Cet Ag correspond à RA33 dont les auto-Acs ont été détectés dans le sérum de 36% des patients contre seulement 1% dans le sérum normal (135).

La protéine calpaïne est retrouvée avec des taux élevés dans la synoviale lors de l'inflammation et semble être sécrétée par les cellules synoviales. Il a été suggéré que la calpaïne jouait un rôle dans la dégradation du cartilage dans la PR (136 ; 137). Des AcS anti-calpastine, inhibiteurs de la calpaïne, ont été détectés chez 45% des patients PR, mais

également dans d'autres maladies auto-immunes (138; 139). Ces auto-Acs anti-calpastine pourraient augmenter l'activité de la calpaïne induisant la destruction du cartilage (137).

Les patients PR produisent plusieurs auto-Acs dirigés contre plusieurs auto-Ags, mais la plupart d'entre eux sont non spécifiques à la PR. Ces Acs non spécifiques peuvent être dirigés contre une large variété de protéines du cartilage comme par exemple le collagène et les fibronectines. Des Acs anti-phospholipides et anti-neutrophiles peuvent également être trouvés dans le sérum de patients PR (120).

#### **I.4 Aspect clinique**

La PR se manifeste par une polyarthrite bilatérale, symétrique et distale. Elle concerne en général plus de 3 articulations, en particulier les poignets, les articulations métacarpo-phalangiennes ou interphalangiennes proximales, et les métatarso-phalangiennes. Le patient décrit des douleurs de rythme inflammatoire et l'examen objective une synovite (gonflement articulaire). Les ténosynovite (extenseur ulnaire du carpe) et bursites (olécrânienne, achilléenne) sont fréquentes.

##### **I.4.1 La polyarthrite rhumatoïde débutante**

La PR débute souvent de manière insidieuse, les symptômes arrivent très progressivement, sur plusieurs semaines voire plusieurs mois, s'accompagnant parfois d'une altération de l'état général mais qui reste le plus souvent modérée. Chez 55 à 65 % des cas, les patients présentent une atteinte mono-articulaire et souvent accompagnés de symptômes prodromiques, d'anorexie, de faiblesse ou de fatigue. En revanche, 8-15 % des cas, la PR est aiguë ou subaiguë, avec une symptomatologie qui atteint son maximum en quelques jours (140 ; 141).

Dans la PR, la douleur est principalement nocturne, ce qui réveille le patient, et s'estompe progressivement avec l'exercice, plus communément appelé dérouillage matinal dont la durée est un indice de gravité de la maladie. Le patient se réveille avec les doigts dits « en fuseau ». Ces phénomènes inflammatoires nocturnes auront un retentissement diurne (73 ; 142).

De manière plus précise, la clinique tout comme la biologie, est différente selon le stade de la PR. Pour une PR débutante, les signes sont globalement discrets. On observera une oligoarthritis distale dans 70% des cas (142), qui est dite fixe et symétrique et décrite par une synovite au niveau de l'articulation carpienne, métacarpo-phalangienne, inter phalangienne proximale et puis au niveau de la gaine des tendons fléchisseurs et extenseurs des doigts (téno-synovite dite crépitante).

Les douleurs seront inflammatoires, nocturnes, maximales au réveil avec un enraidissement matinal mais diminuant, comme vu précédemment après un dérouillage articulaire plus ou moins long. Une tuméfaction peut être retrouvée. Dans 20% des cas, il peut s'agir d'une polyarthrite aiguë fébrile s'accompagnant d'une altération de l'état général.



**Figure 7 : PR en phase de début.**

#### **I.4.2 La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état**

##### **◆ Les manifestations articulaires**

Pour une PR dite en phase d'état, les manifestations articulaires montrent une évolution par poussées ou dans 90% des cas, les mains sont touchées avec une déformation, une amyotrophie et une téno-synovite. Une rupture de tendon, type tendon d'Achille sera possible et sera très difficile à prendre en charge et à réparer: dans ce cas, il est dit que la téno-synovite est crépitante. Au niveau articulaire, il y a substitution du tissu détruit par un tissu de granulation qui envahit toute l'articulation laissant apparaître le pannus synovial.

A long terme, ce tissu de remplacement devient gênant, entraînant généralement une intervention chirurgicale par arthroscopie (142).



**Figure 8 : PR évoluée**

L'apparition des lésions érosives articulaires caractéristiques, souvent après quelques mois de suivi, viendra confirmer le bien fondé du diagnostic.

Rappelons toutefois que l'absence de signes cliniques articulaires ne suffit pas pour autant à éliminer le diagnostic de PR puisque certaines d'entre elles ont un début biologique pur.

#### ◆ **Manifestations extra-articulaire**

Ces manifestations extra-articulaires mettent en jeu le pronostic vital du patient, et participent considérablement à sa mortalité. Certaines manifestations extra-articulaires doivent être connues en raison de leur fréquence ou de leur gravité.( Tableau 1).

**Tableau 1.** Principales manifestations extra-articulaire de la PR et leurs fréquences (143).

<b>Liste des principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde</b>	
<p><u>Signes généraux</u> Fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement</p> <p><u>Tendons</u> Ténosynovites très fréquentes</p> <p><u>Muscles</u> Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire Amyotrophie secondaire à une névrite Myosite Myopathie d'origine médicamenteuse</p> <p><u>Nodules rhumatoïdes sous-cutanés</u> 10 à 20%</p> <p><u>Syndrome de Gougerot-Sjögren</u> 25%</p> <p><u>Poumons et plèvre</u> Pleurésie 2 à 4 % (40 %)* Dilatation des bronches 10 à 20 % Fibrose interstitielle diffuse 1 à 5 % Nodules rhumatoïdes pulmonaires 1 % Bronchiolite oblitérante Syndrome de Caplan-Colinet</p>	<p><u>Cœur et vaisseaux</u> Péricardite 2 à 10 % (40%)* Lésions valvulaires spécifiques 2 à 4 % Bloc auriculo-ventriculaire (rare) Vascularite</p> <p><u>Système nerveux</u> Neuropathie par compression juxta-articulaire ou cervicale Névrites ischémiques (vascularite) 1 % Névrites sensitives distales Compression médullaire cervicale</p> <p><u>Oeil</u> Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire 25 % Sclérite 2 à 5 % Épisclérite 2 à 5 %</p> <p><u>Adénopathies</u> 20 à 30 %</p> <p><u>Splénomégalie</u> 6 à 7 % Leuconéutropénie + ulcères de jambe = syndrome de Felty</p> <p><u>Système hématopoïétique</u> Anémie quasi constante Hyperplaquetose</p> <p><u>Amylose</u> Rénale de type AA 5 %</p> <p><small>* Le pourcentage entre parenthèses correspond aux séries autopsiques.</small></p>

**Les nodules rhumatoïdes** représentent l'une des manifestations extra-articulaires les plus fréquentes et apparaissent chez 10 à 30% des patients atteints de PR. Ils se développent spontanément ou suite à de microtraumatismes et dans les PR anciennes. Les NR s'observent principalement sur les sites péri-articulaires et les zones de pression : avant-bras, coudes et tendon d'Achille. Ce sont de petits bosses durs, non douloureuses qui ne réclament pas de traitement particulier dans la majorité des cas. (144)

**Les vascularites** correspondent à des inflammations de la paroi des vaisseaux sanguins. Au cours de la PR, elles peuvent toucher les vaisseaux de tout type et de toutes tailles. Les causes exactes de leurs déclenchements demeurent inconnues mais elles semblent être liées à la présence de dépôts de complexes immuns dans la paroi des vaisseaux et à

l'intervention d'anticorps dirigés contre les cellules endothéliales. Les vascularites liées à la PR sont de natures variables, elles peuvent se manifester par des micro-infarctus péri-unguéaux bénins, des rashes érythémateux voire même des ulcérations cutanées sévères. (145)

## **I.5 Critère diagnostic**

La PR est une maladie hétérogène sur le plan de la présentation et de la sévérité. En pratique la démarche diagnostic de la PR doit amener le praticien à remplir trois objectifs majeurs :

- Reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR.
- Eliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini.
- Rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une PR chronique destructive.

### **I.5.1 Critères de classification**

L'un des défis actuels dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est de poser le plus tôt possible le diagnostic afin d'initier un traitement rapidement pour en ralentir l'évolution (146). L'objectif principal des critères ACR/EULAR 2010 était de permettre une classification précoce des patients atteints de PR. Des études évaluant des patients atteints d'arthrite récente ne remplissant pas les critères ACR 1987 au début mais les remplissant durant le suivi (147). Les critères ACR/EULAR 2010 sont donc performants pour la classification précoce des patients atteints de PR.

#### **➤ Les critères American College of Rheumatology 1987**

Les critères de classifications les plus anciens sont les critères ACR (American College of Rheumatology) 1987 révisés. Ils utilisaient 7 items comprenant des éléments cliniques, biologiques (la présence de FR) et radiologiques (radiographies standards). Il fallait 4 des 7 critères pour valider le diagnostic (Annexe 1).

#### **➤ Critères ACR/EULAR2010**

Les critères ACR 2010 sont aujourd’hui les plus utilisés. Ils sont plus adaptés aux PR débutantes. Cependant ils n’incluent pas les données du génotype HLA-DR, ni les techniques radiologiques récentes (IRM et échographie)

Ces critères incluent des éléments suivant:

- Nombre et type (petits / grands) d'articulations avec gonflement douloureux
- Sérologie (FR, ACPA)
- Marqueurs de l’inflammation (CRP)
- Durée d’évolution des symptômes (Tableau2)

**Tableau 2.** Critères de classification ACR / EULAR 2010 pour la polyarthrite rhumatoïde (RA) (148)

Points	0	1	2	3	5
<b>Atteinte articulaire</b>	≤ 1 articulation moyenne ou grosses	2-10 (moyens à) grands joints	1-3 petites articulations	4-10 petites articulations	≥ 11 articulations (au moins 1 petite articulation)
<b>Sérologie</b> FR et ACPA	Négatif		Un ou les deux faiblement positifs	Un ou deux fortement positifs	
<b>Phase aiguë</b> CRP et VS	Ordinaire	Un ou les deux élevés			
<b>Durée des symptômes</b>	<6 semaines	≥ 6 semaines			

Le diagnostic de PR est considéré comme confirmé si le score total est de 6 points ou plus. Toutefois la démonstration d'érosions typiques confirme la PR sans se référer aux autres critères.

### **I.5.2 Tableau clinique**

Comme évoqué précédemment, le tableau clinique de la PR en phase initiale est très variable. Ce dernier reste cependant le principal outil de référence pour que le praticien puisse poser son diagnostic. Pour rappel, les signes les plus fréquents sont les suivants :

- Douleurs inflammatoires à plusieurs articulations (arthralgies inflammatoires), avec gonflement douloureux des articulations (arthrites).
- Enraidissement au matin accompagné d'un dérouillage progressif.
- Atténuation de la douleur induite par l'exercice et réapparition au repos.
- Atteinte des articulations bilatérale et symétrique (articulations épargnées : sacro-iliaques, rachis dorsal et lombaire).

En accord avec les recommandations de l'HAS de 2007 (en cours de révision), les signes suivants doivent également être présents (HAS 2007) :

- La rigidité matinale doit être supérieure à 30 minutes.
- L'arthrite doit toucher au moins 3 articulations.
- La durée d'évolution des symptômes doit être supérieure à 6 semaines.
- Une arthrite de la main au niveau du poignet ou des articulations des métacarpes phalangiens et des inter-phalangiens proximaux.
- Une douleur ressentie à la pression des métatarses (pieds) et des phalanges.
- L'atteinte doit être symétrique.

La confirmation du diagnostic est généralement apportée, après quelques mois, par l'apparition des lésions destructrices articulaires spécifiques de la maladie. Il est à noter que certaines PR débutent sans aucune altération articulaire et ne présentent qu'une initiation purement biologique.

### **I.5.3 Examen biologiques**

Parallèlement à un tableau clinique suggérant une PR, des examens biologiques sont systématiquement effectués. Les résultats obtenus pourront ainsi influencer la prise de décision sur le diagnostic. Précisons cependant, que les modifications biologiques ne sont pas constantes, surtout au début de la maladie, et que certains malades peuvent présenter un bilan biologique tout à fait normal.

### I.5.3.1 Bilan sanguin

L'HAS recommande que le bilan sanguin comprenne (HAS 2007) :

- La recherche de la présence d'un syndrome inflammatoire : vitesse de sédimentation (VS), ou le dosage de la protéine C réactive (CRP)),
- L'examen de la numération de la formule sanguine (NFS),
- La recherche d'une élévation des enzymes hépatiques.

Le tableau 3 résume les tests biologiques associés au suivi de la PR (1 ; 141 ; 149 ; 150).

**Tableau 3** . Tests de laboratoire dans la polyarthrite rhumatoïde (141).

TEST DE LABORATOIRE	COMMENTAIRES
<b>CRP*</b>	Typiquement augmenté en phase aiguë; il est utile de mesurer périodiquement dans l'évaluation de l'activité de la maladie, ainsi que le suivi de son évolution. Le taux de ces marqueurs diminue en corrélation avec l'efficacité du traitement, en conséquence la diminution de la valeur DAS
<b>VS*</b>	Souvent augmenté à > 30 mm par heure; il est utile de mesurer périodiquement dans l'évaluation de l'activité de la maladie, ainsi peut être utilisé pour suivre le cours de la maladie
<b>Hémoglobine / hématocrite*</b>	Légèrement diminué anémie normochrome, peut également être normocytaire ou microcytaire
<b>Fonction hépatique*</b>	Normal ou légèrement élevé, il est utile de mesurer périodiquement dans l'évaluation des effets indésirables du traitement, donc le suivi thérapeutique
<b>Plaquettes*</b>	Habituellement augmenté
<b>Nombre de globules blancs*</b>	Peut être augmenté. Diminué pourrait être vu en poly auto-immunité avec LED
<b>Analyse des urines</b>	Une hématurie microscopique, une leucocyturie ou une protéinurie peuvent être présentes dans le LES

\*Recommandé pour l'évaluation initiale de la PR, avec FR et ACPA.

### I.5.3.2 Analyses immunologiques

Ainsi, afin de définir l'efficacité d'une analyse immunologique, un anticorps spécifique de la maladie verra son utilité dans un diagnostic uniquement s'il est présent en grande

quantité chez les malades, si sa sensibilité est importante. A l'inverse, un anticorps non spécifique et présent chez tous les malades n'aura aucune utilité pour le diagnostic.

En ce qui concerne le diagnostic de la PR, L'HAS recommande devant une arthrite débutante de demander au moins les FR (IgM ou néphélobimétrie) et les anticorps anti-CCP2 ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Les anti-CCP ont une sensibilité comparable à celle des FR mais une plus grande spécificité (151 ; 152). Les ACAN sont souvent dosés pour le diagnostic différentiel avec le lupus.

#### ➤ **FR**

Au début de la PR la recherche des FR est souvent négative, et se positiviserait secondairement. Cependant, plusieurs études de cohortes mettent en évidence une positivité élevée du FR dès le début de la maladie. La présence en stade précoce de FR à un taux significatif est un élément de mauvais pronostic.

Chez certains le FR peut-être présent dans le sérum sans aucune manifestation clinique et ceci plusieurs années avant la manifestation de la PR, de même chez les sujets qui ne développent pas de PR. Il n'existe pas de corrélation entre le titre de FR et la sévérité de la maladie, néanmoins les formes sévères se manifestent par des signes extra-articulaires sont presque toujours séropositives. La présence de FR n'est donc ni indispensable ni suffisante pour affirmer un diagnostic.

#### ➤ **Anti-CCP**

Une exploration du taux d'anti-CCP est également indispensable. En effet ceux-ci sont très spécifiques de PR on les trouve dans 36-57 % des PR ayant un FR positif (type IgM) et dans 6-40% de PR séronégatives. Enfin comme pour le FR on a mis en évidence des anti-CCP dans le sérum des patients des mois et même des années avant le début de la PR (153).

#### ➤ **AAN**

La recherche des AAN (anticorps anti-nucléaires) doit être systématique devant une PR débutante. Ces derniers sont positifs dans 15 à 30% des cas de PR et alors souvent à un taux relativement faible. Les PR présentant des ACAN sont généralement séropositifs et

s'accompagnent volontiers de manifestations extra-articulaires, en particulier un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Ces anticorps sont en fait recherchés non pas pour poser le diagnostic de la PR mais pour éliminer celui d'une maladie lupique. De plus lors d'une maladie lupique, ils sont associés à des anticorps anti-ADN natifs que l'on ne retrouve pas dans la PR

### **I.5.3.3 Le typage HLA classe I et II**

La PR est associée à certains allèles HLA DRB1\*04 et HLA DRB1\*01. Les allèles DR4 sont présents chez environ 60% des patients et 20% des témoins, et les allèles DR1 chez environ 30% de malades et 20% des témoins. Du fait de ces très fortes présentations dans la population générale, la détermination des gènes HLA DRB1 n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de la PR, mais a une valeur pronostic (154)

### **I.5.3.4 Examen du liquide synovial**

L'examen du liquide synovial peut apporter des arguments dans le diagnostic. Au cours de la PR, ce liquide synovial est inflammatoire et riche en polynucléaires neutrophiles. En cas d'arthrite virale, il sera plus volontiers enrichi en lymphocytes. La biopsie de la synoviale est un geste relativement simple qui sera effectué en cas de forme mono-articulaire pour éliminer le diagnostic d'une éventuelle arthrite infectieuse.

### **I.5.4 Examen radiologiques**

La dernière composante du diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde est la présence de signes radiologiques. Pour cela, le rhumatologue prescrira des radiographies osseuses. Ce sont des signes d'évolution de la maladie et leur présence en début de maladie signe une maladie très agressive. Ces examens rechercheront un œdème des parties molles juxta-articulaires et une déminéralisation apophysaire. Si la PR est déjà **évoluée**, les radiographies mettront en évidence **des érosions** caractéristiques et des pincements des interlignes articulaires.

Un bilan radiographique normal ne permet pas d'écarter le diagnostic de PR. En cas de doute, il est possible d'avoir recours à l'échographie articulaire ou à l'IRM qui sont plus

onéreux mais surtout plus sensibles (notamment pour la mise en évidence des synovites et ténosynovites).

## I.6 Diagnostic différentiel

Un certain nombre de troubles peuvent ressembler étroitement à la polyarthrite rhumatoïde et doivent être éliminés lorsque le diagnostic d'arthrite rhumatoïde est posé.

**Tableau 4.** Diagnostic différentiel (155)

*RS3PE : remittive symmetrical seronegative synovitis with pittig edema.*

DIAGNOSTIC	COMMENTAIRES
<b>MAI</b>	LES, syndrome de Sjögre, sclérodermie
<b>Fibromyalgie</b>	Évaluer les points de déclenchement et le contexte social
<b>Hémochromatose</b>	Des études de fer et des changements de coloration de la peau peuvent guider le diagnostic
<b>Endocardite infectieuse</b>	Éliminer les murmures, la forte fièvre et les antécédents d'usage de drogues intraveineuses
<b>Goutte polyarticulaire</b>	Les articulations sont souvent érythémateuses; podagre couramment trouvé; la goutte et la polyarthrite rhumatoïde coexistent rarement, mais la maladie de dépôt de pyrophosphate de calcium peut accompagner la polyarthrite rhumatoïde
<b>Pseudopolyarthrite rhizomélique</b>	Contrairement à la pseudopolyarthrite rhizomélique, la polyarthrite rhumatoïde ne présente que rarement des douleurs dans les articulations proximales des extrémités.
<b>RS3PE</b>	Ressemble à une PR séronégative chez les personnes âgées
<b>Sarcoïdose</b>	Les granulomes sont susceptibles, tout comme les résultats d'hypercalcémie et de film thoracique

<b>Spondylarthropathies séronégatives, arthrite réactionnelle</b>	Tendance à être plus asymétrique que RA. Plus communément impliquer les articulations de la colonne vertébrale. Évaluer pour l'histoire du psoriasis, les comorbidités de Reiter, la maladie inflammatoire de l'intestin. L'arthrite réactive peut être post-infectieuse, sexuellement acquise ou liée à des troubles gastro-intestinaux
---	--

<b>Maladie thyroïdienne</b>	Envisager le niveau d'hormone stimulant la thyroïde en fonction des symptômes
-----------------------------	---

<b>Arthrite virale</b>	Envisager le parvovirus, l'hépatite B et C, l'infection rubéoleuse ou la vaccination
------------------------	--

<b>Réticulohistiocytose multicentrique</b>	La prolifération systémique d'histiocytes multinucléés chargés de lipides provoque un gonflement des petites articulations des mains et un profil érosif caractéristique sur les radiographies. Une "chaîne de perles" typique peut être vue autour de la cuticule chez certains patients
--	---

## **I.7 Evolution et pronostique de la PR**

### **I.7.1 Evolution général et hétérogénéité de la PR**

La PR une fois installée tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. L'évolution de la maladie se fait par alternance de poussées évolutives interrompues par des phases d'accalmies relatives, voire de rémission vraie. Les poussées évolutives engendrent une atteinte des articulations jusqu'alors indemne, et la détérioration des articulations déjà atteintes. Le déclenchement de ces poussées est jusqu'alors incompris, cependant il peut s'agir d'infection intercurrentes, de traumatismes, ou plus souvent de choc ou de conflit psychologique.

Les modalités évolutives de la maladie peuvent être regroupées en 3 catégories :

- Les formes monocycliques régresse complètement après une unique poussée (environ 20% des cas).
- les formes progressives évoluant inexorablement vers un handicap majeur par des poussées successives (environ 10% des cas).

- les formes polycycliques qui sont les plus courantes et représentent près de 70% des cas.

L'évolution de la fréquence de la PR reste une donnée difficile à déterminer en particulier de par l'hétérogénéité démographique et les changements constants d'exposition aux facteurs favorisants. Dans 20 à 30% des cas, la pathologie sera bénigne et d'évolution favorable sans lésions radiographiques ni déformations. Dans ce cas, soit la maladie stagnera dans un état proche de la rémission, soit il y aura persistance de l'inflammation mais toujours sans destruction articulaire. A l'opposé 10 à 20% des patients présenteront une forme sévère de PR avec destructions et déformations articulaires rapides, sources d'un handicap fonctionnel important et / ou manifestations extra-articulaires mettant en jeu le pronostic vital.

Des remissions sont fréquentes au cours de la PR. Elles surviennent surtout au début de la maladie et peuvent durer quelques mois à quelques années. Selon les études, 10 à 25% des patients au maximum entrent en rémission. Ils n'ont plus de douleur, plus d'inflammation articulaire, plus de perturbation biologique et leur maladie paraît éteinte. (147)

- **Évolution de la PR encoure de grossesse**

La grossesse est souvent associée à la rémission au cours du dernier trimestre. Plus des trois quarts des patientes enceintes atteintes d'arthrite rhumatoïde s'améliorent à partir du premier ou du deuxième trimestre. En revanche 90% d'entre elles présentent une reprise évolutive en moyenne 6 semaines suivant l'accouchement, mais parfois très précocement.

Le mécanisme proposé de cet effet protecteur pourrait être dû à l'expression de cytokines suppressives telles que l'IL-10 pendant la grossesse ou à des altérations de l'immunité à médiation cellulaire. Les femmes atteintes d'arthrite rhumatoïde active ou d'autres conditions inflammatoires peuvent avoir des enfants dont le poids à la naissance est inférieur (156)

### **I.7.2 Pronostic de la PR**

Définir le pronostic, en particulier les critères de jugement de celui-ci, doit être claire et pertinente. Etablir le pronostic dès l'installation de la maladie est une étape capitale qui a un intérêt évident et immédiat pour le choix du traitement (157). Les facteurs permettant

d'évaluer le pronostic de la maladie doivent être recherchés et identifiés le plus rapidement possible. Ils sont d'ordre clinique, radiologique, biologique et génétique :

- **Clinique**

La maladie sera jugée de moins bon pronostic si elle se déclenche à un âge avancé, chez une femme, avec des manifestations extra-articulaires, suivant un début aigu et avec un nombre élevé d'articulations douloureuses et enflées. Le nombre d'articulations touchées semblent être particulièrement bien corrèle au pronostic de la PR. Un mauvais indice de qualité de vie au début de la maladie est souvent corrélé avec un handicap fonctionnel à moyen ou long terme. Les indices de qualité de vie comme le HAQ peuvent donc servir de facteur pronostic.

- **Radiographique**

L'existence d'érosions précoces est en faveur d'une forme sévère de PR associée à des destructions ostéocartilagineuses. A moyen terme ceci semble être le meilleur marqueur pronostic (142)

- **Biologique**

Une inflammation persistante et notamment un taux élevé de CRP est associée à un caractère érosif ultérieur de la PR. Un important taux de FR dans le sérum dès le début de la pathologie est aussi signe d'une PR de mauvais pronostic. Les Ac anti-CCP semblent de la même façon de bons marqueurs pronostics (has-sante.fr).

- **Génétique**

La présence d'au moins un allèle a risque HLA-DRB1\*0401 ou HLA-DRB1\*0404 est identifiée dans 96% des PR sévères avec lésions articulaires importantes et / ou manifestations extra-articulaires (158). Le typage génétique présente donc un intérêt pronostic important.

Rappelons aussi que la précocité de la prise en charge thérapeutique est un élément décisif de l'évolution de la pathologie et détermine grandement son pronostic à moyen ou long terme (159).

## **I.8 Evaluation de la PR**

L'évaluation de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement avec un outil de mesure objectif et standardisé est nécessaire afin de prédire au mieux son évolution et

d'adapter sa prise en charge. À la différence de l'hypertension ou du diabète, l'activité de la PR ne peut pas être évaluée par un seul critère qu'il soit clinique ou biologique. C'est pourquoi dans les années 1990, des outils de mesure composites basés sur des éléments cliniques et/ou biologiques ont été développés. Cette évaluation porte sur plusieurs indices qui serviront au calcul de différents scores composites qui permettent d'objectiver et quantifier une amélioration, une rémission ou au contraire une aggravation de l'état clinique du patient, ainsi diminuer le risque d'erreur de mesure.

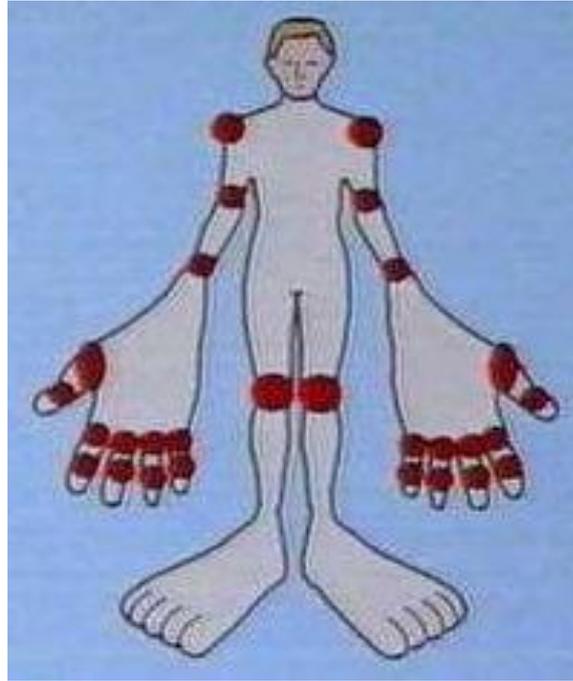
La conférence de consensus OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) en 1992 a permis de recenser les paramètres utilisés pour apprécier l'activité de la PR et de recommander les plus pertinents en pratique courante (tableau 5). Notons que la durée du dérouillage matinal et la présence ou l'absence de manifestations extra-articulaires ne sont pas retenus mais présentent toujours des intérêts certains dans le suivi de l'activité de la maladie.

**Tableau 5.** Classement et intérêt des indices de mesure de l'activité de la PR selon la conférence de consensus OMERACT (160).

	Critères à évaluer	Intérêt (noté sur 10)
1	Nombre de synovites	9.1
2	Impact fonctionnel	9.0
3	Douleur	8.6
4	Nombre d'articulations douloureuses	8.2
5	Evaluation radiographique	8.1
6	Appréciation globale du patient	8.0
7	Protéines de l'inflammation	7.3
8	Appréciation globales du médecin	4.3

### **I.8.1 Evaluations clinique et biologique**

L'appréciation de l'activité de la maladie par le médecin doit se faire avant et indépendamment de l'évaluation du patient.



**Figure 9.** Représentation des 28 sites articulaires de l'EULAR intervenant dans le calcul du score DAS 28 aussi dans l'évaluation du NAD et du NAG (indice de Ritchie)

L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires : 10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes des pouce, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules (3).

#### **I.8.1.1 Indice articulaire de Ritchie**

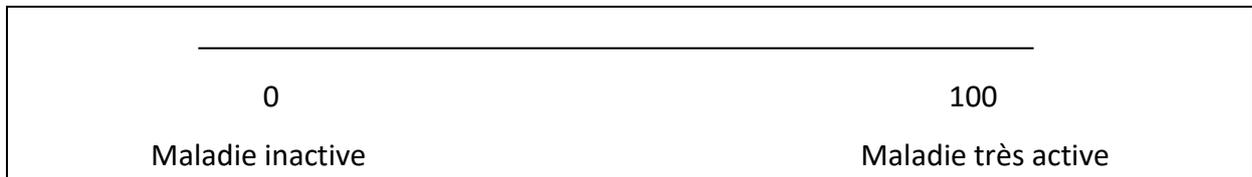
Il n'est presque plus employé. Il apprécie la douleur articulaire à la pression de 53 sites articulaires. Un score est donné de « 0 » à « 3 » pour chaque articulation selon la réaction du malade à la pression (0 = pas de douleur ; 1 = douleur à la pression ; 2 = douleur associée à une grimace ; 3 = douleur avec mouvement de retrait).

#### **I.8.1.2 NAD et NAG**

En clinique courante, le NAD (nombre d'articulation douloureuse) est utilisé à la place de l'indice de Ritchie, sur 53 sites articulaires le praticien détermine le NAD, ainsi que le nombre d'articulation gonflées, ou nombre de synovite (NAG) sur 44 articulations. Pour simplifier, ces critères sont plus généralement établis sur les 28 sites retenus par l'EULAR (figure 9). La notation est réduite à un système binaire, « 1 » s'il y a douleur pour le NAD ou synovite pour le NAG, et « 0 » s'il y a absence de l'un ou l'autre.

### **I.8.1.3 Appréciation de la douleur par le patient**

La douleur globale du patient est mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA) ou échelle de Hutchinson. Le patient doit évaluer sa douleur liée à la PR sur les 48 dernières heures et placer un curseur à l'endroit correspondant, sur une échelle graduée de 0 à 100 à l'endroit correspondant.



**Figure 10.** Echelle EVA évaluant la douleur du patient (161).

### **I.8.1.4 Evaluation du syndrome inflammatoire**

Le syndrome inflammatoire est un excellent critère pour évaluer l'activité de la maladie. Il repose essentiellement sur le dosage de CRP et la VS.

## **I.8.2 Scores composites**

Les scores composites présentent les meilleurs moyens de mesures de la variation de l'activité de la PR, tout en prenant en compte les paramètres vus précédemment.

Le score ACR est principalement utilisé au cours des essais clinique ou pour évaluer l'efficacité du traitement. A l'inverse, le DAS et ses dérivés qui correspondent aux critères de l'EULAR, sont utilisés très couramment dans l'évaluation et le suivi clinique de la PR.

### **I.8.2.1 Le DAS-28**

Le DAS mesure un score d'activité de la PR selon les critères européens de l'EULAR. il est établi avec les 28 sites articulaires de l'EULAR (figure 9). Le DAS-28 est un score composite à 4 variables décrites précédemment:

- Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) sur 28.
- Le nombre de synovites (NAG) sur 28.
- L'appréciation globale du patient.
- La vitesse de sédimentation à la première heure.

A partir de ces données, un calcul mathématique permet d'obtenir une valeur comprise entre 0 et 10. Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante (<http://www.das-score.nl/>):

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times v \text{ (nombre d'articulations douloureuses)}] + [0,28 \times v \text{ (nombre de synovites)}] + [0,7 \times \text{Ln (vitesse de sédimentation)}] + [0,014 \times \text{(appréciations globales de la maladie par le patient)}]$$

◆ **Définition du niveau d'activité de la maladie avec le DAS 28**

- PR de faible niveau d'activité : DAS 28 ≤ 3,2
- PR active : DAS 28 > 3,2
- PR modérément active : 3,2 < DAS 28 ≤ 5,1
- PR très active : DAS 28 > 5,1

La réponse thérapeutique EULAR sur l'activité de la maladie, entre deux mesures selon l'évolution du DAS 28 au cours d'une période, est qualifiée comme suit (tableau 6) :

**Tableau 6.** Mesure d'activité de la PR selon l'évolution du DAS-28

DAS 28 à j0+n jours	Amélioration du DAS par rapport à j0		
	>1.2	>0.6 et <1.2	≤0.6
≤3.2	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
>3.2 et ≤5.1	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
>5.1	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

L'intérêt du DAS-28 est qu'il peut être utilisé comme critère d'évaluation de l'activité de la maladie, comme critère de rémission mais aussi pour juger de l'efficacité d'un traitement.

Une nouvelle version du DAS-28 prenant en compte le dosage de la protéine C réactive à la place de la vitesse de sédimentation a été proposée sous le nom de DAS-28 CRP ([das-score.nl](http://das-score.nl)).

**1.8.2.2 Le SDAI et le CDAI**

Le **SDAI** pour Simplified Disease Activity Index est un indice composite d'activité de la PR, simplifié et destiné à la pratique clinique puisqu'il ne dépend pas d'une formule

mathématique complexe. En effet, il correspond à la somme des valeurs associées à chacun des critères pris en compte. Ces critères sont les suivants :

- Le nombre de synovites sur 28.
- Le nombre d'articulations douloureuses sur 28.
- L'appréciation globale de l'activité par le patient de 0 à 10 sur une EVA.
- L'appréciation globale de l'activité par le médecin de 0 à 10 sur une EVA.
- Le dosage de la CRP en mg/dl.

Le CDAI ou Clinical Disease Activity Index est calculé de la même manière que le SDAI à l'exception près qu'il ne prend pas en compte l'évaluation biologique du syndrome inflammatoire. L'avantage du CDAI est qu'il peut être calculé rapidement sans avoir recours au dosage de la CRP.

### **I.8.3 Evaluation radiographique**

Il existe des indices valides et fiables pour le suivi de la PR. Ce sont des scores quantitatifs destinés à évaluer les destructions ostéocartilagineuses (érosions osseuses et pincements articulaires). Ce sont principalement l'indice de Sharp. (Annexe 2)

### **I.8.4 Evaluation de la qualité de vie**

L'appréciation de la qualité de vie a le grand intérêt pour la santé physique, la santé psychologique et également les activités sociales et domestiques reflétant l'insertion sociale. Cette appréciation s'appuie sur la classification des stades des patients polyarthritiques selon l'impotence fonctionnelle qu'entraînait leur maladie (tableau 7).

Le retentissement fonctionnel peut également être évalué simplement en pratique, surtout par le score Health Assessment Questionnaire (HAQ) qui est des « auto-questionnaires » rempli par le patient (Annexe 3).

**Tableau 7.** Classification fonctionnelle de Steinbrocker ([www.rhumato.info](http://www.rhumato.info)).

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

### I.9 Traitement

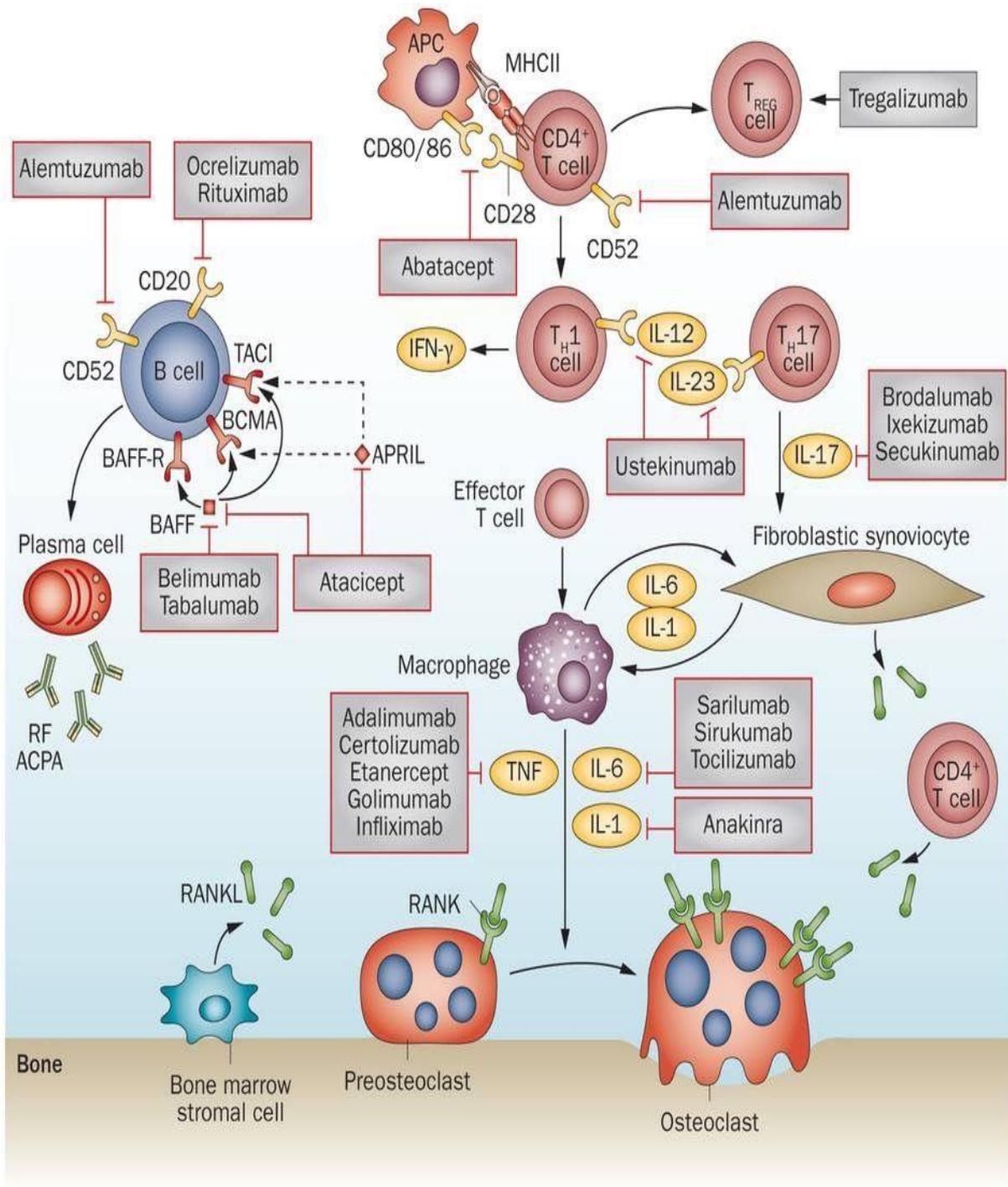
Durant cette dernière décennie, les stratégies thérapeutiques de la PR ont largement changé et sont orientées selon trois axes : la réduction de l'inflammation, le ciblage moléculaire spécifique à des mécanismes impliqués dans la pathogénicité et les traitements personnalisés. Plusieurs études cliniques ont montré que le traitement précoce et agressif avec les DMARDs conventionnels, comme le méthotrexate (MTX), les glucocorticoïdes et autre anti-inflammatoires, peut être efficace pour contrôler l'activité inflammatoire et le développement des érosions chez plusieurs patients (163 ; 164).

Avec le développement des biothérapies, le premier traitement ciblé a vu le jour en 1998 et est utilisé pour le blocage des cytokines de la famille du TNF. L'Etanercept, premier inhibiteur du TNF $\alpha$  approuvé pour l'utilisation clinique, est une protéine de fusion recombinante qui agit comme un récepteur soluble en fixant le TNF soluble, empêchant ainsi sa fixation avec son récepteur. Il peut être utilisé en monothérapie (162) ou combiné avec le MTX (165), ce qui permet d'avoir un meilleur résultat qu'avec le MTX ou l'etanercept seuls (166).

Le succès de ce nouveau traitement a permis le développement de nouvelles molécules qui ciblent plusieurs intervenants dans la réponse inflammatoire.

L'Adalimumab, l'Infliximab, le Golimumab et le Certolizumab ont également pour cible thérapeutique le TNF. L'Anakinra cible l'IL1 alors que le Tocilizumab est spécifique pour l'IL6. D'autres molécules ciblent des marqueurs cellulaires comme le CD20 des LB pour bloquer l'activité de ces derniers (le Rituximab) ou les CD80/CD86 pour empêcher la co-stimulation des LT (Abatacept) (167 ; 168).

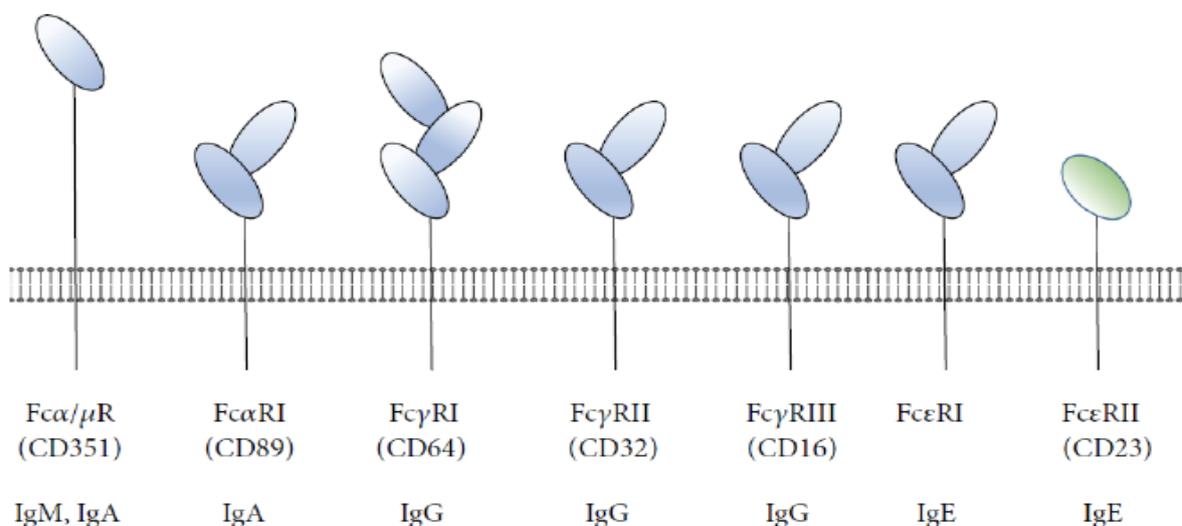
L'administration de ces traitements a révélé une grande variabilité de réponses chez un pourcentage important de patients PR. Les causes biologiques de ces variations ne sont pas encore identifiées, mais plusieurs hypothèses existent, comme la différence d'expression des cytokines chez les patients (169). De récentes études ont montré que les patients ayant une forte expression de TNF $\alpha$  répondaient mieux aux anti-TNFs (170), alors que les individus avec un taux élevé d'ACPA ou de FR et une prolifération de LBs synoviaux étaient plus réceptifs aux traitements ciblant les LBs.



## II. Les récepteurs pour le Fragment Fc des Ig

Les récepteurs pour le fragment cristallisable (Fc) des Ig sont des glycoprotéines présentes à la surface des cellules immunitaires facilitant leur interaction avec les cellules effectrices du système immunitaire. Ils appartiennent en majorité à la superfamille des immunoglobulines et certains à la famille des lectines (171; 172). Alors que les fragments Fab des Ig sont impliqués dans la spécificité de la réponse humorale, la partie Fc, par son interaction avec les différents récepteurs à la surface des cellules va induire de nombreux événements comme la clairance de pathogènes ou de toxines, la dégradation des cellules cancéreuses et infectées ainsi que la modulation de l'immunité innée ou adaptative. Les récepteurs sont classés selon la spécificité isotypique de leur ligand. Ainsi les récepteurs sont nommés Fc $\gamma$ R, Fc $\alpha$ R, Fc $\mu$ R et Fc $\epsilon$ R respectivement pour les récepteurs des IgG, IgA, IgM, et IgE (Figure 12) (173). Ils peuvent être membranaires ou solubles et jouent un rôle dans la régulation des différentes réponses immunitaires cellulaires et humorales comme la phagocytose, la dégranulation, l'ADCC, la régulation transcriptionnelle des cytokines et chemokines, l'activation des LB et la clairance de CI.

Dans ce chapitre, nous développerons surtout les récepteurs pour le Fc des IgG (Fc $\gamma$ Rs) qui font l'objet d'une partie de notre travail.



**Figure 11** : les récepteurs Fc d'après (178) modifié.

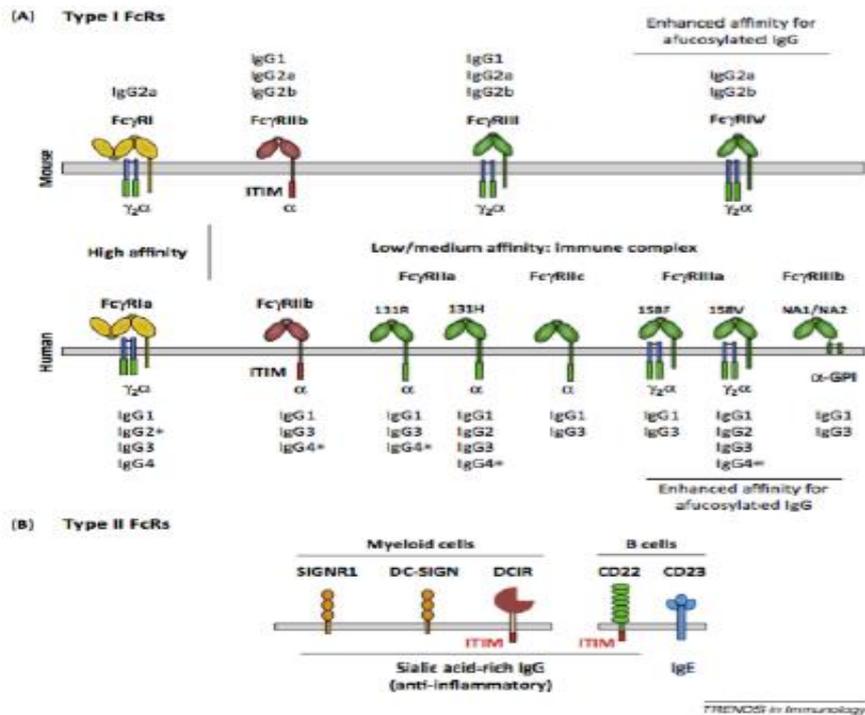
## II.1 Les caractères générales des récepteurs pour le Fc des IgG ou FcγR

Les FcγRs sont les récepteurs les plus importants de la famille des FcRs de part l'abondance des IgG qui représentent 75% des Ig sériques. Ce sont des récepteurs très variés qui ont été classés en fonction de leur structure, de leur affinité vis à vis des différentes sous classes d'IgG, de leur type de liaison ainsi que de leur fonction (activatrice ou inhibitrice) sur les cellules à la surface desquelles ils sont fixés.

Deux groupes de récepteurs classiques pour les IgG ont été décrits (Figure 13).

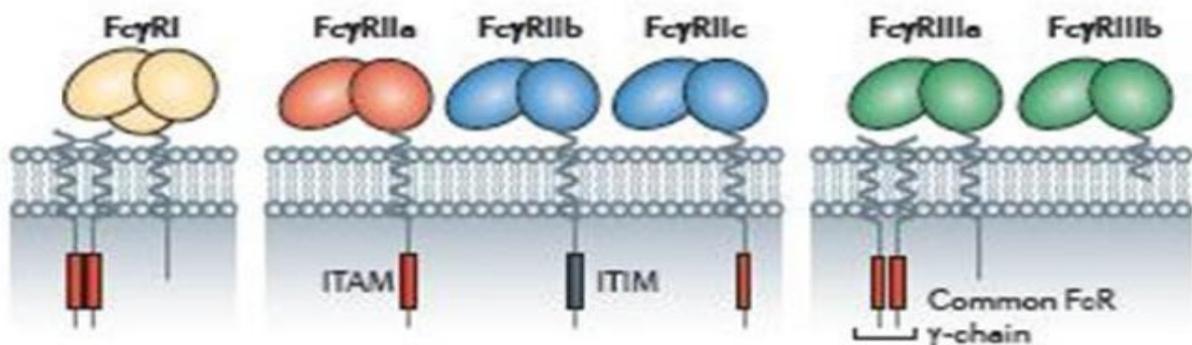
- **Les récepteurs de type I** qui appartiennent à la super famille des Ig, ils sont représentés par les récepteurs classiques FcγR comprenant les récepteurs activateurs FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIc, FcγRIIIa, FcγRIIIb et le récepteur inhibiteur FcγRIIb. Chacun de ces récepteurs se lie au Fc près de sa région charnière avec un ratio stœchiométrique de 1/1 (récepteur/IgG).
- **Les récepteurs de type II** appartiennent à la famille des récepteurs de type C lectine et réunissent le CD209 (DC-SIGN) et le CD22. Ils se lient aux variants d'IgG anti-inflammatoires riches en acide sialique. Ces récepteurs se fixent entre les domaines CH2-CH3 du Fc dans un rapport de 2/1 (174).

A côté de ces récepteurs classiques, il existe une famille de récepteurs non classiques et récemment découverte il y a une dizaine d'années, **les FcR like (FcRL)**. Ces récepteurs appartiennent à la super famille des Ig. Ils sont surtout exprimés sur les LB et auraient des fonctions plutôt répressives bien qu'ils possèdent souvent les deux motifs ITAM et ITIM. Il existe 8 gènes différents codant pour les FcRL1 à 6, FcRLA et FcRLB. Leurs ligands ne sont pas encore tous déterminés (IgG et IgA agrégées) de même pour leur distribution et leurs fonctions exactes sur la régulation des LB (175 ; 176). Nous ne développerons dans cette introduction que la famille des récepteurs classiques de type I : les FcγRs qui font l'objet de notre étude.



**Figure 12 :** FcR de type I et de type II (177).

Ce sont donc des glycoprotéines dont la portion extracellulaire est constituée d'une chaîne contenant deux à trois domaines d'immunoglobulines, d'un domaine transmembranaire indispensable au déplacement du récepteur et à son rapprochement des autres récepteurs membranaires au sein des radeaux lipidiques de la membrane cellulaire et d'une partie intracellulaire portée par la chaîne ou une chaîne  $\gamma$  associée responsable de la transduction du signal de l'activation des différentes voies de signalisation. Cette dernière partie contient un motif ITAM ou ITIM qui détermine l'activité du récepteur (172) (Figure 14).



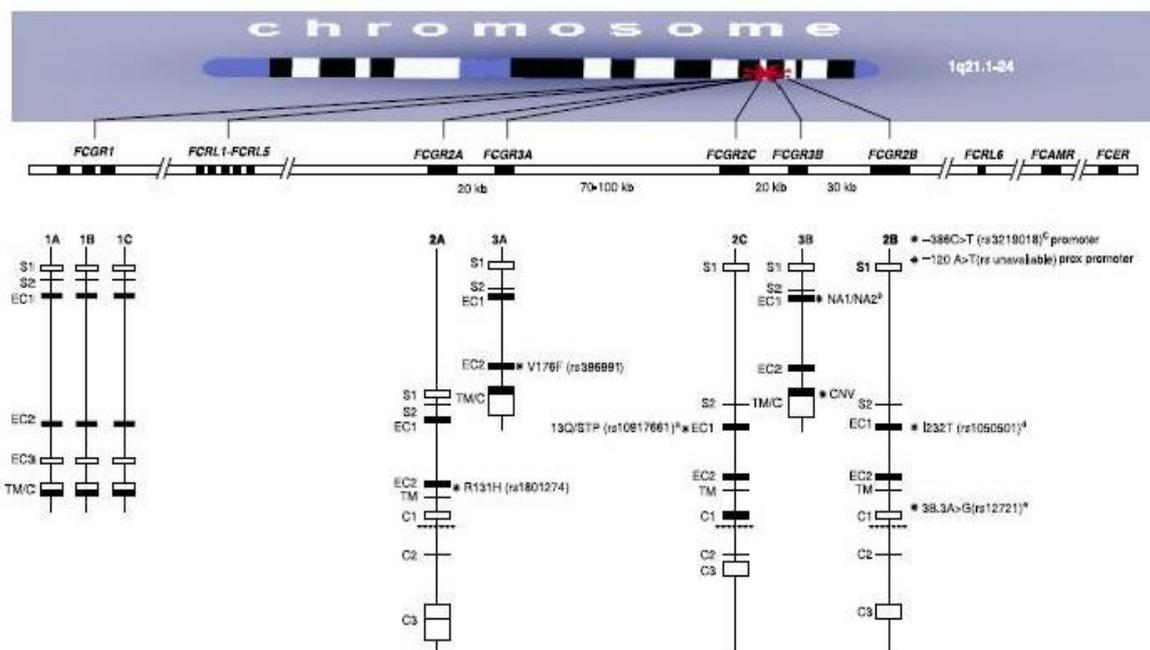
**Figure 13 :** Fc $\gamma$  Récepteurs (179).

Fc $\gamma$  récepteurs à haute affinité Fc $\gamma$ RI, et Fc $\gamma$  récepteurs à faible affinité ( Fc $\gamma$ RII et III).

## II.1.1 Localisation génétiques et expression cellulaire des RFcy

Les 3 familles de FcγR sont codées par 8 gènes distincts tous localisés sur le chromosome 1 :

- Les gènes FCGR1A, FCGR1B et FCGR1C qui codent pour des récepteurs de haute affinité appelés FcγRI (CD64).
- Les FCGR2A, FCGR2B, FCGR2C codant pour les récepteurs de faible affinité appelés FcγRII (CD32).
- Les FCGR3A et FCGR3B codent pour les FcγRIII (CD16) (Figure15).



**Figure 14** : Localisation des FCGR : le locus FCGR est à 1q21-24 (171).

Représentation schématique des séquences pour : S : peptide signal, EC : domaine Extracellulaire, TM : Transmembranaire, C : cytoplasmique

### II.1.1.1 Les FcγRI

Les trois gènes 1A, 1B et 1C sont localisés de part et d'autre du centromère du chromosome 1, FCGR1B dans la région 1p12 et FCGR1A/1C localisés dans la région 1q21. Ils sont constitués de 6 exons : deux codant pour le peptide signal (S1 et S2), trois pour la partie extracellulaire (EC1, EC2 et EC3) et un pour la partie transmembranaire et cytoplasmique (TM/C).

Les FCGR1B et FCGR1C présentant un codon stop dans l'exon EC2, seul le FCGR1A semble coder le récepteur intégral (180).

Le FcγRI est une glycoprotéine membranaire de 72 kDa, constituée d'une chaîne extracellulaire qui possède trois domaines, d'une région transmembranaire comprenant un résidu chargé et d'une courte région intra-cytoplasmique. Le résidu chargé permet au récepteur de s'associer à des dimères d'une chaîne transductrice FcR-γ. Cette chaîne possède une très courte région extracellulaire, une région transmembranaire et une région intra-cytoplasmique comportant un motif de transduction ITAM impliqué dans l'activation cellulaire après l'agrégation des récepteurs par des CI.

Le FcγRI est le seul récepteur possédant une haute affinité, capable de se lier de façon très forte aux IgG monomériques  $K_a=10^9 \text{ M}^{-1}$ . Il est exprimé sur les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles activés. Son expression est augmentée par l'IFN-γ ou le granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (175).

### **II.1.1.2 Les FcγRII**

Cette famille de récepteurs est composée des FcγRIIa, FcγRIIb et FcγRIIc codés par trois gènes FCGR2A, FCGR2B et FCGR2C.

Les gènes FCGR2A et FCGR2B sont orientés dans le même sens transcriptionnel alors que le FCGR2C est inversement orienté. Chaque gène est constitué de 8 exons : deux codant pour le peptide signal (S1 et S2), deux codant pour la partie extracellulaire (EC1 et EC2), un pour la partie transmembranaire (TM) et trois pour la partie cytoplasmique (C1, C2 et C3).

Le gène FCGR2C est né d'un croisement non équilibré entre le FCGR2A et FCGR2B. Le produit résultant est une protéine ayant une partie extracellulaire hautement homologue à celle du FcγRIIb et une partie cytoplasmique plus proche de celle du FcγRIIa (Figure 16) (181; 172).

Le FCGR2A code pour deux transcrits de 1,8 et 2,5 kb résultant de deux sites de polyadénylation distants de 1kb.

Le gène FCGR2B code pour trois transcrits grâce un épissage alternatif : les FcγRIIb1, FcγRIIb2 et FcγRIIb3. L'isoforme b1 a une séquence de 19 acides aminés (AA) supplémentaires dans la partie cytoplasmique, l'isoforme b2 ne possède pas de séquence codée par l'exon S2 et

l'isoforme b3, très proche du b1, possède une délétion de 21 nucléotides au niveau du peptide signal (182).

Ces récepteurs sont des glycoprotéines membranaires de 40 kDa de faible affinité pour les IgG monomériques  $K_a = 10^6 \text{ M}^{-1}$  mais capables de se lier à des IgG agrégées ou des CI.

Il existe deux récepteurs activateurs, le FcγRIIa et le FcγRIIc possédant une partie extracellulaire de 2 domaines et un motif ITAM porté directement sur la partie intracellulaire.

Le FcγRIIa est exprimé sur la lignée myéloïde et absente sur les LB alors que le FcγRIIc est exprimé uniquement sur les lymphocytes NK à condition que son premier domaine extracellulaire possède une glutamine à la position 13 (Figure 16) (183).

En ce qui concerne le FcγRIIb : l'isoforme FcγRIIb1 est exprimée sur les LB et constitue le seul récepteur FcγR sur ces lymphocytes et l'isoforme b2 est co-exprimée avec le FcγRIIa sur les cellules myéloïdes (Figure 16) (184).

### **II.1.1.3 Les FcγRIII**

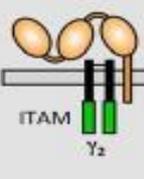
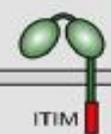
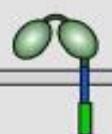
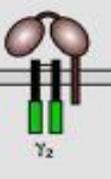
Les gènes FCGR3A et FCGR3B codent pour deux protéines activatrices FcγRIIIa et FcγRIIIb. Le gène FCGR3A est situé entre les gènes FCGR2A et FCGR2B et le gène FCGR3B est situé entre les gènes FCGR2B et FCGR2C. Ils sont constitués de 5 exons, deux pour le peptide signal, deux pour le domaine extracellulaire (EC1 et EC2) et un pour le domaine transmembranaire et cytoplasmique (181).

Les récepteurs FcγRIII sont des protéines de 50 à 80 kDa selon leur niveau de glycosylation. Considérés comme des récepteurs de faible affinité malgré leur affinité intermédiaire pour les IgG monomériques, ils se lient aussi de façon très efficace aux IgG agrégées et aux CI.

La stabilité d'expression du récepteur FcγRIIIa ainsi que la transduction de son signal requièrent, comme pour le FcγRI l'association de la chaîne à un homo-dimère de chaîne  $\gamma$  quand ce récepteur est exprimé sur les monocytes et macrophages ou de la chaîne  $\zeta$  quand il est exprimé sur les cellules dendritiques, LT et les NK (185) (Figure 16). Ces chaînes ont un rôle très important dans la traduction du signal grâce à leur motif ITAM.

Le **FcγRIIb** est un récepteur atypique du fait qu'il s'agit d'une protéine glypiée, c'est à dire reliée au feuillet externe de la membrane par une liaison glycosylphosphatidylinositol (GPI) qui la localise principalement dans les radeaux lipidiques. Sa structure ne lui confère aucune capacité intrinsèque de transduction de signal mais il peut **coopérer** avec d'autres récepteurs comme le **FcγRIIa** amenant à proximité de ces derniers des éléments de signalisation associés aux radeaux lipidiques. Ce récepteur est exprimé à la surface des **polynucléaires neutrophiles** et des **basophiles**.

Cette hétérogénéité de tous les FcγRs est accentuée par la présence de variants d'épissage permettant la synthèse de formes solubles ou de récepteurs différant par la longueur de leur portion intra cytoplasmique.

Human IgG receptors						
Name	FcγRI	FcγRIIA	FcγRIIB	FcγRIIC <sup>1</sup>	FcγRIIIA	FcγRIIIB
CD	CD64	CD32A	CD32B	CD32C	CD16A	CD16B
						
B cell	-	-	+	-	-	-
T cell	-	-	-	-	-	-
NK cell	-	-	-	+ <sup>1</sup>	+	-
Mono/Macro	+	+	+/-	+ <sup>1</sup>	+	-
Neutrophil	(+)	+	+/-	+ <sup>1</sup>	-	+
Dendritic Cell <sup>§</sup>	+	+	+	-	-	-
Basophil	-	+	+	-	-	+/-
Mast cell	(+)	+	-	-	-	-
Eosinophil	-	+	-	-	-	-
Platelet	-	+	-	-	-	-
Endothelium	-	-	-	-	-	-

**Figure 15** : Expression cellulaire des FcγRs (186), modifié.

(-) : indique que le récepteur n'est pas exprimé, (+) indique quel récepteur est exprimé à la surface de la cellule. (+/-) indique une expression faible du récepteur.

### **II.1.2 Les polymorphismes des récepteurs FcγRs**

Le séquençage des gènes FCGR a permis de mettre en évidence de nombreux variants génétiques qui peuvent avoir des conséquences fonctionnelles sur les récepteurs. Ainsi, certains variants ont été associés ou identifiés comme étant des facteurs de risque dans l'apparition de certaines maladies auto-immunes. Ces variants peuvent être dus soit à un polymorphisme d'une seule base nucléotidique, SNP (Single nucleotid polymorphism), soit à une variation du nombre de copies CNV (Copy number variation). Ils peuvent changer les fonctions du récepteur et, influencer sur son expression quantitative, son affinité ou sa capacité de transmission du signal.

#### **◆ Le gène FCGR2A**

Le polymorphisme R131 :

La substitution d'une Guanine (G) par une Adénine (A) dans l'exon 4 du gène de FCGR2A (rs 1801274) se traduit par une différence d'un seul acide aminé histidine ou arginine à la position 131 (H131 ou R131) dans le deuxième domaine immunoglobulinique extracellulaire du récepteur.

La différence physico-chimique de ces deux acides aminés induit une différence d'affinité du récepteur. Le FcγRIIa-H131 est capable de lier les IgG2 de façon efficiente alors que le FcγRIIa-R131 ne les lie pas (187 ; 188 ).

#### **◆ Le gène FCGR3A**

Le FCGR3A présente un polymorphisme (rs 396991) avec un changement de nucléotide Thymine (T) en Guanine (G) à la position 559, ce qui donne une substitution d'une phénylalanine (F) par une valine (V) à la position 158 du deuxième domaine extracellulaire. Comme précédemment, le FcγRIIIa-158V est beaucoup plus affin pour les IgG1, IgG3 et IgG4 que le FcγRIIIa-158F (189 ; 190).

#### **◆ Le gène FCGR3B**

Le FcγRIIIb est surtout exprimé sur les neutrophiles : six SNP (G141C, C147T, A227G, C266A, G277A et G349A) dans le gène FCGR3B sont responsables des trois allotypes du FcγRIIIb, Na1, Na2 et SH (191).

Les variants Na1 et Na2 sont les produits de 5 SNP non synonymes dans le premier domaine extracellulaire du Na1 (R36, L38, N65, A78, D82, V106) et du Na2 (S36, L38, S65, A78, N82, L106). Le variant SH est due à un SNP synonyme avec une substitution d'une alanine par un acide aspartique en position 78 (192).

Le changement de l'acide aminé à la position 65 provoque la perte du site de glycosylation sur l'allotype Na2 qui réduit de façon considérable son affinité pour les IgG1 et les IgG3. (193).

Les FcγRIIIb Na1 ont une affinité plus forte et permettent une meilleure phagocytose des particules opsonisées par des IgG1 et IgG3 que l'allotype Na2. (194). Le FcγRIIIb ne peut transmettre le signal d'activation en intracellulaire car il ne possède ni domaine membranaire ni cytoplasmique. La transduction du signal du FcγRIIIb se fait par interaction avec la β-intégrine, interaction qui est fortement perturbée par la perte de glycosylation (172).

#### ◆ Le gène FCGR2B

##### **Le polymorphisme 386C :**

Dans la région promotrice du gène FCGR2B existe deux haplotypes. Le moins fréquent le -386C-120A qui induit une augmentation de la capacité de liaison des facteurs de transcription GATA-4 et Yin-Yang1, avec une augmentation de l'activité promotrice, et une augmentation de l'expression du récepteur des haplotypes (195 ; 196 ; 186).

##### **Le polymorphisme I232T :**

Ce polymorphisme a été identifié dans l'exon 8 consistant en une transition d'une **thymidine (T)** en **cytosine (C)** T695C qui code pour une substitution d'une isoleucine par une thréonine I232T dans la région transmembranaire du récepteur (197). Ce SNP induit une inefficacité du récepteur FcγRIIIb-232T à se lier aux radeaux lipidiques et, par conséquent, une diminution de son activité inhibitrice (199; 199).

Cette altération du fonctionnement de ce récepteur constitue un facteur de résistance contre les formes les plus graves du paludisme (200 ; 201 ; 202). Ce facteur de résistance a donc soumis les populations des régions impaludées à une pression de sélection pour ce

polymorphisme, ce qui explique sa fréquence plus importante dans les populations d'Asie du sud et d'Afrique (202).

### **II.1.3 Les propriétés des récepteurs Fcγ**

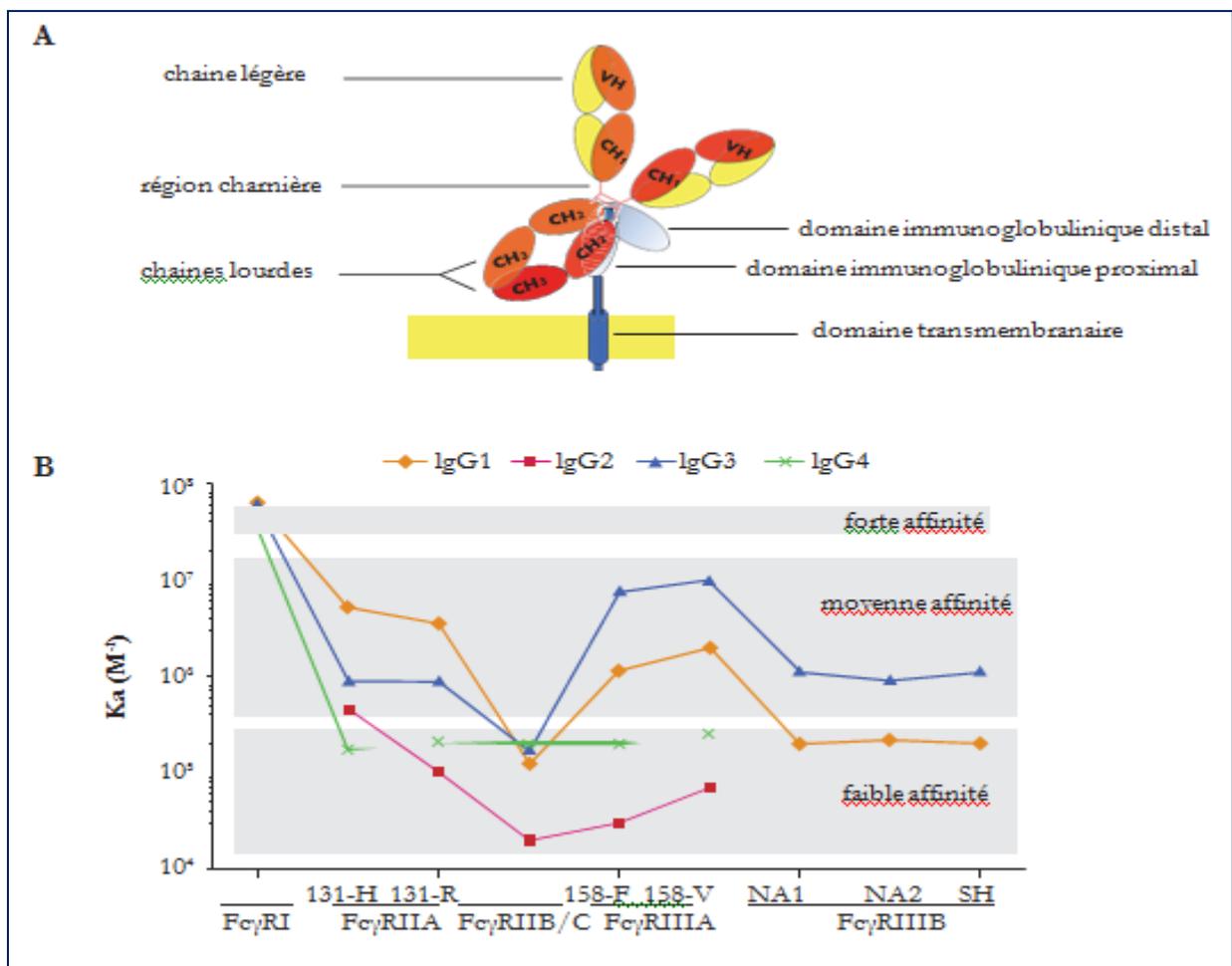
La cristallographie a permis de déterminer la structure des domaines extracellulaires de plusieurs FcγRs et de comprendre précisément comment s'effectue l'interaction entre ces récepteurs et la portion Fc des IgG. L'étude du cocrystal FcγRIIIb-IgG1 a montré que la portion Fc se fixait au domaine extracellulaire proximal ainsi qu'à la région de connexion entre les deux domaines (Figure 16A). Un récepteur ne pouvant fixer qu'une seule IgG, l'activation cellulaire ne peut avoir lieu que lorsque les récepteurs sont engagés par des ligands multivalents. Comme mentionné précédemment, seul le FcγRI, grâce à un domaine extracellulaire supplémentaire, peut lier les IgG monovalentes avec une forte affinité, ce qui explique qu'il soit en permanence saturé. Les autres FcγRs présentent une affinité moindre pour les IgG monomériques mais fixent avec avidité les IgG engagées dans des CI.

Cette faible affinité est très importante car en prévenant la liaison des IgG monomériques qui sont en circulation permanente, elle évite ainsi une potentielle réponse non spécifique pro-inflammatoire (185). Il a été montré également que certains polymorphismes des récepteurs FcR sur lesquels nous reviendrons au chapitre (II.4) influençaient leur fixation aux IgG.

Les IgG sont des glycoprotéines constituées de deux chaînes peptidiques lourdes et de deux chaînes légères symétriques. La portion terminale des deux chaînes lourdes forme le fragment Fc. Ce fragment possède des chaînes de glucides en bi-antenne entre les domaines CH2 et CH3. Le degré de glycosylation de ces antennes a fait l'objet de nombreuses études, il varie selon les pathologies et le degré de sévérité de certaines maladies auto-immunes. Ces chaînes de glucides stabilisent la structure de l'IgG en influençant profondément leur liaison aux récepteurs FcγR et par conséquent, modulent leur rôle effecteur (203). Par exemple, les IgG aglycosylées ne se lient pas aux FcγRs (174) et ont une affinité 40 fois plus faible vis-à-vis du FcγRI.

Il a été démontré également que le degré de sialylation de ces chaînes de glucides induisait une conformation différente du Fc qui influençait sa liaison avec les récepteurs FcRs (204 ; 205). Les glucides terminaux présents dans cette bi-antenne modulent la fonction de l'IgG

qui, avec du fucose ou de l'acide sialique, aura un effet plutôt anti inflammatoire, à l'inverse du galactose (206).



**Figure 16** : Interaction et affinité entre les IgG et les FcγRs (207).

**A)** Interaction entre les deux domaines CH2 de l'IgG et le domaine immunoglobulinique proximal et la région charnière du FcγR ; **B)** d'après les données publiées par Brunhs P, 2009 représentation des affinités des FcγRs en fonction des différentes sous classes des IgG.

#### II.1.4 Fonctions des différents récepteurs FcγRs

La fonction de chaque FcγR est déterminée par le motif porté dans sa partie cytoplasmique ITAM ou ITIM. Ainsi, deux groupes activateur et inhibiteur sont identifiés (Figure 17).

La réponse cellulaire dépend du récepteur mis en jeu, du type cellulaire et du niveau d'expression du récepteur.

Chaque récepteur présente un profil d'expression particulier tandis que chaque type cellulaire exprime le plus souvent plusieurs classes de FcγRs.

Structure	Name	CD	Gene	Alleles*	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	Major function
	FcγRI	CD64	FCGR1A	-	6x10 <sup>7</sup>	No binding	6x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>7</sup>	Activation
	FcγRIIA	CD32A	FCGR2A	His131 Arg131	5x10 <sup>6</sup> 3x10 <sup>6</sup>	4x10 <sup>5</sup> 1x10 <sup>5</sup>	9x10 <sup>5</sup> 9x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>5</sup> 2x10 <sup>5</sup>	Activation
	FcγRIIB	CD32B	FCGR2B	Ile232 Thr232	1x10 <sup>5</sup> 1x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>4</sup> 2x10 <sup>4</sup>	2x10 <sup>5</sup> 2x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>5</sup> 2x10 <sup>5</sup>	Inhibition
	FcγRIIC	CD32C	FCGR2C	Gln13 Stop13	1x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>4</sup>	2x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>5</sup>	Activation
	FcγRIIIA	CD16A	FCGR3A	Val158 Phe158	2x10 <sup>5</sup> 1x10 <sup>5</sup>	7x10 <sup>4</sup> 3x10 <sup>4</sup>	10x10 <sup>4</sup> 8x10 <sup>4</sup>	2x10 <sup>5</sup> 2x10 <sup>5</sup>	Activation
	FcγRIIIB <sup>†</sup>	CD16B	FCGR3B	NA1, NA2 or SH	2x10 <sup>5</sup>	No binding	1x10 <sup>6</sup>	No binding	Decoy; activation?

**Figure 17.** Fonction des FcγRs (208) modifié.

Les récepteurs activateurs contiennent un motif cytoplasmique Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif (ITAM) composé d'une séquence d'une tyrosine suivie de deux AA (acide aminé) puis d'une leucine ou une isoleucine. Il peut y avoir plusieurs motifs ITAM à la suite, séparés par 6 ou 8 AA (209). Ce motif initie les voies de signalisation activatrices par la phosphorylation de la tyrosine.

Le FcγRIIb est le seul récepteur pour les IgG qui soit inhibiteur. Il est porteur d'un motif inhibiteur ITIM constitué d'une séquence de 6 acides aminés dont le premier peut être une isoleucine, une valine, une leucine ou une sérine, d'une tyrosine à la troisième position et d'une leucine ou une valine à la dernière position (I/V/L/SxYxxL/V) (210). Ce motif ITIM met

en jeu les voies de signalisation inhibitrices. En condition physiologique et après engagement d'une faible quantité de complexes immuns, la balance entre les signaux activateurs et inhibiteurs garde la cellule inactive (211 ; 212). Par ailleurs, certaines cytokines peuvent modifier cette balance en modifiant le rapport entre récepteurs activateurs et inhibiteurs conduisant alors à l'activation de la cellule (213).

#### **II.1.4.1 Fonctions activatrices**

Le déclenchement d'une réponse cellulaire via les FcRs va être conditionné par leur agrégation qui induira leur migration au sein de radeaux lipidiques. Cette étape est indispensable pour la transduction des signaux, quasiment identique pour les différents récepteurs activateurs.

En fonction du type cellulaire et de son équipement en récepteur FcγR, on distingue quatre grands types de fonctions cellulaires pouvant découler de ces voies d'activation (Figure 18) :

- La première est la phagocytose exercée par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles :

Cette phagocytose aboutit à une internalisation favorisant la dégradation des agents pathogènes ou des débris cellulaires opsonisés par les IgG (208).

Les FcγRs jouent également un rôle important dans la clairance des CI en particulier le FcγRIIIa qui semble avoir un rôle important dans la capture des CI (172).

L'activation des macrophages par les CI est déterminée par une balance entre les FcγRs activateurs et les FcγR inhibiteurs. Une modulation de la polarisation des macrophages en M1 spécialisés dans la dégradation des pathogènes ou en M2 spécialisés dans la réparation tissulaire, est induite en fonction de l'activation simultanée ou non des TLRs avec les FcRs (214).

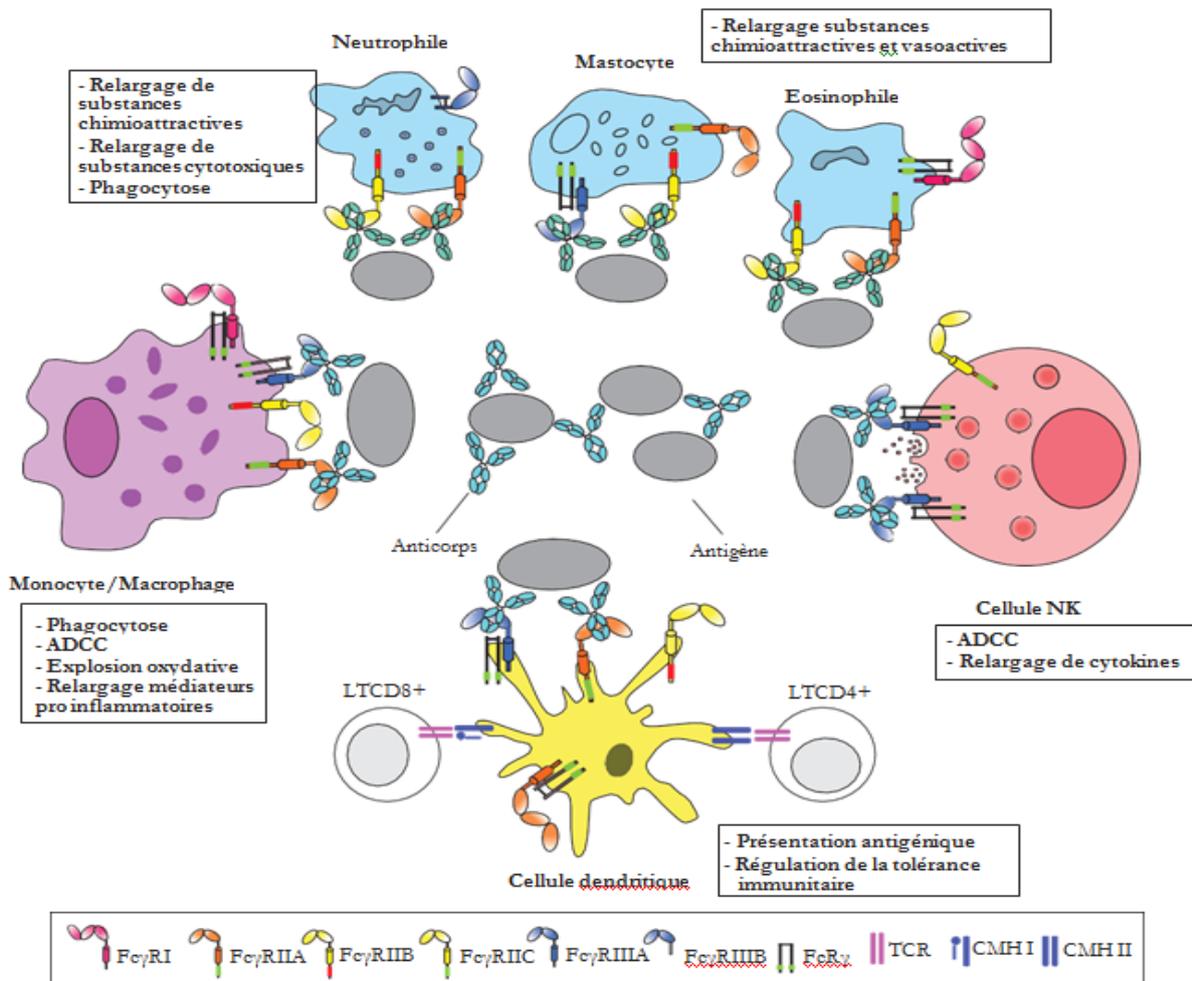
- La présentation antigénique constitue une deuxième voie de réponse enclenchée par les FcγRs et permet d'induire une réponse immunitaire adaptative.

Les cellules dendritiques vont pouvoir internaliser les particules antigéniques via leur FcγR activateurs, les dégrader et les présenter sous forme de peptides apprêtés dans les molécules de CMH II induisant l'activation des LTCD4 (215). La capture par les FcγRs

activateurs semble également favoriser la présentation de ces peptides exogènes via les molécules CMH I par cross-présentation permettant l'initiation de réponses TCD8 cytotoxiques (216).

- Le troisième type de réponse déclenchée par l'activation des FcγRs activateurs est l'ADCC. Les cellules NK et les monocytes/macrophages en sont les principaux acteurs.
- Le quatrième mécanisme est la sécrétion de facteurs solubles comme les cytokines ou substances vaso-actives. Suite à l'activation par les FcγRs, ce mécanisme va jouer des rôles variés comme la modulation de la réponse immunitaire par l'IL-10 ou l'IFNγ.

La réponse commence par la phosphorylation des tyrosines des motifs ITAM ainsi que le recrutement de protéines kinases de la famille Src (Lck, lyn, Hck) et Syk (Syk, ZAP70). Ces kinases activées vont catalyser la phosphorylation et l'activation d'un certain nombre de substrats comme la PLCγ, la PI3K ou encore les protéines de la famille des MAP-kinases comme Erk (Figure 19a) (Sánchez-Mejorada & Rosales 1998; Jovanovic *et al.* 2009; Xu *et al.* 2014). Ces différents substrats dépendent du type de cellule, de la fonction cellulaire concernée et également du type de récepteur engagé (217). Par exemple, le FcγRIIIa active Lck dans les cellules NK alors que le FcγRIIIa ou le FcγRIIIa active Lyn et Hck dans les monocytes et les mastocytes (211). La transduction du signal, s'opérant par le motif ITAM des récepteurs FcγRIIIa serait à l'origine d'une activité cellulaire différente de celle observée via le motif ITAM des dimères de chaîne γ des récepteurs FcγRIIIa.



**Figure 18.** Mécanismes d'action activés par l'intermédiaire des FcγRs (207).

*En fonction du type cellulaire, quatre grands types de fonctions peuvent être enclenchés : la cytotoxicité, la phagocytose, la présentation antigénique et la sécrétion de facteurs solubles.*

#### II.1.4.2 Fonctions inhibitrices

La présence du motif ITIM dans la partie cytoplasmique du FcγRIIb lui permet d'inhiber les voies de signalisation activatrices des autres récepteurs à motif ITAM, que ce soit un autre récepteur FcγR ou un récepteur comme le BCR (218). Ces fonctions inhibitrices permettent le maintien de l'homéostasie.

#### ◆ Régulation du LB ITIM dépendante

Le FcγRIIb faisait partie des corécepteurs inhibiteurs du BCR à la surface des LB (219 ; 220) C'est l'isoforme FcγRIIb1 présente dans les LB et joue un rôle dans le maintien de la

tolérance en périphérie, l'isoforme b2 étant présente dans les cellules myéloïdes (221). Le co-engagement du FcγRIIb avec le BCR par des CI active une voie de signalisation négative qui s'oppose à la signalisation positive BCR dépendante avec blocage du flux calcique (222) (Figure 19).

L'étude des voies de signalisation de FcγRIIb a été débutée chez la souris mais les mêmes voies de régulation existent chez l'homme ou sur des lignées humaines (223 ; 224).

Le co-engagement du BCR et FcγRIIb amorce une cascade de signalisation négative par phosphorylation du résidu tyrosine du motif ITIM par la kinase Lyn.

Cette modification induit le recrutement de tyrosine phosphatases comme SHP-1 et de façon préférentielle SHIP1 qui va hydrolyser le PIP3 en PIP2, induire la dissociation des protéines PLCγ et Btk, réguler négativement le flux calcique et bloquer ainsi la signalisation positive du BCR (225; 227; 211; 226).

En plus de cette régulation négative du flux calcique, le FcγRIIb peut aussi inhiber la prolifération des LB par l'inhibition de la voie de signalisation de Ras, soit par phosphorylation et recrutement de la protéine Dok sur SHIP-1-P, soit en recrutant la molécules Grb sur SHIP-p (228 ; 229).

La molécule SHIP1 a un rôle central dans cette voie de signalisation comme le démontrent les modèles murins déficients en SHIP et présentant une augmentation anormale du pool des LB avec une dérégulation de la production d'Ac (227).

Contrairement à l'isoforme b2 capable d'endocyter l'Ag sur les cellules myéloïdes, l'isoforme b1 régule de façon négative la présentation de l'Ag en inhibant l'endocytose par le BCR (230).

Le récepteur FcγRIIb a également un rôle dans le maintien de la tolérance en périphérie en inhibant l'activation des B auto-réactifs dans le centre germinatif. Seuls les LB ayant un BCR de forte affinité pour les Ag des CI auront un signal d'activation suffisamment fort pour contrer le signal inhibiteur du FcγRIIb. Il existe également une augmentation de la densité des FcγRIIb à la surface des cellules du centre germinatif (231).

#### ◆ **Régulation du LB ITIM indépendante**

Le pontage de deux récepteurs inhibiteurs FcγRIIb entraîne la mort par apoptose de la cellule et ce, sans la phosphorylation du motif ITIM ni le recrutement de la phosphatase SHIP (figure 19C) (232).

L'apoptose induite par FcγRIIb active la voie de signalisation de Jun N terminal Kinase (JNK) et le recrutement de Btk qui passe d'une localisation membranaire à une localisation nucléaire. Au cours de cette apoptose, une activation des caspases ainsi que la dépolarisation de la membrane mitochondriale avec libération du cytochrome c ont été démontrées (233).

Les plasmocytes à longue durée de vie migrent dans la moelle osseuse et sont responsables d'une grande partie de la production d'IgG sériques.

#### ◆ **FcγRIIb et les autres cellules effectrices du système immunitaire**

##### ❖ Sur les cellules dendritiques :

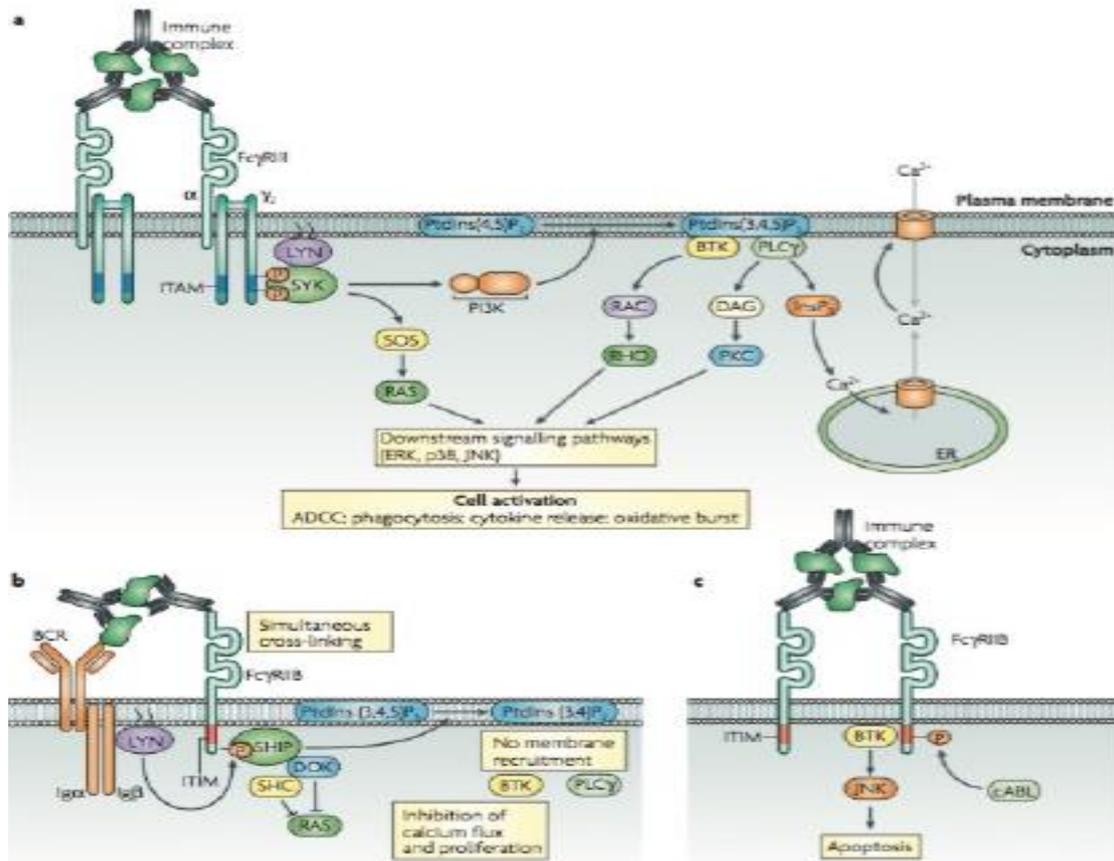
Le FcγRIIb est présent sur les CD myéloïdes et plasmacytoïdes. Les souris déficientes en FcγRIIb présentent une activation des réponses lymphocytaires T et une activation des cellules dendritiques. La maturation des CD myéloïdes est accompagnée d'une diminution d'expression du FcγRIIb et d'une baisse de leur seuil d'activation par les CI (234).

A la surface des cellules dendritiques, comme les récepteurs FcγRs activateurs, le FcγRIIb internalise les CI, mais au lieu de conduire à la dégradation des Ag comme les FcγRs activateurs, il va favoriser leur rétention, préserver ces Ag et induire leur présentation aux LB (235; 208).

Au niveau des centres germinatifs, à la surface des cellules dendritiques folliculaires, le FcγRIIb est un des récepteurs capables de retenir les complexes immuns et, par conséquent, capables de présenter les Ag aux LB du centre germinatif. En effet, le FcγRIIb des CD folliculaires permet ainsi une activation rapide des BCR, la prolifération des LB et la formation du CG (236).

##### ❖ Sur les macrophages :

L'activation des macrophages par les CI est déterminée par la balance entre les récepteurs FcγRs activateurs et FcγRIIb inhibiteurs. La taille de l'Ag, sa concentration et la valence des IgG du CI sont également des facteurs influents. Les macrophages de souris déficientes en FcγRIIb ont un seuil d'activation bas, une augmentation de leur capacité à éliminer les pathogènes mais également une sensibilité augmentée aux pathologies à CI circulants (237 ; 238).



**Figure 19:** Voies de signalisation induites par les récepteurs FcγR activateurs et inhibiteurs (239).

*a) Voie de signalisation induite par le coengagement de deux récepteurs activateurs FcγRIIIa. b) Voie de signalisation induite par le coengagement du récepteur inhibiteur FcγRIIb et le récepteur à l'Ag BCR à la surface du LB. c) Voie de signalisation induite par le coengagement de deux récepteurs inhibiteurs ITIM indépendante.*

## **II.2 L'impacte du polymorphisme des RFcy sur la PR**

### **II.2.1 Le gène FCGR2A**

Une stratification par ethnie a montré que le R131 serait un facteur de susceptibilité a la PR chez les Européens mais pas chez les asiatiques (240 ; 241 ; 242 ; 243).

Des études GWAS ont retrouvé en plus du R131 d'autres polymorphismes situés dans les régions des introns et associés à des maladies auto-immunes : colite ulcéreuse (244), syndrome de Sjögren (245).

### **II.2.1 Le gène FCGR3A**

Le FCGR3A V-158F est décrit comme étant un facteur de susceptibilité a la PR, la stratification selon l'origine ethnique a montré une association entre le génotype FCGR3A VV et la PR comparé au génotype FF chez les Européens (OR = 1,350, IC 95% = 1,107-1,646, p = 0,003), mais pas chez les Asiatiques de l'Est et les Asiatiques du Sud (242).

### **II.2.2 Le gène FCGR3B**

L'haplotype FCGR3B NA2 était associé à la susceptibilité à la PR chez européens (246 ; 247).

### **II.2.3 Le gène FCGR2B**

Ce haplotype mineur -386C n'a été associé au PR que dans la population caucasienne (248; 195).

# **PARTIE PRATIQUE**

### III. Objectifs

Cette étude a pour objectifs :

- ✓ Etudier l'association des génotypes FCGR2A et FCGR3A avec la PR dans notre population.
- ✓ Evaluer la relation entre le polymorphisme des génotypes FCGR2A et FCGR3A avec la production d'auto-Ac spécifiques de la PR.
- ✓ Evaluer la relation entre le polymorphisme des génotypes FCGR2A et FCGR3A avec les marqueurs de l'inflammation.
- ✓ Evaluer la relation entre le polymorphisme des génotypes FCGR2A et FCGR3A avec la biothérapie chez les patients Algériens atteints de PR.

## **IV. Patients et Méthodes**

### **IV.1 Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude cas témoins rétrospective et prospective, portant sur 75 patients et 30 témoins, réalisée au niveau de l'unité d'immunologie de l'unité hospitalo-universitaire de Hassiba Benbouali. Durant une période de 5 ans allant de decembre2013 à Mai 2018.

#### **IV.1.1 Patients**

Il s'agit de 75 patients atteints de PR avérée, diagnostiqués selon les critères d'ACR/EULAR 2010, recrutés à partir des services de rhumatologie de l'EPH « Ibrahim TERICHINE » et du service de rééducation fonctionnelle du CHU de Blida. Parmi ces 75 patients, il existe 20 sous traitement de biothérapie.

Les données cliniques et biologiques des patients ont été recueillies à partir d'un dossier médical. Les informations concernant l'âge, la durée de la maladie, la concentration en Hb, VS, niveau d'activité de la maladie a été noté en fonction du score d'activité de la maladie de 28 articulations (DAS28), les critères de réponse calculés par le nombre des articulations gonflées (NAG) et des articulations douloureuses (NAD) d'après EULAR, ont été enregistrés sur une base de données Excel.

#### **IV.1.2 Témoins**

Il s'agit de 30 sujets sains, indemnes de toutes pathologies rhumatismales inflammatoires ou auto-immunes connues et sans antécédents (personnels et /ou familiaux) de PR. Le recrutement a été effectué au niveau de l'unité d'immunologie du CHU Blida.

### **IV.2 Méthodes**

#### **IV.2.1 Partie sérologique**

##### **IV.2.1.1 Dosage de la CRP**

La CRP a été lancée pour l'ensemble de nos patients, elle a été faite à notre niveau par turbidimétrie type SPA plus Binding Site.

#### ◆ Principe

L'échantillon est mis à réagir avec un latex revêtu d'anti-CRP dans un tampon de réactif. La formation du complexe Ag-Ac lors de la réaction entraîne une augmentation de la turbidité, dont la mesure est déterminée par la quantité de lumière absorbée à 570 nm.

En construisant une courbe standard à partir de l'absorbance des standards, la concentration en CRP de l'échantillon peut être déterminée.

#### ◆ Interprétation

Un résultat positif se traduit par une valeur des CRP  $\geq 10$  mg/l.

#### **IV.2.1.2 Dosage des facteurs rhumatoïdes**

Le taux sérique du FR a été lancé pour l'ensemble de nos patients par Néphélométrie Laser. Technique permettant le dosage du FR d'isotype IgM. Ce dernier a été réalisé en utilisant le Laser Néphélomètre type BN prospec-marque Dade behring.

#### ◆ Principe

Des particules de polystyrène recouvertes d'anti-immunoglobuline humaine de mouton, qui forment des complexes immuns lorsqu'elles sont en contact avec le FR IgM.

L'intensité de la lumière dispersée par le système est proportionnelle à la concentration du FR. L'exploitation se fait par rapport à un standard de concentration connue.

#### ◆ Interprétation des résultats :

Un résultat positif se traduit par une valeur des FR  $\geq 10$  UI/ml.

[UI : Unités Internationales]

#### **IV.2.1.3 Dosage des auto-anticorps anti-CCP (ACPA)**

Elle a été faite par technique ELISA.

#### ◆ Principe

Le test ELISA permet la réalisation d'un dosage semi-quantitatif ou quantitatif in vitro pour la détermination d'auto anticorps humains de classe IgG dirigé contre les peptides cycliques

citrullinées (CCP) de deuxième génération. Le coffret contient des barrettes de microtitration de 8 puits de réactif sécables, coatés avec des peptides cycliques citrullinés synthétiques. Lors de la première étape de la réaction, les échantillons patients dilués (sérum ou plasma sur EDTA, héparine ou citrate) sont incubés dans les puits. Dans le cas d'échantillons positifs, les anticorps spécifiques de classe IgG (mais aussi IgA et IgM) se fixeront sur les antigènes correspondants. Pour détecter les anticorps fixés, une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti-IgG humaine couplé à une enzyme (conjugué enzymatique). Ce conjugué est capable de générer une réaction colorée.

#### ◆ **Protocole**

- Déposer 100 µl du sérum de chaque patient, dilué au 1 :101 dans du tampon, dans le micropuit correspondant.
- Déposer 100 µl des calibrateurs ainsi que les contrôles négatif et positif dans les micropuits correspondants.
- Incuber 60 mn à 18-25°C.
- Laver 3 fois avec 300 µl du tampon de lavage (dilué au 1 :50).
- Déposer 100 µl du conjugué enzymatique dans chaque micropuits.
- Incuber 30 mn à 18-25°C.
- Laver 3 fois avec 300 µl du tampon de lavage (dilué au 1 :50).
- Déposer 100 µl de solution chromogène/substrat dans chaque micropuits.
- Incuber 30 mn à 18-25°C, à l'abri de la lumière.
- Déposer 100 µl de la solution d'arrêt dans chaque micropuits.

Lire l'absorbance à une longueur d'onde de 450 nm, dans les 30 mn qui suivent l'arrêt de la réaction.

#### ◆ **Interprétation**

Un résultat positif se traduit par une valeur d'ACPA  $\geq 5$  UR/ml.

[UR : Unité Relative]

## IV.2.2 Partie immunogénétique

Notre travail a été réalisé au niveau de l'unité d'immunologie de CHU Mustapha.

### IV.2.2.1 Extraction d'ADN

#### ◆ Principe

Il s'agit d'une chromatographie par adsorption effectuée par l'automate « BIO ROBOT EZ1 » en utilisant le kit « EZ1® DSP DNA Blood » (annexe4).

La fixation de l'ADN sur la silice fait intervenir des interactions dipôle-dipôle (interaction hydrogène).

1-L'adsorption sélective d'acides nucléiques sur la membrane de gel de silice n'est obtenue que si l'on travaille dans les conditions suivantes :

- En présence de concentrations élevées d'agents chaotropiques ou à force ionique élevée ([Na Cl] élevée).
- En présence d'alcool.

2-L'agent chaotropique intervient comme compétiteur dans les relations que l'ADN établit avec l'eau.

3-L'agent chaotropique se lie à l'eau et l'ADN devient moins hydraté. L'ADN établit alors des liaisons avec la silice et se fixe au support de la colonne.

4-La colonne est ensuite lavée par de l'éthanol, solvant moins polaire que l'eau qui ne risque pas de décrocher l'ADN.

L'ADN est ensuite élué par un tampon à basse force ionique. On peut utiliser un tampon avec une faible concentration en sels ou de l'eau pure, l'ADN va à nouveau établir des liaisons avec l'eau, s'hydrater et repasser en solution.

La silice peut être sous forme de gel sur colonne ou sous forme de billes :

- Dans le cas d'une colonne, la séparation est effectuée par centrifugation. Ce procédé est basé sur l'emploi de petites colonnes adaptées à des tubes de 1,5 à 2 ml.
- S'il s'agit de billes, ce sont des billes paramagnétiques recouvertes de silice qui sont utilisées et la séparation sera effectuée à l'aide d'un dispositif aimanté.

#### ◆ Avantage et inconvénient:

Avantage :

- Pas utilisation de substances toxiques.
- Pas besoin de précipitation alcoolique car l'ADN obtenu est de bonne qualité.
- Méthode rapide.

Inconvénient :

- On ne peut pas obtenir par cette technique des fragments de taille supérieure à 50 kb.

#### **IV.2.2.2 Génotypage de SNP des FCGR1IA 519 G>A, FCGR1IIIA 559 T>G par RT-PCR, technologie TaqMan**

Le génotypage de SNP des FCGR1IA 519 G>A, FCGR1IIIA 559 T>G a été effectué après extraction d'ADN par une technique de PCR en temps réel utilisant la technologie TaqMan «Applied BioSystems».( Annexe 5)

##### **◆ Principe**

La PCR en temps réel permet de suivre en continu (« en temps réel ») le processus d'amplification PCR en détectant et quantifiant la fluorescence émise par les produits de PCR néo formés au cours de la réaction d'amplification. Le signal fluorescent est directement proportionnel à la quantité de produits de PCR générés.

Le profil d'une réaction PCR classique peut se décomposer en 3 étapes (Figure20):

- La phase de bruit de fond s'achève lorsque le nombre de produits PCR néo formés dépasse la valeur seuil de la technique de détection utilisée.
- La phase exponentielle au cours de laquelle la quantité de produits amplifiés est en corrélation directe avec la quantité initiale de matrice (doublement du nombre de produits PCR à chaque cycle). Il est possible de suivre la formation des produits de PCR, en mesurant l'intensité de fluorescence émise à chaque cycle.
- La phase de plateau débute lorsque les constituants de la PCR (en particulier la Taq polymérase) deviennent limitants.

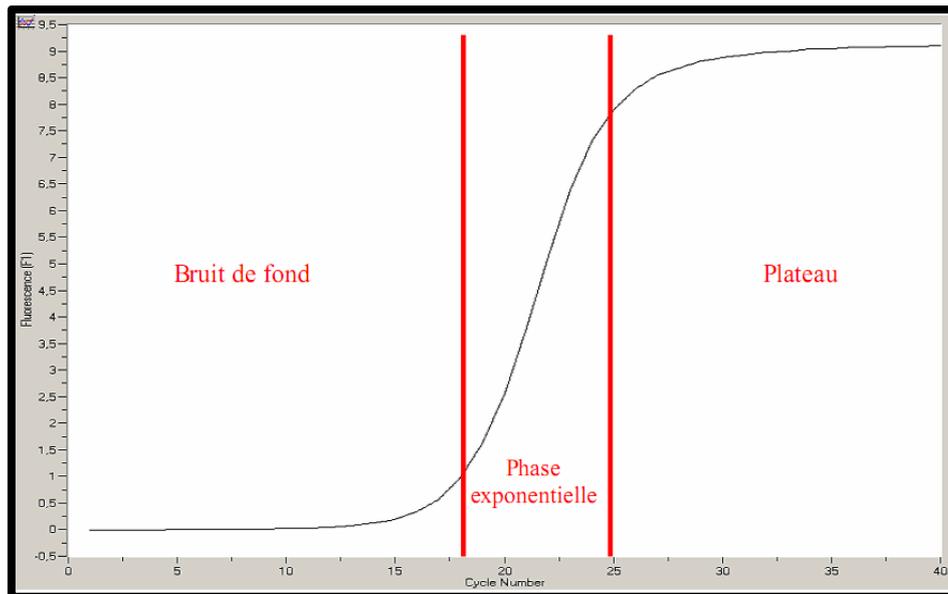


Figure 20. Profil d'une réaction PCR.

Dans ce cas de figure, la PCR requiert deux amorces oligo-nucléotidiques pour amplifier la séquence d'intérêt et deux sondes TaqMan : l'une s'hybridant à l'allèle sauvage, l'autre à l'allèle variant. Nous avons utilisé ici deux sondes discriminantes marquées par un fluorophore spécifique de chaque type d'allèle (VIC ou FAM).

Un reporter (R) et un quencher non fluorescent (NFQ) sont liés respectivement aux extrémités 5' et 3' d'une sonde TaqMan®. Lorsque la sonde est intacte, la proximité du quencher réduit fortement la fluorescence émise par le reporter du fait d'un transfert d'énergie dans l'espace (Figure21).

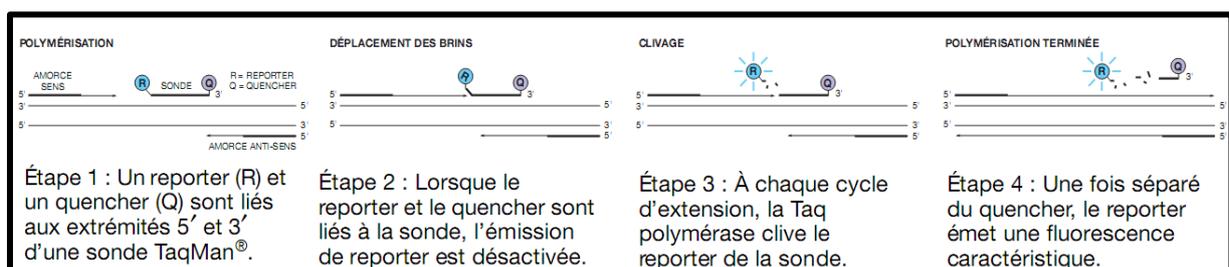
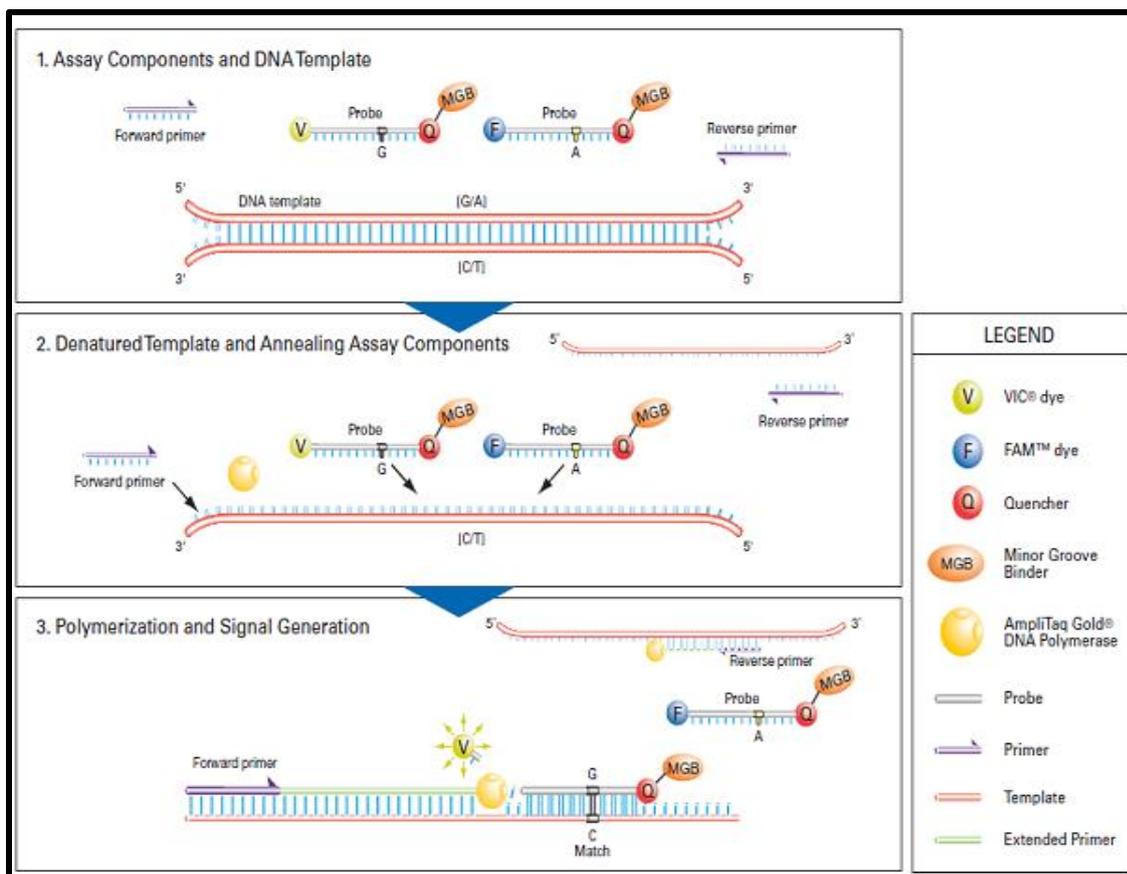


Figure 21. Fonctionnement des réactifs TaqMan.

Un ligand du petit sillon (MGB) lié à l'extrémité 3', qui augmente la température de fusion ( $T_m$ ) de la sonde sans accroître sa longueur (249 ; 250), ce qui permet de créer des sondes plus courtes. Par conséquent, les sondes TaqMan MGB présentent de plus grandes différences de valeurs de  $T_m$  entre les sondes spécifiques et non spécifiques, ce qui permet d'obtenir un génotypage précis.

Au début de l'élongation si la séquence cible est présente, la sonde s'hybride spécifiquement à la matrice entre les amorces nécessaires à l'amplification, puis elle est clivée par l'activité 5' nucléase de la Taq polymérase pendant l'extension, ce qui entraîne une émission de fluorescence (Figure 22).

La discrimination allélique sera ensuite réalisée à l'aide d'un programme qui mesure la fluorescence à chaque cycle de la PCR et qui permet la discrimination entre les deux allèles présents dans les échantillons testés.



**Figure 22.** Différentes étapes du génotypage par la technologie TaqMan.

◆ **Protocole opératoire**

Les conditions de PCR sont les mêmes quel que soit le polymorphisme étudié. Seules les sondes sont spécifiques de chaque polymorphisme (Tableau 8).

**Tableau 8.** Référence des AD Mix TaqMan utilisés dans cette étude

<b>Polymorphisme étudié</b>	<b>Rs*</b>	<b>Homozygote sauvage</b>	<b>Hétérozygote</b>	<b>Homozygote muté</b>
<b>FCGR2A 519 G&gt;A</b> <b>FcyRIIa-R 131 H</b>	rs 1801274	HH	HR	RR
<b>FCGR3A 559 T&gt;G</b> <b>FcyRIIIa-F158V</b>	rs 396991	VV	VF	FF
		Forte affinité	Affinité intermédiaire	Faible affinité

\*rs : Reference SNP ID number

◆ **Préparation des échantillons et du mix de PCR :**

- La concentration finale de l'ADN utilisé doit être ajustée à 20 ng/ml.
- Préparation du mix de PCR :
  - Mettre le TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems) et l'AD Mix, TaqMan SNP Genotyping Assays (TaqMan MGB probes, FAM™ and VIC dyelabeled), spécifiques de chaque essai 30 min avant la manipulation à température ambiante (18 – 30°C).
  - Préparer le mélange réactionnel pour le nombre d'échantillon plus deux (n+2) selon le tableau suivant :

**Tableau 9.** Mélange réactionnel pour la PCR.

<b>Composant</b>	<b>Quantité/ puits (échantillon)</b>
AD Mix	0,5 µL
Master Mix	10 µL
Eau distillée stérile	8,5 µL

Vortexer le mix de PCR.

- Déposer 1 µL d'ADN de chaque échantillon dans une plaque de 96 puits, et 1 µL d'eau distillée dans les 2 derniers puits afin de les utiliser comme témoin négatif.
- Distribuer le mix de l'amplification dans les tubes à PCR contenant l'ADN génomique, soit 19 µL par tube (volume réactionnel final de 20 µL).
- Fermer la plaque par une feuille thermocollante avant d'être placée dans le thermocycleur.

#### ◆ Programme de PCR :

Le programme de PCR est le même pour tous les polymorphismes, soit :

- Dénaturation de la double hélice d'ADN: 95°C, 10 min.
- Hybridation entre les amorces et l'ADN simple brin et synthèse de l'ADN complémentaire par Taq-polymérase « élongation »: (cycle se reproduit 40 fois) 95°C, 15 secs et 60°C, 1 min 60°C.

La PCR est effectuée dans le thermocycleur 7500 real time PCR system (AppliedBiosystems).

Lecture des résultats :

La lecture de la fluorescence est faite dans le détecteur couplé au thermocycleur et intégrée grâce au logiciel 7500 software v2.0.1 de l'ordinateur lié au détecteur (AppliedBiosystems).

Une réaction de génotypage est réalisée en point final pour déterminer le génotype d'échantillons inconnus :

- Homozygotes (échantillons avec l'allèle 1 uniquement).
- Homozygotes (échantillons avec l'allèle 2 uniquement).
- Hétérozygotes (échantillons avec l'allèle 1 et l'allèle 2).

Dans une réaction de génotypage, la PCR inclut une sonde spécifique marquée par un fluorophore particulier pour chaque allèle. Les sondes contiennent des reporters différents à l'extrémité 5' de chaque sonde pour discriminer chaque allèle :

- Le fluorophore VIC® est lié à l'extrémité 5' de la sonde pour l'allèle 1.
- Le fluorophore FAM™ est lié à l'extrémité 5' de la sonde pour l'allèle 2.

Chaque échantillon est représenté par un point. On définit quel type de fluorescence est associé à chaque point. 3 types de points : bleu (FAM) rouge (VIC) majoritaire donc à des échantillons homozygotes pour l'autre allèle, tandis que le nuage vert correspond à une émission des deux fluorescences donc à des échantillons hétérozygotes pour le polymorphisme considéré (Annexe 6). Les points noirs correspondent à une PCR qui n'a pas marché ou à un positionnement ambigu (Annexe 7). Pour chaque mixe, le fournisseur précise à quel allèle, sauvage ou muté, est associé chacune des sondes VIC et FAM.

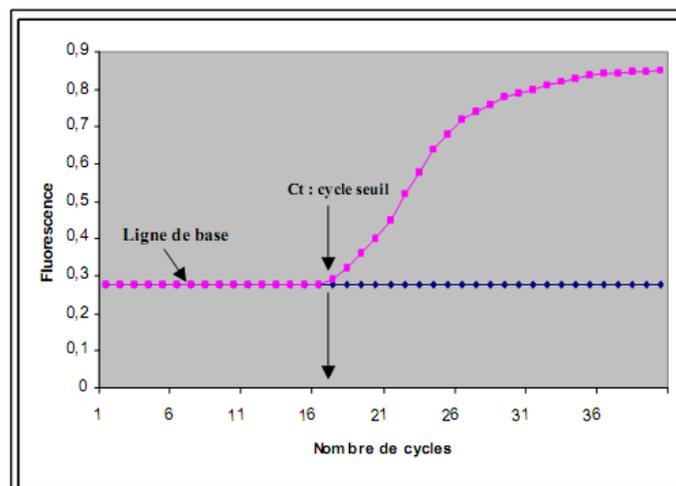
Le Tableau résume les résultats possibles de l'exemple de réaction de génotypage indiqué ci-dessus.

**Tableau 10.** Résultats de la réaction de génotypage.

Une augmentation importante	Indique
De la fluorescence du fluorophore VIC® uniquement	Une homozygotie pour l'allèle 1
De la fluorescence du fluorophore FAM™ uniquement	Une homozygotie pour l'allèle 2
Des deux signaux fluorescents	Une hétérozygotie

◆ **Cycle seuil :**

Le concept du « cycle seuil » est à la base d'une quantification précise et reproductible pour les techniques fluorescentes en PCR. Les valeurs de fluorescence sont enregistrées au cours de chaque cycle et représentent la quantité d'amplicons produits en un point précis dans la réaction. Plus il y a de matrices (Template) à amplifier au départ de la réaction PCR, moins élevé sera le nombre de cycle requis pour atteindre un point où le signal d'émission de fluorescence sera statistiquement et significativement plus élevé que le bruit de fond (Gibson, et al 1996). Ce point est défini comme étant le cycle seuil (Ct) et apparaîtra toujours au cours de la phase exponentielle d'amplification. Par conséquent, la quantification n'est pas affectée par l'épuisement d'un des réactifs comme lors de la phase plateau ce qui explique pourquoi le système en temps réel est si reproductible. La valeur du Ct peut être traduite en un résultat quantitatif en le comparant avec les valeurs du Ct générées avec des matrices de quantification connues (251) (Figure23).



**Figure 23.** Cycle seuil du PCR en temps réel.

### **IV.2.2.3 Analyses statistiques**

#### **◆ Statistiques descriptives**

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard, accompagnée des extrêmes. La description des variables qualitatives est résumée en nombre de patients et/ou pourcentage.

#### **◆ Statistiques analytiques**

Le logiciel statistique Graph Pad a été utilisé pour l'analyse de données. Le test d'équilibre de Hardy-Weinberg était effectué par le test du Chi-carré. L'OR et l'intervalle de confiance à 95% ont été déterminés selon le test exact de FISHER. Le P a été corrigé selon la correction de Yates (pour les faibles échantillons).

La différence est considérée significative à partir de  $p < 0,05$ .

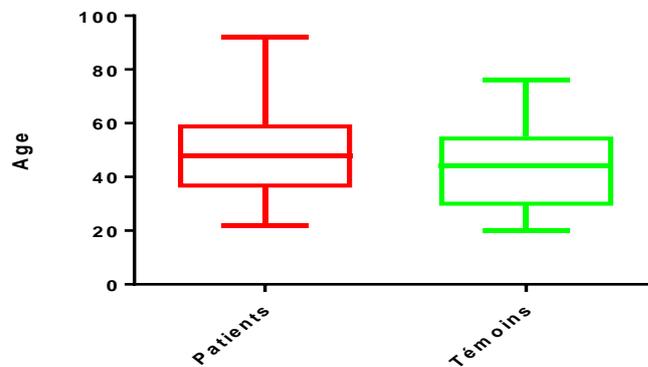
## V. Résultats

### V.1 Résultats de l'étude démographique

Un total de 75 patients atteints de PR et 30 contrôles sains ont été inclus dans cette étude.

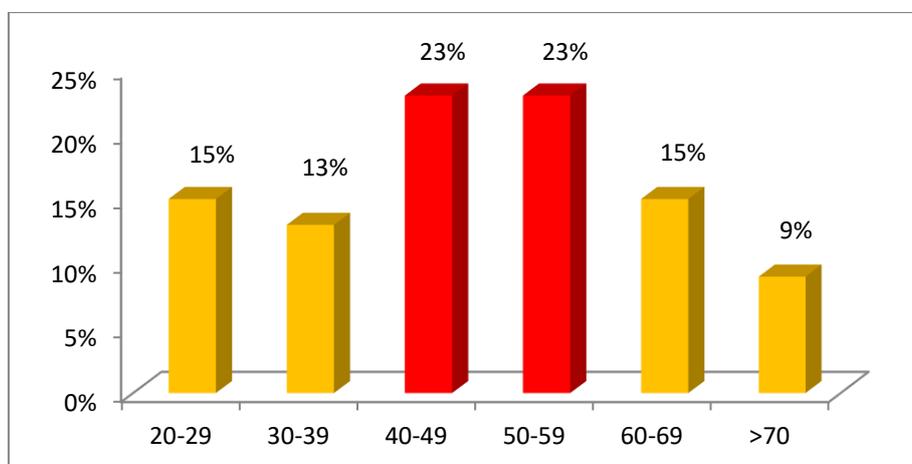
L'étude cohorte comprend :

- 24 femmes et 6 hommes sains avec une moyenne de  $43,07 \pm 14,80$  avec des extrêmes allant de 20 à 76 ans.
- 59 femmes et 16 hommes atteints de PR avec une durée moyenne de la maladie de  $8,265 \pm 6,893$  [0- 30] ans, l'âge moyen est de  $48,49 \pm 15,85$  avec des extrêmes allant de 22 à 92 ans.



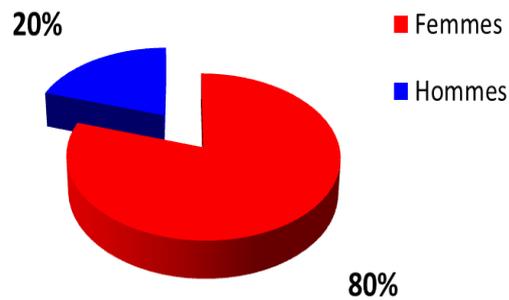
**Figure 24.** Répartition des patients et des témoins selon l'âge.

La tranche d'âge la plus représentée est celle de [40-59] ans.



**Figure 25.** Répartition des patients PR selon l'âge.

Le sexe ratio est de 4F/1H pour les patients et les témoins.



**Figure26.** Répartition des patients et témoins selon le sexe.

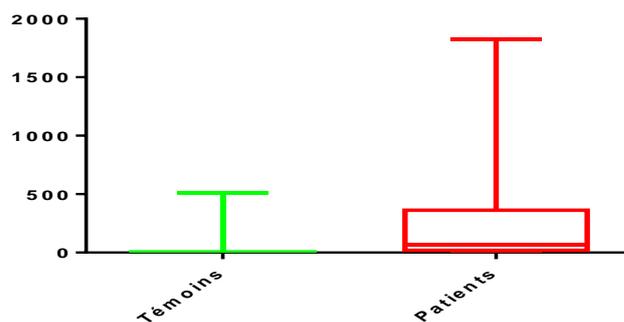
## V.2 Résultats de l'étude sérologique

### V.2.1 Analyse des résultats des éléments diagnostic

#### ✓ Les facteurs rhumatoïdes

L'analyse de FR a retrouvé :

- Un taux positif chez 44(59%) patients contre 31(41%) patients FR négatif avec un taux moyen de FR de  $223,9 \pm 334,8$  [9,88 – 1820] UI/ml.
- Un taux positif chez 2(7%) témoins contre 28(93%) témoins FR négatif avec un taux moyen de FR de  $19,97 \pm 92,95$  [0-512] UI/ml.



**Figure.27** Comparaison des moyennes de FR en fonction des patients et témoins.

✓ **Les anticorps anti peptides et/ou protéines citrullinés**

L'analyse d'ACPA chez les patients a retrouvé un taux sérique positif chez 46(61%) patients contre 29(39%) patients avec ACPA négatif.

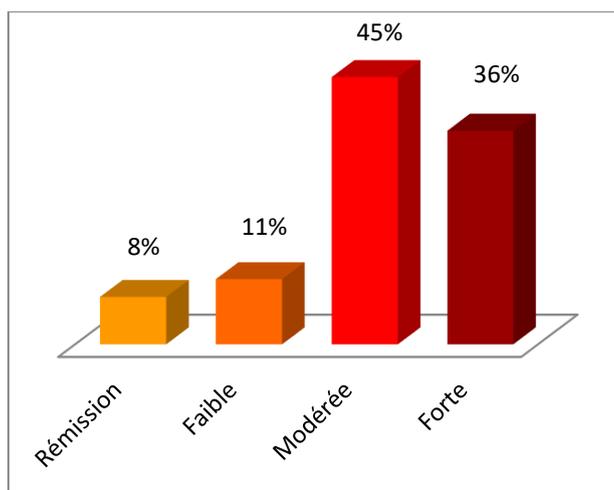
Le taux moyen d'ACPA est de  $167,3 \pm 267,4$  [2 – 1114] UR/ml.

✓ **DAS 28**

Les patients sont répartis en différents groupes en fonction du DAS28.

**Tableau 11.** Répartition des patients en fonction du DAS28.

Activité	Rémission	Faible	Modérée	Forte
Patients	6	8	34	27
Pourcentage	8%	11%	45%	36%



**Figure 28.** Répartition des patients PR en fonction du DAS28.

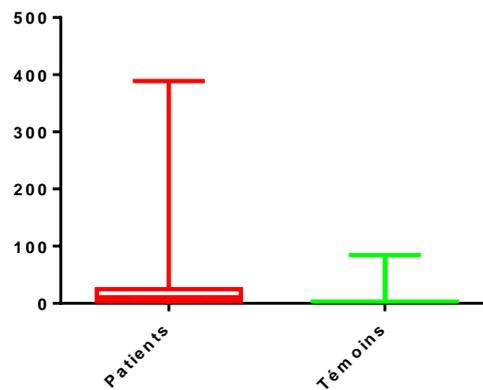
Il y a plus de sujets qui représentent une PR modérée à forte activité avec une moyenne de  $4,41 \pm 1,48$  [1,13-7,75].

### V.2.1 Résultats de l'analyse du bilan inflammatoire

✓ **La CRP**

L'analyse de la CRP a retrouvé :

- Une CRP élevée chez 50(67%) patients contre 25(33%) patients CRP normale avec une moyenne de  $29,32 \pm 57,38$  [0,1-389] mg/l.
- Une CRP élevée chez 3(10%) témoins contre 27(90%) témoins CRP normale avec une moyenne de  $5,1 \pm 15,67$  [0,1-84,4] mg/l.



**Figure 29.** Comparaison des moyennes de CRP en fonction des patients et témoins.

#### ✓ La VS

La VS a été lancée pour l'ensemble de nos patients, elle a été faite au niveau de l'unité d'hémobiologie du laboratoire centrale du CHU Blida par technique capillaire type Westergreen.

On a considéré comme pathologique les  $VS \geq 14$  mm/h chez la femme et des  $VS \geq 10$  mm/h chez l'homme.

L'analyse de la VS chez les patients a retrouvé une VS accélérée chez 49(65%) patients contre 26(35%) patients avec une VS normale.

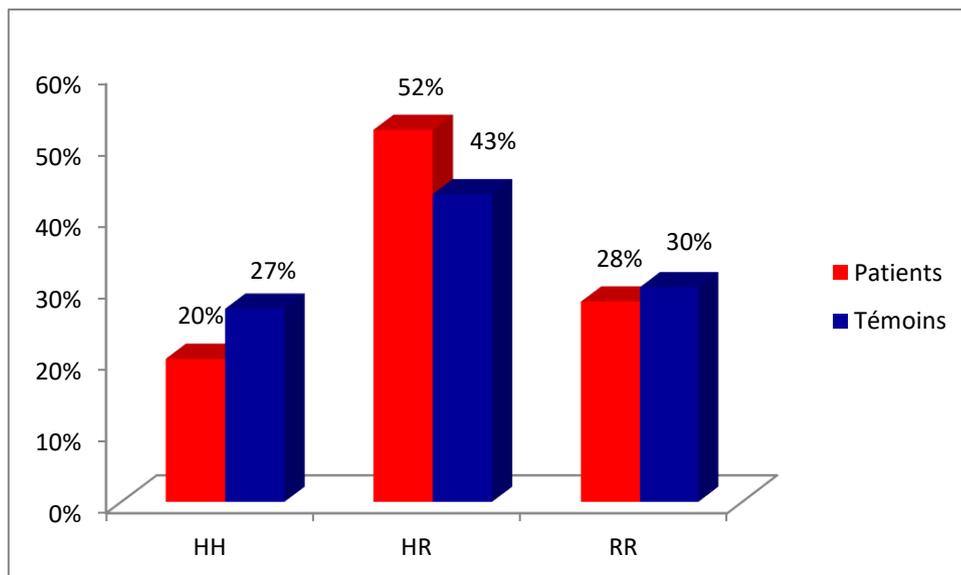
La moyenne de la VS est de  $29,39 \pm 26,78$  [2 – 130] mm/h.

### V.3 Résultats de l'étude génétique

Les résultats du génotypage du FCGR ont permis de distinguer 3 groupes de patients en fonction du polymorphisme étudié : Le FCGR1IA- H131R et le FCGR1IIIA- F158V.

#### V.3.1 Le gène FCGR2A

La répartition des témoins et patients selon leur génotype est représentée dans la figure



**Figure 30.** Répartition des allèles FCGR2A du gène chez les patients et les témoins.

HH : homozygote sauvage présente l'AA Histidine.

RR : homozygote muté présente l'AA argénine

HR : hétérozygote présente les deux AA histidine et argénine.

### V.3.1.1 Distribution du polymorphisme FcγRIIA-R131H chez les patients et les témoins

Aucune différence significative n'est retrouvée entre le groupe témoins et le groupe patients atteints de PR pour le polymorphisme concernant le FcγRIIA-R131H.

**Tableau 12.** Distribution de polymorphisme de FcγRIIA-R131H chez les patients et les témoins.

	Patients	Témoins	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N=75	N=30			
HH	15(20%)	8(27%)	0,628	-	-
HR	39(52%)	13(43%)	0,558	-	-
RR	21(28%)	9(30%)	1	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N=150	N=60			
H	69(46%)	29(48%)	0,878	-	-
R	81(54%)	31(52%)	0,878	-	-

### V.3.1.2 La relation entre le polymorphisme FcγRIIA-R131H avec les facteurs rhumatoïdes

Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcγRIIA-131 entre Patients FR positif et FR négatif.

**Tableau 13.** Distribution de polymorphisme FcγRIIA-R131H chez les patients avec la production du FR.

	FR positif	FR négatif	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N=44	N=31			
HH	7(16%)	9(29%)	0,2802	-	-
HR	26(59%)	12(39%)	0,1326	-	-
RR	11(25%)	10(32%)	0,6685	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N=88	N=62			
H	40(45%)	30(48%)	0,8506	-	-
R	48(55%)	32(52%)	0,8506	-	-

### V.3.1.3 La relation entre le polymorphisme FcγRIIA-R131H avec la production des anticorps anti peptides et/ou protéines citrullinés

Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcγRIIA-R131H entre Patients atteints de PR ACPA positif et ACPA négatif.

**Tableau 14.** Distribution de polymorphisme des FcγRIIA chez les patients atteints de PR avec la production d'ACPA.

	ACPA positif	ACPA négatif	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N= 46	N= 29			
HH	7(15%)	9(31%)	0,1806	-	-
HR	26(57%)	12(41%)	0,2982	-	-
RR	13(28%)	8(28%)	0,841	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N= 96	N= 58			
H	40(43%)	30(52%)	0,4135	-	-
R	52(57%)	28(48%)	0,4135	-	-

### V.3.1.4 La relation entre le polymorphisme FcγRIIA-R131H avec le score d'activité de la maladie de 28 articulations (DAS28)

Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcγRIIA-R131H entre Patients PR active et non active.

**Tableau15.** Distribution de polymorphisme des FcγRIIA-R131H chez les patients PR active et non active.

	Non active	Active	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N=15	N=60			
HH	4(27%)	12(20%)	0,833	-	-
HR	7(47%)	31(52%)	0,954	-	-
RR	4(26%)	17(28%)	0,847	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N=30	N=120			
H	15(50%)	55(46%)	0,836	-	-
R	15(50%)	65(54%)	0,836	-	-

### V.3.1.5 La relation entre le polymorphisme FcγRIIA-R131H et l'inflammation

Nous avons observé une différence significative pour la forme homozygote HH entre les patients CRP positifs et les patients CRP négatifs, respectivement (33% vs 8%,  $p=0,018$ ,  $OR=5,5$ ).

En ce qui concerne les formes alléliques, il existe une différence significative de l'allèle FCGR2A entre ces deux groupe ( $p=0,046$ ,  $OR=2,048$ ).

**Tableau16.** Distribution de polymorphisme de FcγRIIA-R131H chez les patients atteints de PR avec la CRP.

	CRP positif	CRP négatif	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N= 39	N= 36			
HH	13(33%)	3(8%)	0,018	5,5	1,42-21,36
HR	17(44%)	21(58%)	0,296	-	-
RR	9(23%)	12(33%)	0,465	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N= 78	N= 72			
H	43(55%)	27(38%)	0,046	2,048	1,06-3,936
R	35(45%)	45(62%)	0,046	2,048	1,06-3,936

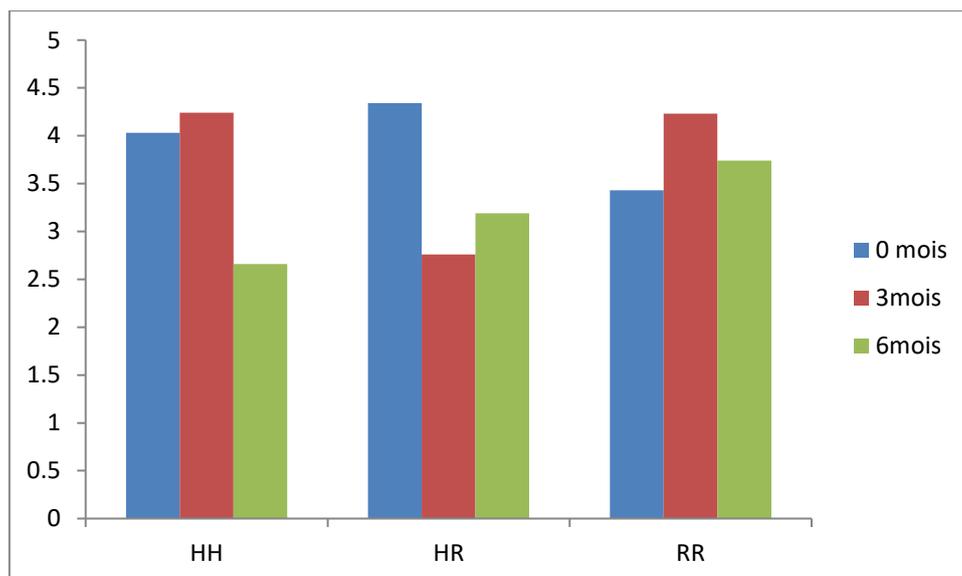
Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcγRIIIa-R131H entre Patients VS positif et VS négatif.

**Tableau17.** Distribution de polymorphisme de FcγRIIIa-R131H chez les patients atteints de PR avec la VS.

	VS positif	VS négatif	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N= 53	N= 22			
HH	13(25%)	3(14%)	0,46	-	-
HR	25(47%)	13(59%)	0,492	-	-
RR	15(28%)	6(27%)	0,848	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N= 106	N= 44			
H	51(48%)	19(43%)	0,71	-	-
R	55(52%)	25(57%)	0,71	-	-

### V.3.1.6 Relation entre le polymorphisme FcγRIIIa-R131H et la réponse à la biothérapie

Les résultats ci-dessous montrent que l'évolution de l'activité de la PR à 3 et 6 mois de traitement de biothérapie chez les patients atteints de PR, n'est pas associée au polymorphisme FcγRIIIa-R131H



**Figure 31.** L'association entre les génotypes FcγRIIIa H/H HR et RR avec la moyenne du DAS 28 des patients sous traitement de biothérapie, à 0, 3 et 6 mois

**Tableau 15.** Distribution du polymorphisme de FcγRIIa-R131H chez les patients atteints de PR avec la réponse au traitement de biothérapie après 3mois de traitement de biothérapie.

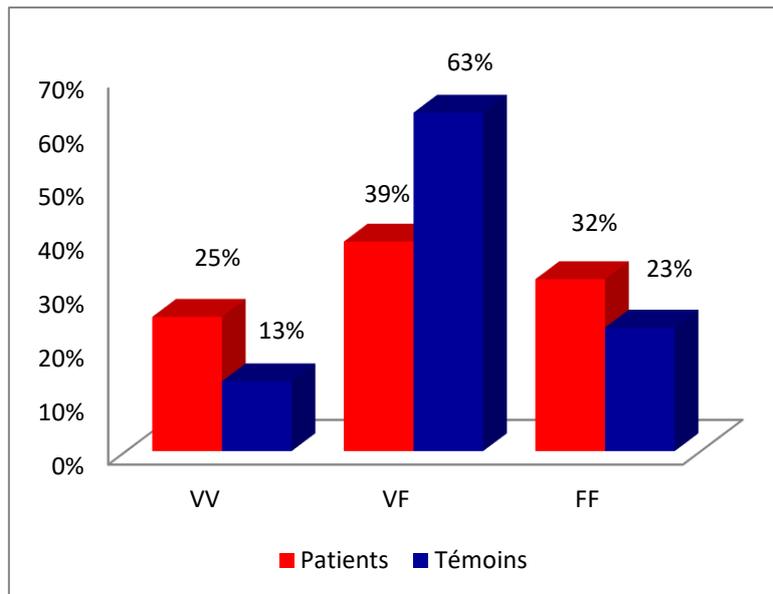
	Bon répondeur	Mauvais répondeur	p	OR	IC 95%
<b>F. phénotypique n(%)</b>	N=7	N=13			
HH	0	4	0,2915		
HR	7	6	0,0553		
RR	0	3	0,4702		
<b>F. Allélique n(%)</b>	N=14	N=23			
H	7	14	0,9207		
R	7	12	0,9207		

**Tableau 16.** Distribution du polymorphisme de FcγRIIa-R131H chez les patients atteints de PR avec la réponse au traitement de biothérapie après 6mois de traitement de biothérapie.

	Bon répondeur	Mauvais répondeur	p	OR	IC 95%
<b>F.phénotypique n(%)</b>	N=7	N=12			
HH	2	2	0,9755	-	-
HR	5	7	0,938	-	-
RR	0	3	0,4299	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N=14	N=24			
H	9	11	0,446	-	-
R	5	13	0,446	-	-

### V.3.2 Le gène FCGR3A :

La répartition des témoins et patients selon leur génotype est représentée dans la figure



**Figure 32.** Répartition des allèles FCGR3A du gène chez les patients et les témoins

FF : homozygote sauvage présente l'AA phénylalanine.

VV : homozygote muté présente l'AA valine.

VF : hétérozygote présente les deux AA phénylalanine et valine.

### V.3.2.1 Distribution de polymorphisme FcγRIIIA-F158V chez les patients et les témoins

Il existe une différence significative pour la forme hétérozygote VF entre les patients et les témoins, respectivement (39% vs 63%,  $p=0,038$ ,  $OR=0,36$ ).

En ce qui concerne les formes alléliques, nous retrouvons aucune différence significative de l'allèle FCGR3A entre le groupe témoins et le groupe de patients atteint de PR ( $p=0,743$ ).

**Tableau17.** Distribution du polymorphisme FcγRIIIA-F158V chez les patients et les témoins.

	Patients	Témoins	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N=75	N=30			
VV	19(25%)	4(13%)	0,52	-	-
VF	29(39%)	19(63%)	0,038	0,36	0,14 - 0,95
FF	24(32%)	7(23%)	0,279	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N=150	N=60			
V	77(51%)	33(55%)	1	-	-
F	67(45%)	27(45%)	0,743	-	-

### V.3.2.2 La relation entre le polymorphisme FcγRIIIA-F158V avec les facteurs rhumatoïdes

Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcγRIIIa-F158V entre Patients FR positif et FR négatif.

**Tableau 18.** Distribution du polymorphisme FcγRIIIa-F158V chez les patients avec la production du FR.

	FR positif	FR négatif	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N= 44	N= 31			
VV	11(25%)	8(26%)	0,8489	-	-
VF	17(39%)	12(39%)	0,8147	-	-
FF	15(34%)	9(29%)	0,8328	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N= 88	N= 62			
V	39(44%)	28(45%)	0,9486	-	-
F	47(53%)	30(48%)	0,6599	-	-

### V.3.2.3 La relation entre le polymorphisme FcγRIIIA-F158V avec la production des anticorps anti peptides et/ou protéines citrullinés

Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcγRIIIa-F158V entre Patients atteints de PR ACPA positif et ACPA négatif.

**Tableau 19.** Distribution de polymorphisme des FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la production d'ACPA.

	ACPA positif	ACPA négatif	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N= 46	N= 29			
VV	13(28%)	6(21%)	0,6444	-	-
VF	20(44%)	9(31%)	0,0952	-	-
FF	13(28%)	11(38%)	0,5352	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N= 96	N= 58			
V	46(50%)	21(36%)	0,1372	-	-
F	46(50%)	31(53%)	0,8074	-	-

### V.3.2.4 La relation entre le polymorphisme FcγRIIIA-F158V avec le score d'activité de la maladie de 28 articulations (DAS28)

Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcγRIIIa-F158V entre Patients PR active et non active.

**Tableau20.** Distribution du polymorphisme des FcyRIIIa-F158V chez les patients PR active et non active.

	Non active	Active	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N=15	N=60			
VV	4(27%)	20(33%)	0,914	-	-
FV	5(33%)	24(40%)	0,717	-	-
FF	4(27%)	15(25%)	0,962	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N=30	N=120			
V	13(43%)	64(53%)	0,654	-	-
F	13(43%)	54(45%)	0,941	-	-

### V.3.2.5 La relation entre le polymorphisme FcyRIIIA-F158V et l'inflammation

Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcyRIIIa-F158V entre Patients atteints de PR CRP positif et CRP négatif.

**Tableau 21.** Distribution de polymorphisme de FcyRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la CRP.

	CRP positif	CRP négatif	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N= 39	N= 36			
VV	11(28%)	8(22%)	0,694	-	-
VF	15(38%)	14(39%)	0,847	-	-
FF	11(28%)	13(36%)	0,677	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N= 78	N= 72			
V	37(47%)	30(42%)	0,585	-	-
F	37(47%)	40(56%)	0,406	-	-

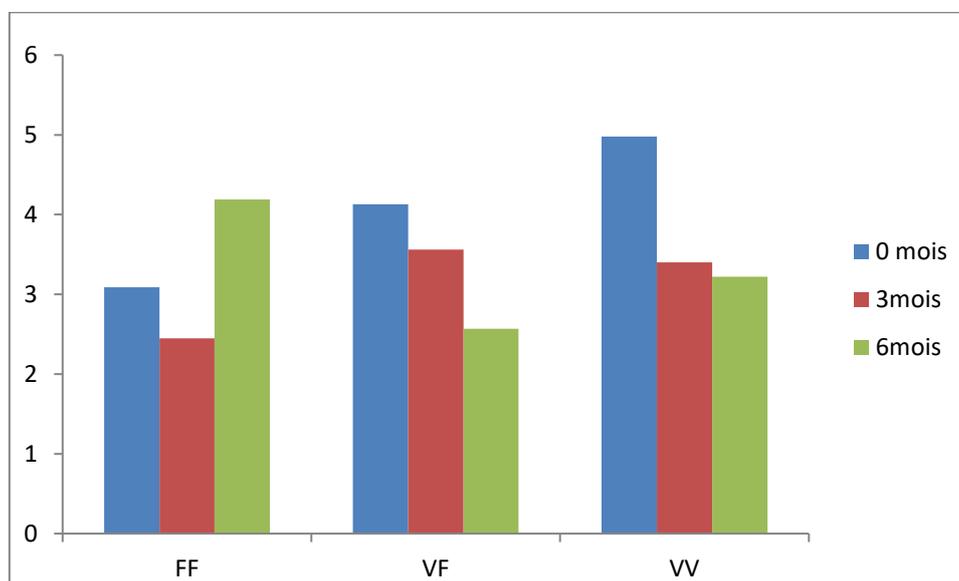
Aucune différence significative pour la distribution de génotype de polymorphisme FcyRIIIa-F158V entre Patients atteints de PR VS positif et VS négatif.

**Tableau 22.** Distribution de polymorphisme de FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la VS.

	VS positif	VS négatif	P	OR	IC 95%
<b>F.Phénotypique n(%)</b>	N= 53	N= 22			
VV	16(30%)	3(14%)	0,227	-	-
VF	21(40%)	8(36%)	0,997	-	-
FF	14(26%)	10(45%)	0,181	-	-
<b>F.Allélique n(%)</b>	N= 106	N= 44			
V	53(50%)	14(32%)	0,063	-	-
F	49(46%)	28(64%)	0,078	-	-

### V.3.2.6 Relation entre le polymorphisme FcγRIIIa-R131H et l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients sous traitement de biothérapie

Les résultats ci-dessous montrent que l'évolution de l'activité de la PR 3 et 6 mois de traitement de biothérapie chez les patients atteints de PR, n'est pas associée au polymorphisme FcγRIIIa-F158V



**Figure 33.** L'association entre les géotypes FcγRIIIa F/F, VF et VV avec la moyenne du DAS 28 des patients sous traitement de biothérapie, à 0, 3 et 6 mois.

**Tableau 23.** Distribution du polymorphisme de FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la réponse au traitement de biothérapie après 3 mois.

	Bon répondeur	Mauvais répondeur	p	OR	IC 95%
<b>F, phénotypique n(%)</b>	<b>N=7</b>	<b>N=13</b>			
FF	2	2	0,7743		
FV	2	7	0,5402		
VV	3	3	0,6824		
<b>F. allélique n(%)</b>	<b>N=14</b>	<b>N=23</b>			
F	6	11	0,7628		
V	8	13	0,9207		

**Tableau 24.** Distribution du polymorphisme de FcγRIIIa-F158V chez les patients atteints de PR avec la réponse au traitement de biothérapie après 6mois.

	PR non active	PR active	p	OR	IC 95%
<b>F, phénotypique n(%)</b>	<b>N=7</b>	<b>N=13</b>			
FF	1	3	0,7743	-	-
FV	4	5	0,5402	-	-
VV	2	3	0,6824	-	-
<b>F. allélique n(%)</b>	<b>N=14</b>	<b>N=23</b>			
F	6	11	0,7628	-	-
V	8	13	0,9207	-	-

# **DISCUSSION**

Plusieurs polymorphismes dans les gènes des récepteurs FcγRs qui modifient l'affinité du récepteur pour son ligand ont été associés à la PR chez l'homme. Le but de notre étude est d'évaluer l'importance du polymorphisme FCGR2A et FCGR3A chez les patients Algériens atteints de PR et de mettre en évidence des liens entre ces polymorphismes et la PR et/ou sa gravité en l'occurrence l'atteinte articulaire.

Sur le récepteur FcγRIIa, le polymorphisme (rs 1801274) se traduit par la substitution d'une arginine (R131) par une histidine à la position 131(H131) dans le deuxième domaine extracellulaire du récepteur. Cette substitution augmente l'affinité du récepteur pour son ligand ce qui améliore la phagocytose médiée par les IgG. Le FcγRIIa-131H est de plus le seul récepteur FcR capable de lier de façon efficace l'IgG2 (194; 251;253).

Dans notre étude, on n'a pas trouvé une association de l'allèle R131 avec le développement de la PR chez les Algériens ce qui est en concordance avec les études sur la population asiatique (242 ; 243).

Le polymorphisme FcγRIIIa-F158V (rs 396991) affecte lui aussi l'affinité du récepteur à son ligand. En effet, contrairement à l'allèle 158F, le FcγRIIIa-158V a une plus forte affinité au IgG1, IgG3 et lie l'IgG4 (190; 189). Dans notre population, il existe une association de la forme hétérozygote VF avec le développement de la PR (P= 0.038). Ce polymorphisme est décrit comme étant un facteur protecteur de l'atteint de PR (OR= 0.36 ; [0.14-0.95]). En ce qui concerne les formes alléliques, nous retrouvons aucune différence significative de l'allèle FCGR3A (p=0.743). Nos résultats sont en accord avec ceux retrouvés chez les européens. Dans les études sur les populations asiatiques, les résultats sont contradictoires (242).

Les auto-anticorps produit par les LB activé peuvent jouer un rôle important dans l'initiation et la progression de l'arthrite inflammatoire. Il est bien connu que les patients PR sont caractérisés par la présence de multiples auto-AC, y compris le FR et ACPA. Les polymorphismes génétiques peuvent provoquer une efficacité de liaison différentiel de FcγR avec des AC IgG et des CI, les rendant aussi gènes candidat critique pour influencé la présence des auto-AC dans la PR (254).

Les effets possibles de FcγRIIa sur l'auto-Ac peuvent être apparentés à la phagocytose ou l'endocytose médiée par ce récepteur sur les macrophages et les monocytes. Les individus

homozygote pour l'allèle H ont une liaison plus efficace des sous classe des IgG2 et confèrent une clairance plus efficace des auto-Ac et des CI. Cela peut donc être associé à des patients atteints de PR avec auto-Ac négatif (255)

En effet, aucune différence significative des génotypes FCGR2A-131 et FCGR3A-158 n'a été trouvée entre les patients FR positif et FR négatif et entre les patients ACPA positif et ACPA négatif. Ce qui est contradictoire aux résultats obtenus chez les populations caucasienne et asiatique (256 ; 257 ; 258). Le conflit des résultats peut donc être dû à des différences de l'éthnicité, les méthodes et les critères de recrutements, les méthodes de génotypage, les approches analytiques, et la taille réduite de l'échantillon.

FcγRIIA est fortement exprimé sur les neutrophiles. De plus, il est capable d'éliminer complètement les complexes immuns et par conséquent prévient l'activation des cellules inflammatoires.

On a observé une différence significative pour la forme homozygote HH entre les patients CRP positif et patients CRP négatif ( $p=0.018$  ; OR= 5.5). Ce qui est expliqué par le rôle majeur de FcγRIIa dans l'initiation de l'inflammation induite par des complexes immuns (259).

Contrairement à la VS où aucune différence significative a été trouvée pour le polymorphisme FcγRIIaR-131H entre les patients VS positif et VS négatif. En plus le polymorphisme FcγRIIa ne présente aucune relation significative avec les paramètres de l'inflammation. Les patients atteints de PR en besoin de recherche.

D'après l'étude de la différence entre l'activité de la PR évaluée par le DAS28 et les polymorphismes des deux génotypes FCGR2A et FCGR3A, les résultats sont non significatives, ce qui n'est pas en corrélation avec d'autres études publiées (260).

De plus, l'étude de l'association entre la réponse au traitement à la biothérapie et les deux polymorphismes étudiés, a abouti à un résultat non significatif, ce qui est contradictoire aux résultats obtenus des autres études (261 ; 262 ; 263), cela est dû à la petite taille de l'échantillon dans le groupe de patients traité par la biothérapie ; l'échantillon <30 n'obéit pas à la loi statistique, donc on peut utiliser des tests non paramétriques ; d'autre cohorte a

grande échelle sont nécessaire pour confirmé l'association de ces polymorphisme et la réponse a la biothérapie.

# **CONCLUSION**

pour la première fois les polymorphismes des FcγRs ont été étudiés dans une population Algérienne atteinte de la PR,. Cette étude a mis en évidence la singularité de la population algérienne qui possède une forte représentation de la forme hétérozygote du FcγRIIIa-F158V, et qui représentent un facteur protecteur de la PR. L'existence de ces polymorphismes est importante à connaître afin de mieux comprendre la physiopathologie de la PR dans la population Algérienne de prévoir son évolution au cours d'une immunothérapie adaptée.

En perspective, de grandes cohortes et analyse de variance multiple sont nécessaires pour confirmer davantage les associations entre FcγRs avec RA dans la population algérienne, et pour élucider leur rôle biologique dans la physiopathologie de la PR. Ainsi que la recherche des allèles de susceptibilité à la PR dans la population Algérienne doit être complétée par les combinaisons avec d'autres gènes de susceptibilité déjà cités individuellement dans d'autres populations comme le gène HLA DR ou du PTPN22.

# **ANNEXE**

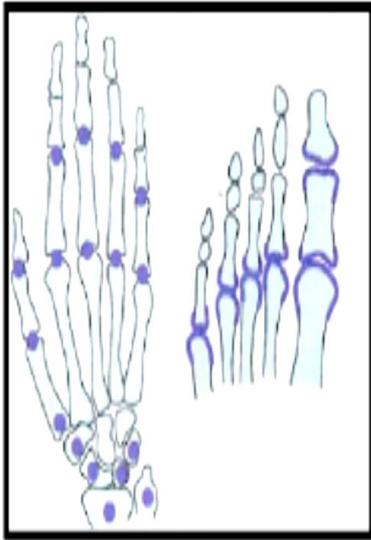
## Annexe1

### Critères de classification ACR 1987

Critère	Définition
1. Raideur matinale	Raideur matinale dans et autour des articulations pendant au moins 1 h avant amélioration maximale
2. L'arthrite de trois des tissus mous ou du liquide (pas de surcroissance osseuse seule) ou plusieurs zones articulaires	Au moins trois zones articulaires présentant simultanément un oedeme observées par un médecin (les 14 zones articulaires possibles sont [droite ou gauche] PIP, MCP, poignet, coude, genou, cheville et articulations MTP )
3. Arthrite des articulations de la main	Au moins une zone articulaire tuméfiée comme ci-dessus dans un joint de poignet, de MCP ou de PIP
4. L'arthrite symétrique	Implication simultanée bilatérale des mêmes zones articulaires (comme dans le critère 2) l'atteinte des articulations PIP, MCP ou MTP est acceptable sans symétrie absolue)
5. Les nodules rhumatoïdes	Nodules sous-cutanés sur des proéminences osseuses ou des surfaces d'extenseurs, ou dans des régions juxta-articulaires, observés par un médecin
6. Facteur rhumatoïde sérique	Démonstration de quantités anormales de «facteur rhumatoïde» sérique par toute méthode ayant été positive chez moins de 5% des sujets témoins normaux
7. Changements radiographiques	Modifications typiques de la PR sur les radiographies de la main et du poignet, qui doivent inclure des érosions ou une décalcification osseuse non équivoque localisée ou adjacente aux articulations touchées (les modifications de l'arthrose seules ne sont pas admissibles)

## Annexe 2 :

### Le Score de Sharp modifié par Van den Heijd

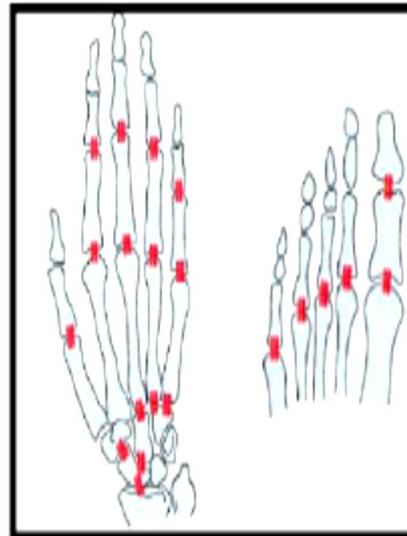


#### Score d'érosion

16 sites/main x 2 + 6 sites/pied x 2

échelle graduée de 1 en 1 avec une valeur maximale de 5 aux mains et de 10 aux pieds

score maximum :  $(5 \times 32) + (10 \times 12) = 280$



#### Score de pincement de l'interligne

15 sites/main x 2 + 6 sites/pied x 2

échelle graduée de 1 en 1 avec une valeur maximale de 4

score maximum :  $4 \times 42 = 168$

Score maximum = 448

## Annexe 3

### Indice fonctionnel HAQ (Health Assessment Questionnaire)

#### Définition:

Il s'agit d'un indice reflétant le statut fonctionnel (capacité fonctionnelle) du patient. Le HAQ (Health Assessment Questionnaire) est un auto-questionnaire (adaptation française du Stanford Questionnaire) mesurant les aptitudes quotidiennes du patient la semaine précédente.

#### Mode d'emploi en pratique:

Le patient remplit seul son questionnaire. Chaque question est cotée de 0 à 3 selon la difficulté ressentie par le patient:

- 0 = aucune difficulté.
- 1 = quelques difficultés.
- 2 = beaucoup de difficultés.
- 3 = impossible.

La note pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la note la plus forte obtenue parmi les 2-3 réponses aux questions du domaine (idem si donnée manquante). La notion d'une aide et/ou d'un recours à des appareils modifie la cotation qui devient au moins 2. On attribue la note 3 si la note préalable est déjà =3.

L'indice fonctionnel ou "disability index", est la somme des cotations des divers domaines concernés, divisée par 8 (nombre de domaines évalués). On peut proposer, par exemple, une mesure tous les 6-12 mois.

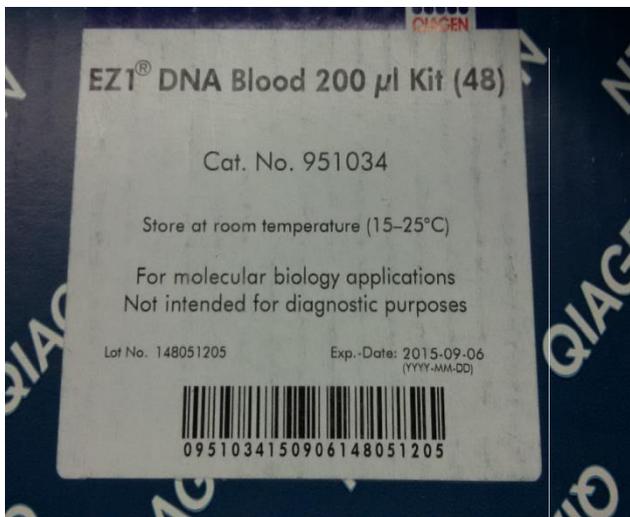
Interprétation: le score obtenu est compris entre 0 et 3.

## Annexe 4:

### Automate BIO ROBOT EZ1

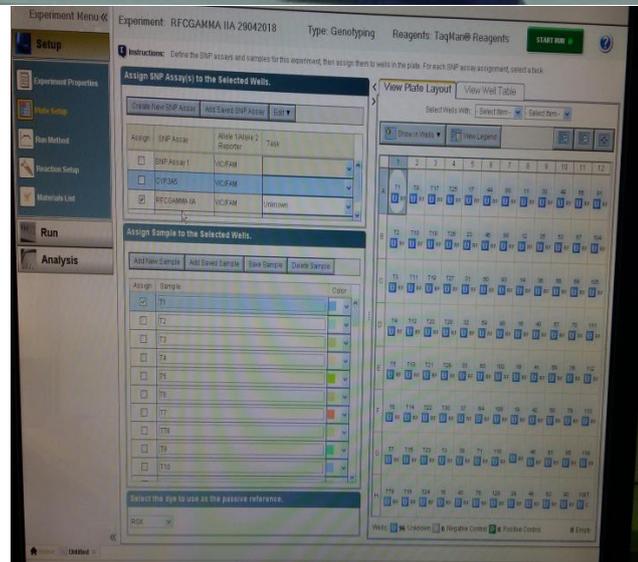
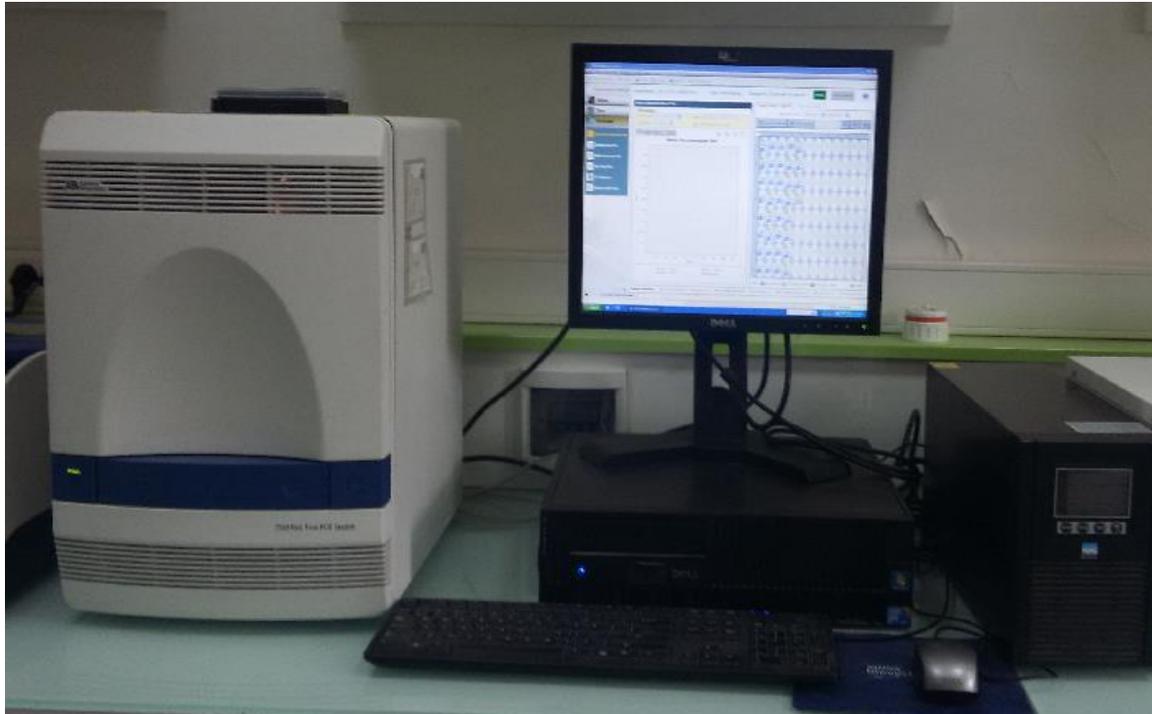


### Kit Quiagen pour extraction d'ADN



## Annexe 5 : Matériel et réactifs utilisée dans la RT-PCR

### Automate « Applied Biosystems » chargé de lecture RT-PCR



## Paillasse de biologie moléculaire

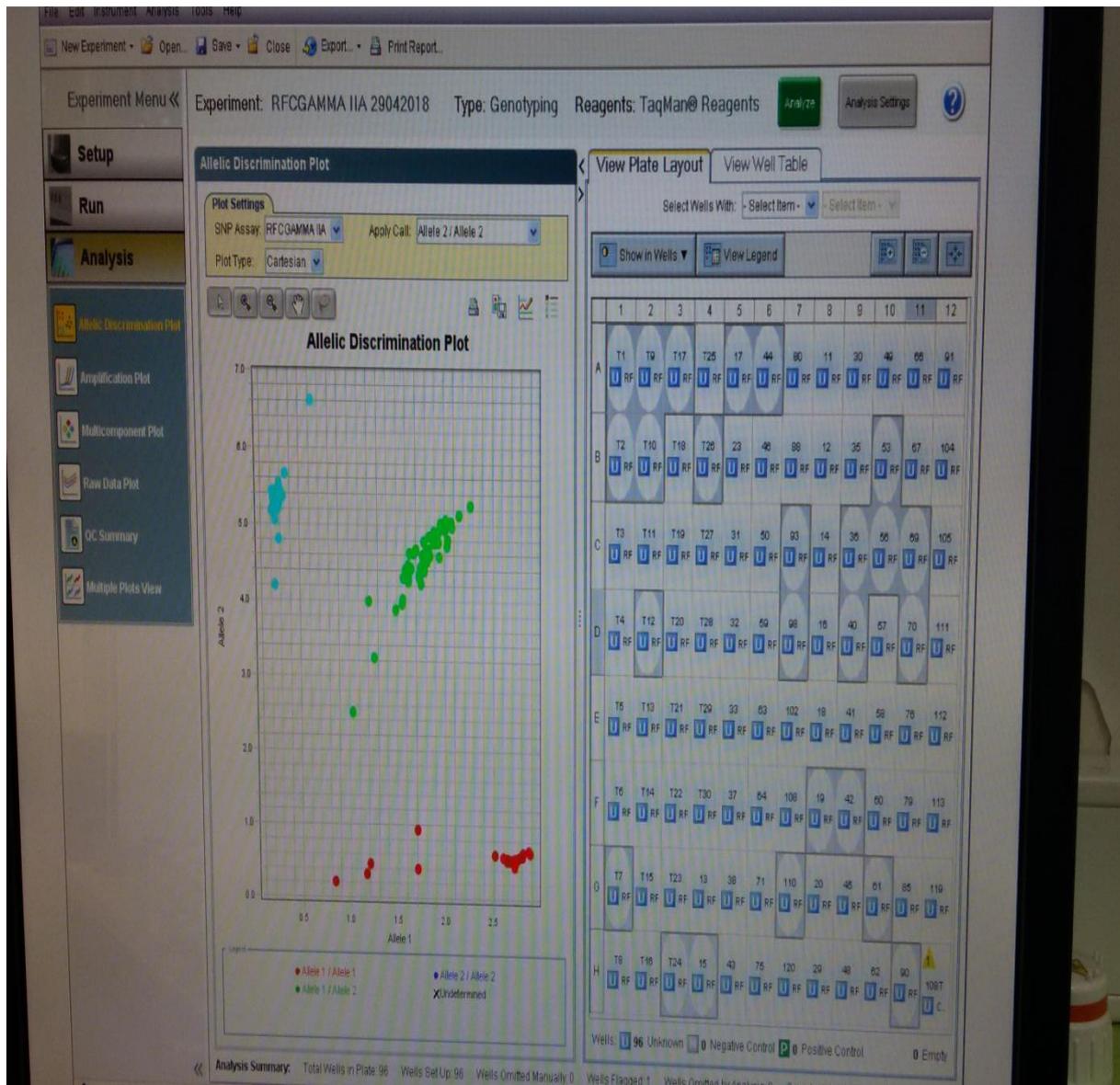


## REACTIFS

TaqMan SNP Genotyping Assays	TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems)

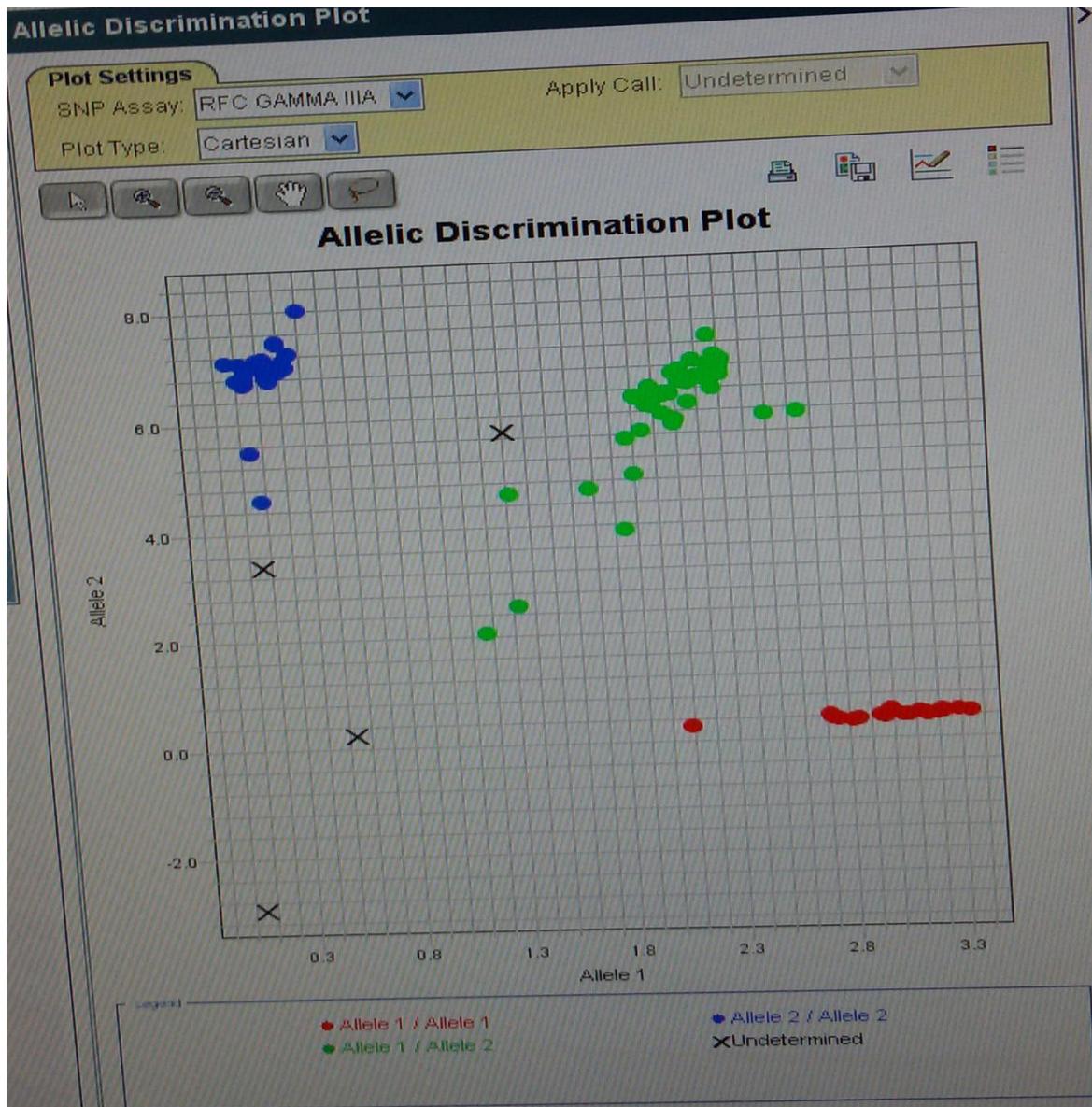
# Annexe 6

## Presentation graphique des resultat obtenus apres lecture des SNP sur RT-PCR



## Annexe 7

### Présentation des SNP en cas d'échec de lecture sur RT-PCR



# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108.
2. Amaya-Amaya J, Botello-Corzo D, Calixto JO, et al. Utilité des résultats rapportés par les patients dans le groupe de discussion sur l'arthrite rhumatoïde. *Arthrite*. 2012; 2012 : 935187. [ Article sans PMC ] [ PubMed ]
3. Rojas-Villarraga A, Bayona J, N Zuluaga, S Mejia, Hincapie ME, Anaya JM. L'impact du pied rhumatoïde sur le handicap chez les patients colombiens atteints de polyarthrite rhumatoïde. *BMC musculosquelettique Disord*. 2009; 10 : 67. [ Article sans PMC ] [ PubMed ]
4. Saraux A, *Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. La lettre du rhumatologue*,2000,1999, 253,18,21.
5. Costenbader KH, Chang SC, Laden F, et al. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med*. 2008 ; 168 :1664-70.
6. Sany J. *Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle*. John Libbey Eurotext, Montrouge,2003.
7. Kaipainen-Seppänen O, Kautiainen H. Declining trend in the incidence of rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(11):2132-8. Epub 2006/10/03.
8. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*.2017;46(2):183-96.
9. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France : 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1427-30.
10. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. ; ESORDIG Study Group. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 ;45(12):1549-54.
11. Neovius M, Simard JF, Askling J; ARTIS study group. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2011 ;70(4):624-9

12. Silman A, Hochberg MC. Epidemiology of rheumatic diseases. Oxford : Oxford University Press, 2000. 402 pages
13. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis : A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2016;83(6):625-630.
14. Brighton SW, de la Harpe AL, van Stade DJ, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in a rural African population, *J Rheumatol* , 1988, vol. 15 (pg. 405-8)
15. Moolenburgh JD, Valkenburg HA, Fourie PB. A population study on rheumatoid arthritis in Lesotho, southern Africa, *Ann Rheum Dis*, 1986, vol. 45(pg. 691-5)
16. Malemba JJ, Mbuyi-Muamba JM, Mukaya J, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Kinshasa, Democratic Republic of Congo—a population-based study, *Rheumatology*, 2012, vol. 51(pg. 1644-7)
17. Solomon L, Robin G, Valkenburg HA. Rheumatoid arthritis in an urban South African Negro population, *Ann Rheum Dis* , 1975, vol. 34 (pg. 128-35)
18. Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Mod Rheumatol. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). 2014 ;24(1):33-40. 6
19. Alamanos, Y., P. V. Voulgari, et al. (2006). "Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review." *Semin Arthritis Rheum* 36(3): 182-188.
20. Gabriel, S. E., C. S. Crowson, et al. (1999). "The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985." *Arthritis Rheum* 42(3): 415-420.
21. Doran, M. F., G. R. Pond, et al. (2002). "Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period." *Arthritis Rheum* 46(3):625-631.

22. Slimani S, Abbas A, Ben Ammar A, Kebaili D et al. Characteristics of rheumatoid arthritis in Algeria: a multicenter study, *Rheumatology international*, 2014, vol .34(pg. 1235-1239 )
23. Slimani S, Ladjouze-Rezig A. Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study ,*Rheumatology*, 1 March 2014, Vol. 53 (Pg 571–573)
24. Richez C, Barnetche T, Schaverbeke, Truchetet M. la ^polyarthrite rhumatoïde: une physiopathologie mieux connue?. *Revue de Rhumatisme monographies* 84(2017)311-317.
25. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins . *Arthritis Rheum* .2000 jan ; 43(1) :30-7.
26. Van der Helm-van Mil AH, Verpoort NK, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*.2005 ; 7(5) : R949-58.
27. 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 Nov;30(11):1205-13
28. Deighton, et al, 1989. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clinical Genetics*, 36 (1989), p. 178.
29. Wesoly J, Van der Helm-van Mil AH, Toes RE, AP Chokkalingam, Carlton VE, Begovich AB, Huizinga TW. Association du polymorphisme mononucléotidique du PTPN22 C1858T avec les phénotypes de la polyarthrite rhumatoïde dans une cohorte initiale. *L'arthrite Rheum*. 2005; 52 : 2948-2950. doi: 10.1002 / art.21294
30. Van der Woude D, Houwing Dustermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, Van der Helm-van Mil AH, de Vries RR. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):916-23.

31. Merriman, T., R. Twells, et al. (1997). "Evidence by allelic association-dependent methods for a type 1 diabetes polygene (IDDM6) on chromosome 18q21." *Hum Mol Genet* 6(7): 1003-1010.
32. Gaffney, P. M., G. M. Kearns, et al. (1998). "A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(25): 14875-14879.
33. Shai, R., F. P. Quismorio, Jr., et al. (1999). "Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families." *Hum Mol Genet* 8(4): 639- 644.
34. Begovich, A. B., V. E. Carlton, et al. (2004). "A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis." *Am J Hum Genet* 75(2): 330-337.
35. Marian, A. J. (2012). "Molecular genetic studies of complex phenotypes." *Transl Res* 159(2): 64-79.
36. Lander, E. S. and N. J. Schork (1994). "Genetic dissection of complex traits." *Science* 265(5181): 2037-2048.
37. Cordell, H. J. and D. G. Clayton (2005). "Genetic association studies." *Lancet* 366(9491): 1121-1131.
38. Dunbar, S. A. (2006). "Applications of Luminex xMAP technology for rapid, high-throughput multiplexed nucleic acid detection." *Clin Chim Acta* 363(1-2): 71-82.
39. John, S. and J. Worthington (2001). "Genetic epidemiology. Approaches to the genetic analysis of rheumatoid arthritis." *Arthritis Res* 3(4): 216-220.
40. Raychaudhuri, S., E. F. Remmers, et al. (2008). "Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis." *Nat Genet* 40(10): 1216-1223.
41. Stahl, E. A., S. Raychaudhuri, et al. (2010). "Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci." *Nat Genet* 42(6): 508-514.
42. Okada, Y., C. Terao, et al. (2012). "Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population." *Nat Genet* 44(5): 511-516.

43. Okada, Y., D. Wu, et al. (2014). "Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery." *Nature* 506(7488): 376-381.
44. Stastny, P. (1976). "Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis." *J Clin Invest* 57(5): 1148-1157.
45. Jawaheer, D., W. Thomson, et al. (1994). "'Homozygosity' for the HLA-DR shared epitope contributes the highest risk for rheumatoid arthritis concordance in identical twins." *Arthritis Rheum* 37(5): 681-686.
46. Michou, L., V. H. Teixeira, et al. (2008). "Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis." *Ann Rheum Dis* 67(4): 466-470.
47. Balsa, A., A. Cabezón, et al. (2010). "Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor." *Arthritis Res Ther* 12(2): R62.
48. Viatte, S., D. Plant, et al. (2013). "Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis." *Nat Rev Rheumatol* 9(3): 141-153.
49. Rhee, I. and A. Veillette (2012). "Protein tyrosine phosphatases in lymphocyte activation and autoimmunity." *Nat Immunol* 13(5): 439-447.
50. Orozco, G., D. Pascual-Salcedo, et al. (2008). "Auto-antibodies, HLA and PTPN22: susceptibility markers for rheumatoid arthritis." *Rheumatology (Oxford)* 47(2): 138- 141.
51. Vang, T., M. Congia, et al. (2005). "Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant." *Nat Genet* 37(12): 1317-1319.
52. Zhang, J., N. Zahir, et al. (2011). "The autoimmune disease-associated PTPN22 variant promotes calpain-mediated Lyp/Pep degradation associated with lymphocyte and dendritic cell hyperresponsiveness." *Nat Genet* 43(9): 902-907.
53. Brownlie, R. J., L. A. Miosge, et al. (2012). "Lack of the phosphatase PTPN22 increases adhesion of murine regulatory T cells to improve their immunosuppressive function." *Sci Signal* 5(252): ra87.

54. Maine, C. J., E. E. Hamilton-Williams, et al. (2012). "PTPN22 alters the development of regulatory T cells in the thymus." *J Immunol* 188(11): 5267-5275.
55. Ronninger, M., Y. Guo, et al. (2012). "The balance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls." *Genome Med* 4(1): 2.
56. Consortium, W. T. C. C. (2007). "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls." *Nature* 447(7145): 661-678.
57. Nakaoka, H., T. Cui, et al. (2011). "A systems genetics approach provides a bridge from discovered genetic variants to biological pathways in rheumatoid arthritis." *PLoS One* 6(9): e25389.
58. Rossin, E. J., K. Lage, et al. (2011). "Proteins encoded in genomic regions associated with immune-mediated disease physically interact and suggest underlying biology." *PLoS Genet* 7(1): e1001273.
59. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2011;70:508–11.
60. Catrina AI, Ytterberg AJ, Reynisdottir G, et al. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:645–53.
61. Vassallo R, Luckey D, Behrens M, et al. Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes. *Clin Immunol* 2014;152:25–35.
62. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1488–92.
63. Lundstrom E, Kallberg H, Alfredsson L, et al. Gene-environmentinteraction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum* 2009;60:1597–603.

64. Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62: 2662–72.
65. De Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, et al. Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1-driven Th17 response. *J Immunol* 2014;192:4103–11.
66. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016;8:369ra176.
67. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013;2:e01202.
68. Silman, A., A. Kay, et al. (1992). "Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 35(2): 152-155.
69. Brennan, P. and A. Silman (1994). "Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 37(6): 808-813.
70. Cutolo, M., B. Seriolo, et al. (2002). "Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis." *Ann N Y Acad Sci* 966: 131-142.
71. Ospelt C, Frank-Bertoncelj M. Why location matters – site-specific factors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:433–42.[
72. Burmester, G. R., E. Feist, et al. (2014). "Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis." *Nat Rev Rheumatol* 10(2): 77-88.
73. Dubucquoi S, Fily-Nalewack S. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2008 : la biologie peut- elle répondre aux attentes des cliniciens ? *Rev Fr Lab* 2008;404:51-7.
74. Atouf O, Benbouazza K, Brick C, Bzami F, Bennani N, Amine B, et al. HLA polymorphism and early rheumatoid arthritis in the Moroccan population. *Joint Bone Spine* 2008;75:554-8.
75. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659-72.

76. Okumura N, Haneishi A, Terasawa F. Citrullinated fibrinogen shows defects in FPA and FPB release and fibrin polymerization catalyzed by thrombin. *Clin Chim Acta* 2009;401:119-23.
77. Kitamoto Y, Nakamura E, Tokunaga H, Murakami I, Imamura T. Thrombin in synovial fluid as a marker of synovial inflammation: A definite measurement by ELISA and correlation with VEGF. *Clin Chim Acta* 2008;398:159-60.
78. Griffiths RH. Is the generation of neo-antigenic determinants by free radicals central to the development of autoimmune rheumatoid disease? *Autoimmun Rev* 2008;7:544-9.
79. Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I, Petit-Teixeira E, Clavel C, Nogueira L, et al. Intérêt clinique et rôle physiopathologique de la réponse auto-immune contre les protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2004;71:872-82.
80. Avouac J, Uzan G, Kahan A, Boileau C, Allanore Y. Endothelial progenitor cells and rheumatic disorders. *Joint Bone Spine* 2008;75:131-7.
81. Szekanecz Z, Koch AE. Angiogenesis and its targeting in rheumatoid arthritis, *Vasc Pharm* 2009; doi:10.1016/j.vph.2009.02.002.
82. Falgarone G, Jaen O, Boissier MC. Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2005;72:17-26.
83. Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Cl Rh* 2009;23:37-48.
84. Tran CN, Lundy S, Fox DA. Synovial biology and T cells in rheumatoid arthritis. *Pathol Physiol* 2005;12:183-9.
85. Champy V, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Rev Rhum* 2007;74:636-43.
86. Essakalli M, Atouf O, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Brick C. Toll Like receptor. *Pathol Biol* doi:10.1016/j.patbio.2008.04.003.
87. Brentano F, Kyburz D, Schorr O, Gay R, Gay S. The role of Tolllike receptor signalling in the pathogenesis of arthritis. *Cell Immunol* 2005;233:90-6.

88. Morel J, Berenbaum F. Les voies de signalisation intracellulaire : de nouvelles cibles thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2004;71:1104-13.
89. Zaru R, Ronkina N, Gaeste M, Arthur JSC, Watts C. The MAPKactivated kinase Rsk controls an acute Toll-like receptor signaling response in dendritic cells and is activated through two distinct pathways. *Nat Immun* 2007;8(11):1227-35.
90. Sweeney SE, Firestein GS. Primer signal transduction in rheumatic disease-a clinician's guide. *Nat Clin Prac Rheum* 2007;3(11):651-60.
91. Banerjee A, Gerondakis S. Coordinating TLR activated signaling pathways in cells of the immune system. *Immunol Cell Biol* 2007;85:420-4.
92. Rutella S, De Cristofaro R, Ferraccioli G. Function and dysfunction of dendritic cells in autoimmune rheumatic diseases. *Hum Immunol* 2009;10.1016/j.humimm.2009.01.023.
93. Takemura S, Braun A, Crowson C, Kurtin PJ, Cofield RH, O'Fallon WM, et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J Immunol* 2001;167:1072-80.
94. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheum* 2005;11(3):S39-S44.
95. Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, Begovich AB. PTPN22: Setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol* 2006;18:214-23.
96. Dieudé P, Cornélis F. Génétique de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2005;72:310-6.
97. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Yoshitomi H, Hata H, Takahashi T, Nomura T. Spontaneous development of autoimmune arthritis due to genetic anomaly of T cell signal transduction: Part 1. *Semin Immunol* 2006;18:199-206.
98. Fournier C. Que reste-t-il du lymphocyte T dans la polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum* 2005;72:290-6.
99. Boissier MC, Assier E, Falgarone G, Bessis N. Du déséquilibre de la balance Th1–Th2 à celui de la balance Th17-Treg : évolution du paradigme de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2008;75:555-7.

100. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T Helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008;28:454-67.
101. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007;6:169-75.
102. Essakalli M, Brick C, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Atouf O. Le lymphocyte TH17 dernier-né de la famille des lymphocytes T CD4+. *Pathol Biol* 2009;doi:10.1016/j.patbio.2009.01.001.
103. Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: On the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine* 2008;41:84-9.
104. Piccirillo CA. Regulatory T cells in health and disease. *Cytokine* 2008;43:395-
105. Tran DQ, Shevach EM. Therapeutic potential of FOXP3 regulatory T cells and their interactions with dendritic cells. *Hum Immunol* 2009;doi: 10.1016/j.humimm.2009.02.007.
106. Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *PNAS* 2008;105(49):19396-401.
107. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Pagnin E, Scagliori E, Campana C, et al. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: The role of (CTLA4-Ig) abatacept. *Autoimmun Rev* 2008;8:76-82.
108. Mahnke K, Bedke T, Enk AH. Regulatory conversation between antigen presenting cells and regulatory T cells enhance immune suppression. *Cell Immunol* 2007;250:1-13.
109. Sarkar S, Fox DA. Regulatory T cell defects in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56(3):710-3.
110. Boissier MC, Assier E, Biton J, Denys A, Falgarone G, Bessis N. Les cellules T régulatrices (Treg) dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2009;76:10-5.
111. Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:137-42.

112. Mackay F, Silveira PA, Brink R. B cells and the BAFF/APRIL axis: fast-forward on autoimmunity and signalling. *Curr Opin Immunol* 2007;19:327-36.
113. Sun J, Lin Z, Feng J, Li Y, Shen B. BAFF-targeting therapy, a promising strategy for treating autoimmune diseases. *Eur J Pharm* 2008;597:1-5.
114. Sibia J, Gottenberg JE, Mariette X. Le rituximab : une nouvelle possibilité thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2008;75:782-9.
115. Kallberg H, Padyukov L, Pleng RM, Ronnelid J, Gregersen PK, Vander Helm-van Mil AHM, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007;80:867-75.
116. Pap T, Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:361-7.
117. Wei S, Siegal GP. Mechanisms modulating inflammatory osteolysis: A review with insights into therapeutic targets. *Pathol Res Pract* 2008;204:695-706.
118. Lacraz S, Nicod L, Chicheportiche R et al - IL10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2304-2310.
119. Meyer, K. (1922). " Immunitätsforsch." *Exp Ther* 34: 229-234.
120. van Boekel, M. A., E. R. Vossenaar, et al. (2002). "Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value." *Arthritis Res* 4(2): 87-93.
121. Houssien, D. A., T. Jonsson, et al. (1997). "Clinical significance of IgA rheumatoid factor subclasses in rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* 24(11): 2119-2122.
122. Pai, S., L. Pai, et al. (1998). "Correlation of serum IgA rheumatoid factor levels with disease severity in rheumatoid arthritis." *Scand J Rheumatol* 27(4): 252-256.
123. Swedler, W., J. Wallman, et al. (1997). "Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* 24(6): 1037-1044.

124. Jonsson, T., K. Steinsson, et al. (1998). "Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis." *Rheumatol Int* 18(3): 119-122.
125. Nienhuis, R. L. and E. Mandema (1964). "A New Serum Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis; the Antiperinuclear Factor." *Ann Rheum Dis* 23: 302-305.
126. Young, B. J., R. K. Mallya, et al. (1979). "Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis." *Br Med J* 2(6182): 97-99.
127. Mimori, T. (2005). "Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis." *Intern Med* 44(11): 1122-1126.
128. Simon, M., E. Girbal, et al. (1993). "The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called "antikeratin antibodies," autoantibodies specific for rheumatoid arthritis." *J Clin Invest* 92(3): 1387-1393.
129. Sebbag, M., M. Simon, et al. (1995). "The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies." *J Clin Invest* 95(6): 2672-2679.
130. Schellekens, G. A., B. A. de Jong, et al. (1998). "Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies." *J Clin Invest* 101(1): 273-281.
131. Schellekens, G. A., H. Visser, et al. (2000). "The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide." *Arthritis Rheum* 43(1): 155-163.
132. Nishimura, K., D. Sugiyama, et al. (2007). "Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis." *Ann Intern Med* 146(11): 797-808.
133. Avouac, J., L. Gossec, et al. (2006). "Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review." *Ann Rheum Dis* 65(7): 845-851.

134. Klareskog, L., J. Ronnelid, et al. (2008). "Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis." *Annu Rev Immunol* 26: 651-675.
135. Hassfeld, W., G. Steiner, et al. (1989). "Demonstration of a new antinuclear antibody (antiRA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 32(12): 1515-1520.
136. Szomor, Z., K. Shimizu, et al. (1995). "Appearance of calpain correlates with arthritis and cartilage destruction in collagen induced arthritic knee joints of mice." *Ann Rheum Dis* 54(6): 477-483
137. Yamamoto, S., K. Shimizu, et al. (1992). "Calcium-dependent cysteine proteinase (calpain) in human arthritic synovial joints." *Arthritis Rheum* 35(11): 1309-1317.
138. Despres, N., G. Talbot, et al. (1995). "Detection and expression of a cDNA clone that encodes a polypeptide containing two inhibitory domains of human calpastatin and its recognition by rheumatoid arthritis sera." *J Clin Invest* 95(4): 1891-1896.
139. Mimori, T., K. Saganuma, et al. (1995). "Autoantibodies to calpastatin (an endogenous inhibitor for calcium-dependent neutral protease, calpain) in systemic rheumatic diseases." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(16): 7267-7271.
140. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*. 1976 ;35(4):357-60.
141. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2005;72:1037-47.
142. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde: clinique et diagnostic. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A10, 2007.
143. Hayem, G. «La polyarthrite rhumatoïde.» *La revue du Praticien*, Oct 2012: 8; monographie.
144. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:907-27. [PubMed]

145. Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:767–75. [PubMed]
146. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 15 December 2016.
147. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, et al. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37–42.
148. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–1588. [PubMed]
149. Katherine L, Elizabeth K, Richard B, et al. Hochberg Marc C, Silman Alan J, Smolen Josef S, et al. . Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. Philadelphia: MOSBY: Elsevier; 2011; pp. 823–971
150. Heidari B, Heidari P, Tayebi MA. The value of changes in CRP and ESR for predicting treatment response in rheumatoid arthritis APLAR. *Journal of Rheumatol*. 2007;10:23–8.
151. Heidari B, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian K. The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis. *Ann Saudi Med*. 2009;29:467–70
152. Heidari B, Lotfi Z, Firouzjahi AR, Heidari P. Comparing the diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Resmed*. 2009;33:156–61.
153. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:478–80. [PubMed]

154. COMBE B, CANTAGREL A, GOUPILLE P, BOZONNAT MC, SIBILIA J, ELIAOU JF, et al. *Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 2003; 30:2344-9.
155. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al. Autoimmunity: From Bench to Bedside [editors. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18.
156. Raheel S, Matteson EL, Crowson CS, Myasoedova E. Rheumatology Improved flare and remission pattern in rheumatoid arthritis over recent decades: a population-based study. Rheumatology, Oxford 2017 ;56(12):2154-2161.
157. Scott DL. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. Arthritis Rheum 2002;46:286
158. Gough A, J. Faint, M. Salmon, A. Hassell, P. Wordsworth, D. Pilling, A. Birley, P. Emery. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. Arthritis Rheum. 1994, 37, (8), p.1166-1170.
159. Wiles NJ, M. Lunt, E.M. Barrett, A.J. Silman, D.P. Symmons, G. Dunn. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. Arthritis Rheum. 2001, 44, (5), p.1033-1042.
160. C.J Menkès, Y. Allanore, J-S. Giraudet - Le Quintrec, P. Hilliquin, H. Judet, A. Kahan, X. Puéchal, R. Tubiana. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Consulter prescrire. Masson, Paris, 2004.
161. M.C. Husson, D. Dardelle, A. Darque, I. Jolivet, V. Lecante, S. Limat, B. Sarrut. Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique. *Dossier du CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament)*. 2003, XXIV, (5)
162. Genovese, M. C., J. M. Bathon, et al. (2002). "Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes." Arthritis Rheum 46(6): 1443-1450.
163. Mottonen, T. T., P. J. Hannonen, et al. (1999). "Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis." Clin Exp Rheumatol 17(6 Suppl 18): S59-65.

164. Svensson, B., A. Boonen, et al. (2005). "Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial." *Arthritis Rheum* 52(11): 3360-3370.
165. Emery, P., F. C. Breedveld, et al. (2008). "Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial." *Lancet* 372(9636): 375-382.
166. van der Heijde, D., L. Klareskog, et al. (2006). "Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial." *Arthritis Rheum* 54(4): 1063-1074.
167. Vivar, N. and R. F. Van Vollenhoven (2014). "Advances in the treatment of rheumatoid arthritis." *F1000Prime Rep* 6: 31.
168. Colmegna, I., B. R. Ohata, et al. (2012). "Current understanding of rheumatoid arthritis therapy." *Clin Pharmacol Ther* 91(4): 607-620.
169. Ulfgren, A. K., L. Grondal, et al. (2000). "Interindividual and intra-articular variation of proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis: potential implications for treatment." *Ann Rheum Dis* 59(6): 439-447.
170. Wijbrandts, C. A., M. G. Dijkgraaf, et al. (2008). "The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium." *Ann Rheum Dis* 67(8): 1139-1144.
171. Brown EE, Edberg JC, Kimberly RP. 2007. Fc receptor genes and the systemic lupus erythematosus diathesis. *Autoimmunity*. 40:567–581.
172. Li X, Ptacek TS, Brown EE, Edberg JC. 2009. Fcgamma receptors: structure, function and role as genetic risk factors in SLE. *Genes Immun*. 10:380–389.
173. Ivan E, Colovai AI. 2006. Human Fc receptors: critical targets in the treatment of autoimmune diseases and transplant rejections. *Hum Immunol*. 67:479–491.

174. Pincetic A, Bournazos S, DiLillo DJ, Maamaryjad, Wang TT, Dahan R, Fiebiger B-M, Ravetch JV. 2014. Type I and type II Fc receptors regulate innate and adaptive immunity. *Nat Immunol*.
175. Li X, Kimberly RP. 2014. Targeting the Fc receptor in autoimmune disease. *Expert Opin Ther Targets*. 18:335–350.
176. Capone M, Bryant JM, Sutkowski N, Haque A. 2016. Fc Receptor-Like Proteins in Pathophysiology of B-cell Disorder. *J Clin Cell Immunol*. 7.
177. Nimmerjahn F, Gordan S, Lux A. 2015. FcγR dependent mechanisms of cytotoxic, agonistic, and neutralizing antibody activities. *Trends Immunol*. 36:325–336.
178. Kaetzel CS. 2014. Coevolution of Mucosal Immunoglobulins and the Polymeric Immunoglobulin Receptor: Evidence That the Commensal Microbiota Provided the Driving Force. *Int Sch Res Not*. 2014:e541537.
179. Hogarth PM, Pietersz GA. 2012. Fc receptor-targeted therapies for the treatment of inflammation, cancer and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 11:311–331.
180. Ernst LK, Winkel JG van de, Chiu IM, Anderson CL. 1992. Three genes for the human high affinity Fc receptor for IgG (Fc gamma RI) encode four distinct transcription products. *J Biol Chem*. 267:15692–15700.
181. Su K, Wu J, Edberg JC, McKenzie SE, Kimberly RP. 2002. Genomic organization of classical human low-affinity Fcγ receptor genes. *Genes Immun*. 3 Suppl 1:S51-56.
182. Brooks DG, Qiu WQ, Luster AD, Ravetch JV. 1989. Structure and expression of human IgG FcRII(CD32). Functional heterogeneity is encoded by the alternatively spliced products of multiple genes. *J Exp Med*. 170:1369–1385.
183. Gamberale R, Fernández-Calotti P, Sanjurjo J, Arrossagaray G, Avalos JS, Geffner J, Giordano M. 2005. Signaling capacity of FcγRII isoforms in B-CLL cells. *Leuk Res*. 29:1277–1284.
184. Nimmerjahn F, Ravetch JV. 2006. Fcγ receptors: old friends and new family members. *Immunity*. 24:19–28.

185. Tanigaki K, Sundgren N, Khera A, Vongpatanasin W, Mineo C, Shaul PW. 2015. Fcγ Receptors and Ligands and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 116:368–384.
186. Gillis C, Gouel-Chéron A, Jönsson F, Bruhns P. 2014. Contribution of Human FcγRs to Disease with Evidence from Human Polymorphisms and Transgenic Animal Studies. *Front Immunol.* 5:254.
187. Duits AJ, Bootsma H, Derksen RH, Spronk PE, Kater L, Kallenberg CG, Capel PJ, Westerdal NA, Spierenburg GT, Gmelig-Meyling FH. 1995. Skewed distribution of IgG Fc receptor IIa (CD32) polymorphism is associated with renal disease in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum.* 38:1832–1836.
188. Salmon JE, Millard S, Schachter LA, Arnett FC, Ginzler EM, Gourley MF, Ramsey-Goldman R, Peterson MG, Kimberly RP. 1996. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J Clin Invest.* 97:1348–1354.
189. Wu J, Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, Guyre PM, Coleman K, Salmon JE, Kimberly RP. 1997. A novel polymorphism of FcγRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest.* 100:1059–1070.
190. Koene HR, Kleijer M, Algra J, Roos D, von dem Borne AE, de Haas M. 1997. Fc gammaRIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell Fc gammaRIIIa, independently of the Fc gammaRIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood.* 90:1109–1114.
191. Ory PA, Clark MR, Kwoh EE, Clarkson SB, Goldstein IM. 1989. Sequences of complementary DNAs that encode the NA1 and NA2 forms of Fc receptor III on human neutrophils. *J Clin Invest.* 84:1688–1691
192. Bux J, Stein E-L, Bierling P, Fromont P, Clay M, Stroncek D, Santoso S. 1997. Characterization of a New Alloantigen (SH) on the Human Neutrophil Fcγreceptor IIIb. *Blood.* 89:1027–1034.
193. Ravetch JV, Perussia B. 1989. Alternative membrane forms of Fc gamma RIII(CD16) on human natural killer cells and neutrophils. Cell type-specific expression of two genes that differ in single nucleotide substitutions. *J Exp Med.* 170:481–497.

194. Salmon JE, Edberg JC, Kimberly RP. 1990. Fc gamma receptor III on human neutrophils. Allelic variants have functionally distinct capacities. *J Clin Invest.* 85:1287–1295.
195. Blank MC, Stefanescu RN, Masuda E, Marti F, King PD, Redecha PB, Wurzburger RJ, Peterson MGE, Tanaka S, Pricop L. 2005. Decreased transcription of the human FCGR2B gene mediated by the -343 G/C promoter polymorphism and association with systemic lupus erythematosus. *Hum Genet.* 117:220–227.
196. Smith KGC, Clatworthy MR. 2010. FcγRIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. *Nat Rev Immunol.* 10:328–343.
197. Kyogoku C, Tsuchiya N, Matsuta K, Tokunaga K. Studies on the association of Fc gamma receptor IIA, IIB, IIIA and IIIB polymorphisms with rheumatoid arthritis in the Japanese: evidence for a genetic interaction between HLA-DRB1 and FCGR3A. *Genes Immun.* 2002;3:488–493. [PubMed]
198. Kono H, Kyogoku C, Suzuki T, Tsuchiya N, Honda H, Yamamoto K, Tokunaga K, Honda Z-I. 2005. FcγRIIB Ile232Thr transmembrane polymorphism associated with human systemic lupus erythematosus decreases affinity to lipid rafts and attenuates inhibitory effects on B cell receptor signaling. *Hum Mol Genet.* 14:2881–2892.
199. Floto RA, Clatworthy MR, Heilbronn KR, Rosner DR, MacAry PA, Rankin A, Lehner PJ, Ouweland WH, Allen JM, Watkins NA, Smith KGC. 2005. Loss of function of a lupus-associated FcγRIIb polymorphism through exclusion from lipid rafts. *Nat Med.* 11:1056–1058.
200. Clatworthy MR, Willcocks L, Urban B, Langhorne J, Williams TN, Peshu N, Watkins NA, Floto RA, Smith KGC. 2007. Systemic lupus erythematosus-associated defects in the inhibitory receptor FcγRIIb reduce susceptibility to malaria. *Proc Natl Acad Sci.* 104:7169–7174.
201. Waisberg M, Tarasenko T, Vickers BK, Scott BL, Willcocks LC, Molina-Cruz A, Pierce MA, Huang C, Torres-Velez FJ, Smith KGC, et al. 2011. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus protects against cerebral malaria in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 108:1122–1127.

202. Willcocks LC, Carr EJ, Niederer HA, Rayner TF, Williams TN, Yang W, Scott JAG, Urban BC, Peshu N, Vyse TJ, et al. 2010. A defunctioning polymorphism in FCGR2B is associated with protection against malaria but susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:7881–7885.
203. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. 2006. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*. 313:670–673.
204. Tomana M, Schrohenloher RE, Koopman WJ, Alarcón GS, Paul WA. 1988. Abnormal glycosylation of serum IgG from patients with chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 31:333–338
205. Borrok MJ, Jung ST, Kang TH, Monzingo AF, Georgiou G. 2012. Revisiting the role of glycosylation in the structure of human IgG Fc. *ACS Chem Biol*. 7:1596–1602.
206. Maverakis E, Kim K, Shimoda M, Gershwin ME, Patel F, Wilken R, Raychaudhuri S, Ruhaak LR, Lebrilla CB. 2015. Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun*. 57:1–13.
207. Lejeune J, Thibault G, Cartron G, Ohresser M, Watier H. 2010. [Implications of receptors for the Fc portion of IgG (FcγRs) in mechanism of action of therapeutic antibodies]. *Bull Cancer (Paris)*. 97:511–522.
208. Guilliams M, Bruhns P, Saeys Y, Hammad H, Lambrecht BN. 2014. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 14:94–108.
209. Cambier JC. 1995. Antigen and Fc receptor signaling. The awesome power of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM). *J Immunol Baltim Md 1950*. 155:3281–3285.
210. Ravetch JV. 1997. Fc receptors. *Curr Opin Immunol*. 9:121–125
211. Ravetch JV, Bolland S. 2001. IgG Fc Receptors. *Annu Rev Immunol*. 19:275–290.
212. van de Winkel JGJ. 2010. Fc receptors: role in biology and antibody therapy. *Immunol Lett*. 128:4–5.

213. Hartnell A, Kay AB, Wardlaw AJ. 1992. IFN-gamma induces expression of Fc gamma RIII (CD16) on human eosinophils. *J Immunol Baltim Md 1950*. 148:1471–1478.
214. Sutterwala FS, Noel GJ, Clynes R, Mosser DM. 1997. Selective suppression of interleukin-12 induction after macrophage receptor ligation. *J Exp Med*. 185:1977–1985.
215. Fanger NA, Wardwell K, Shen L, Tedder TF, Guyre PM. 1996. Type I (CD64) and type II (CD32) Fc gamma receptor-mediated phagocytosis by human blood dendritic cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 157:541–548.
216. Regnault A, Lankar D, Lacabanne V, Rodriguez A, Théry C, Rescigno M, Saito T, Verbeek S, Bonnerot C, Ricciardi-Castagnoli P, Amigorena S. 1999. Fc gamma receptor-mediated induction of dendritic cell maturation and major histocompatibility complex class I-restricted antigen presentation after immune complex internalization. *J Exp Med*. 189:371–380.
217. Sánchez-Mejorada G, Rosales C. 1998. Fc gamma receptor-mediated mitogen-activated protein kinase activation in monocytes is independent of Ras. *J Biol Chem*. 273:27610–27619.
218. Daëron M, Latour S, Malbec O, Espinosa E, Pina P, Pasmans S, Fridman WH. 1995. The same tyrosine-based inhibition motif, in the intracytoplasmic domain of Fc gamma RIIB, regulates negatively BCR-, TCR-, and FcR-dependent cell activation. *Immunity*. 3:635–646.
219. Mackay M, Stanevsky A, Wang T, Aranow C, Li M, Koenig S, Ravetch JV, Diamond B. 2006. Selective dysregulation of the Fc gamma RIIB receptor on memory B cells in SLE. *J Exp Med*. 203:2157–2164.
220. Horton HM, Chu SY, Ortiz EC, Pong E, Cemerski S, Leung IWL, Jacob N, Zalevsky J, Desjarlais JR, Stohl W, Szymkowski DE. 2011. Antibody-mediated coengagement of Fc gamma RIIB and B cell receptor complex suppresses humoral immunity in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Baltim Md 1950*. 186:4223–4233.
221. Nimmerjahn F, Ravetch JV. 2007. Fc-receptors as regulators of immunity. *Adv Immunol*. 96:179–204.
222. Ravetch JV, Lanier LL. 2000. Immune inhibitory receptors. *Science*. 290:84–89.

223. Van Den Herik-Oudijk IE, Westerdaal NA, Henriquez NV, Capel PJ, Van De Winkel JG. 1994. Functional analysis of human Fc gamma RII (CD32) isoforms expressed in B lymphocytes. *J Immunol Baltim Md 1950*. 152:574–585.
224. Koncz G, Pecht I, Gergely J, Sármay G. 1999. Fc gamma receptor-mediated inhibition of human B cell activation: the role of SHP-2 phosphatase. *Eur J Immunol*. 29:1980–1989.
225. Ono M, Bolland S, Tempst P, Ravetch JV. 1996. Role of the inositol phosphatase SHIP in negative regulation of the immune system by the receptor Fc(gamma)RIIB. *Nature*. 383:263–266.
226. Cady CT, Rice JS, Ott VL, Cambier JC. 2008. Regulation of hematopoietic cell function by inhibitory immunoglobulin G receptors and their inositol lipid phosphatase effectors. *Immunol Rev*. 224:44–57.
227. Liu Q, Sasaki T, Koziaradzki I, Wakeham A, Itie A, Dumont DJ, Penninger JM. 1999. SHIP is a negative regulator of growth factor receptor-mediated PKB/Akt activation and myeloid cell survival. *Genes Dev*. 13:786–791.
228. Tridandapani S, Kelley T, Pradhan M, Cooney D, Justement LB, Coggeshall KM. 1997. Recruitment and phosphorylation of SH2-containing inositol phosphatase and Shc to the B-cell Fc gamma immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif peptide motif. *Mol Cell Biol*. 17:4305–4311.
229. Tanguay D, Pavlovic S, Piatelli MJ, Bartek J, Chiles TC. 1999. B cell antigen receptor-mediated activation of cyclin-dependent retinoblastoma protein kinases and inhibition by co-cross-linking with Fc gamma receptors. *J Immunol Baltim Md 1950*. 163:3160–3168.
230. Minskoff SA, Matter K, Mellman I. 1998. Fc gamma RII-B1 regulates the presentation of B cell receptor-bound antigens. *J Immunol Baltim Md 1950*. 161:2079–2083.
231. Pritchard NR, Cutler AJ, Uribe S, Chadban SJ, Morley BJ, Smith KG. 2000. Autoimmune-prone mice share a promoter haplotype associated with reduced expression and function of the Fc receptor Fc gamma RII. *Curr Biol CB*. 10:227–230.

232. Pierson ER, Stromnes IM, Goverman JM. 2014. B Cells Promote Induction of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Facilitating Reactivation of T Cells in the Central Nervous System. *J Immunol.* 192:929–939.
233. Tzeng S-J, Bolland S, Inabe K, Kurosaki T, Pierce SK. 2005. The B cell inhibitory Fc receptor triggers apoptosis by a novel c-Abl family kinase-dependent pathway. *J Biol Chem.* 280:35247–35254.
234. Yada A, Ebihara S, Matsumura K, Endo S, Maeda T, Nakamura A, Akiyama K, Aiba S, Takai T. 2003. Accelerated antigen presentation and elicitation of humoral response in vivo by FcγRIIB- and FcγRI/III-mediated immune complex uptake. *Cell Immunol.* 225:21–32.
235. Amigorena S, Bonnerot C. 1999. Fc receptors for IgG and antigen presentation on MHC class I and class II molecules. *Semin Immunol.* 11:385–390.
236. El Shikh ME, El Sayed R, Szakal AK, Tew JG. 2006. Follicular dendritic cell (FDC)-FcγRIIB engagement via immune complexes induces the activated FDC phenotype associated with secondary follicle development. *Eur J Immunol.* 36:2715–2724.
237. Yuasa T, Isono T, Tooyama I, Seto A. 1999. Overproduction of gamma interferon in B/Jas inbred rabbits with herpes simplex virus encephalitis. *Microbiol Immunol.* 43:365–371.
238. Clatworthy MR, Smith KGC. 2004. FcγRIIb balances efficient pathogen clearance and the cytokine-mediated consequences of sepsis. *J Exp Med.* 199:717–723.
239. Nimmerjahn F, Ravetch JV. 2008. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 8:34–47.
240. Alizadeh BZ, Valdigem G, Coenen MJ, Zhernakova A, Franke B, Monsuur A, van Riel PL, Barrera P, Radstake TR, Roep BO, Wijmenga C, Koeleman BP. Association analysis of functional variants of the FcγRIIa and FcγRIIIa genes with type 1 diabetes, celiac disease and rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2552–9.
241. Raychaudhuri S, Thomson BP, Remmers EF, Eyre S, Hinks A, Guiducci C, Catanese JJ, Xie G, Stahl EA, Chen R, et al. 2009. Genetic variants at CD28, PRDM1 and CD2/CD58 are associated with rheumatoid arthritis risk. *Nat Genet.* 41:1313–1318.

242. Lee YH , Bae SC, chanson GG. FCGR2A, FCGR3A, polymorphismes FCGR3B et la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde: une méta-analyse. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct; 33 (5): 647-54.
243. Chang'e Zhang, Wenju Wang, Hong'e Zhang, Lulu Wei, and Shuping Guo. Association of *FCGR2A* rs1801274 polymorphism with susceptibility to autoimmune diseases: A meta-analysis *Oncotarget*. 2016 Jun 28; 7(26): 39436–39443.
244. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y, et al. 2009. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet*. 41:1325–1329.
245. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, Kelly JA, Dozmorov MG, Miceli-Richard C, Bowman S, et al. 2013. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjogren's syndrome. *Nat Genet*. 45:1284–1292.
246. Morgan AW, Barrett JH, Griffiths B, et al. Analysis of Fcg receptor haplotypes in rheumatoid arthritis: FCGR3A remains a major susceptibility gene at this locus, with an additional contribution from FCGR3B. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R5.
247. YOUNG HO LEE, JONG DAE JI and GWAN GYU SONG J. A Metaanalysis Associations Between *FCGR3A* Polymorphisms and Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *the Journal of Rheumatology* Volume 35, no. 11. 2008;35;2129-2135
248. Su K, Li X, Edberg JC, Wu J, Ferguson P, Kimberly RP. 2004. A Promoter Haplotype of the Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibitory Motif-Bearing FcγRIIb Alters Receptor Expression and Associates with Autoimmunity. II. Differential Binding of GATA4 and Yin-Yang1 Transcription Factors and Correlated Receptor Expression and Function. *J Immunol*. 172:7192–7199.
249. Afonina, I., Zivarts, M., Kutuyavin, I., et al. Efficient priming of PCR with short oligonucleotides conjugated to a minor groove binder. *Nucleic Acids Res*. 1997, Vol. 25.

250. Kutuyavin, I.V., Lukhtanov, E.A., Gamper, H.B., and Meyer, R.B. . Oligonucleotides with conjugated dihydropyrroloindole tripeptides: base composition and backbone effects on hybridization. *Nucleic Acids Res.* 1997, Vol. 25.
251. Bustin, S. A. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays. *Journal of Molecular Endocrinology.* 2000, Vol. 25.
252. Warmerdam PA, van de Winkel JG, Vlug A, Westerdaal NA, Capel PJ. 1991. A single amino acid in the second Ig-like domain of the human Fc gamma receptor II is critical for human IgG2 binding. *J Immunol.* 147:1338–1343.
253. Salmon JE, Edberg JC, Brogle NL, Kimberly RP. 1992. Allelic polymorphisms of human Fc gamma receptor IIA and Fc gamma receptor IIIB. Independent mechanisms for differences in human phagocyte function. *J Clin Invest.* 89:1274–1281.
254. El Bannoudi H, Ioan-Facsinay A, Toes RE. Bridging autoantibodies and arthritis: the role of Fc receptors. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 382, 303–319 (2014).
255. Yining Sun, Lingfei Mo, Xiuyuan Feng, Dongmei Yang, Taochao Tan, Lingxia Zeng, Lingyun Hui, Yawen Wang, Cheng Liu & LanHe *FCGR3A* Association of Fc gamma receptor type 2A and 3A phenotypes with rheumatoid arthritis in Chinese population *Pharmacogenomics* (2017) 18(3), 255–264
256. Chen J Y, C-M Wang, C-C Ma, L-A Hsu, H-H Ho, Y-JJ Wu, S-N Kuo, and J Wu. A transmembrane polymorphism in FcγRIIb (FCGR2B) is associated with the production of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in Taiwanese RA. *Genes Immun.* 2008 Dec; 9(8): 680–688.
257. Thabet MM, Huizinga TW, Marques RB *et al.* Contribution of Fc gamma receptor IIIA gene 158V/F polymorphism and copy number variation to the risk of ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 68(11), 1775–1780 (2009).
258. Robinson JI, Barrett JH, Taylor JC *et al.* Dissection of the *FCGR3A* association with RA: increased association in men and with autoantibody positive disease. *Ann. Rheum. Dis.* 69(6), 1054–1057 (2010).

259. Ierino FL, Hulett MD, McKenzie IF, et al. Mapping epitopes of human Fc gamma RII (CDw32) with monoclonal antibodies and recombinant receptors. *J Immunol* 1993;150(5):1794-803.
260. Brun JG, Madland TM, Vedeler CA. Immunoglobulin G Fc-receptor (FcgammaR) IIA, IIIA, and IIIB polymorphisms related to disease severity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 29(6), 1135–1140 (2002).
261. Tsukahara S, Ikari K, Sato E *et al.* Polymorphism in the gene encoding the Fcγ IIIA receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 67(12), 1791–1792 (2008).
262. Montes A, Perez-Pampin E, Joven B *et al.* FCGR polymorphisms in the treatment of rheumatoid arthritis with Fc-containing TNF inhibitors. *Pharmacogenomics* , 333–345 (2015).
263. Montes A, Perez-Pampin E, Narvaez J *et al.* Association of FCGR2A with the response to infliximab treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet. Genomics* 24(5), 238–245 (2014).
- <http://www.das-score.nl/> (Le 20/06/2012).
- <http://www.das-score.nl/> (Le 20/06/2012).
- <http://www.rhumato.info/Steinbrocker.htm> (Le 20/06/2012).

TAS NOUR EL HOUDA  
nasanousa@gmail.com

BRAHIMI AICHA  
Aich8@gmail.com

**Résumé :** Les récepteurs du Fc des Immunoglobulines G (FcγR) sont impliqués dans de nombreuses réactions immunitaires. Deux groupes de faible affinité existent : les FcγRIIa/b/c et les FcγRIIIa/b, FcγRIIb étant le seul inhibiteur. Plusieurs polymorphismes, modifiant l'affinité au ligand et la réponse du récepteur, sont favorisés par une pression de sélection infectieuse et associés aux Maladies Auto-Immunes (MAI). Nous avons étudié l'association des polymorphismes FcγRIIa-R131H et FcγRIIIa-F158V à la PR dans notre population. Nos résultats montrent que le phénotype FcγRIIIa-158VF peut avoir un rôle protecteur avec l'atteinte de la PR tandis que le phénotype FcγRIIa-131HH pourrait être un biomarqueur de l'inflammation chez les patients Algériens atteints de PR.

**Abstract:** Immunoglobulin G Fc receptors (FcγR) are involved in many immune responses. Two low affinity groups exist: FcγRIIa / b / c and FcγRIIIa / b, FcγRIIb being the only inhibitor. Several polymorphisms, modifying the ligand affinity and the receptor response, are favored by an infectious selection pressure and associated with Autoimmune Diseases (MAI). We studied the association of FcγRIIa-R131H and FcγRIIIa-F158V polymorphisms to RA in our population. Our results show that the FcγRIIIa-158VF phenotype may have a protective role with RA involvement while the FcγRIIa-131HH phenotype could be a biomarker of inflammation in Algerian patients with RA.