

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Saad Dahlab Blida

Faculté De Médecine Département de Pharmacie



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de**  
**Docteur en pharmacie**

**Actualités diagnostic immuno-clinique et suivi des  
patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde**

**Intitulé :**

Session 2022

Présenté par :

- **BOUAZGHI Nouha**

Membres du jury :

- **Dr CHERGUELAIN.E.K** Président (Maître-assistant en immunologie)
- **Dr DERMOUCHE.I** Examinatrice (Assistante en immunologie)
- **Dr SALAH.K** Examinatrice (Assistante en immunologie)

Encadré par :

- **Pr BENAIZ.O** (Maître de conférences en pharmacie galénique)
- **Pr BOUDJELLA.M L** (Professeur en immunologie)

## REMERCIEMENTS

*Tout d'abord, je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné les moyens, la force et la patience durant toutes ces années d'études, afin que je puisse en arriver là et pouvoir réaliser ce travail.*

*Je tiens à remercier et témoigner ma reconnaissance :*

*À mes encadreurs Pr **BENAZIZ.O** & Pr **BOUDJELLA.M L** qui m'ont proposé le thème de ce mémoire, pour leurs conseils et leurs temps consacré afin de réaliser ce travail.*

*Aux membres du jury, Dr **CHERGUELAIN.E.K**, Dr **DERMOUCHE.I**, et Dr **SALAH.K**, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce modeste travail, d'apporter leurs réflexions et leurs critiques scientifiques.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes plus grandes estimations et de mes profonds respects.*

# DÉDICACES

Je dédie ce travail ;

À mes chers parents, ma chère maman ABLA Z'HOR, la plus belle maman au monde entier. Mon papa d'amour AHMED, le plus noble homme au monde entier. Je vous dois tout et je ne saurai jamais vous le rendre assez. Pour tout ce que vous avez fait pour moi, votre amour et vos sacrifices, vous m'avez inculquée les principes et les bonnes manières, toujours là à me soutenir et à m'encourager depuis ma tendre enfance, à me forger sur la foi, la volonté et la persévérance. Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Vous êtes mon meilleur exemple et ma fierté, je vous aime du plus profond de mon cœur, qu'Allah vous protège et vous garde pour moi.

À mon plus grand frère Sedik, qui m'a appris à faire la prière en étant une petite fille. À mes sœurs : Affaf et Salsabil, à mon deuxième frère Younes, je sais que ma réussite est très importante pour vous. Que Dieu vous paye Pour tous vos bienfaits.

À mon mari qui n'a jamais cessé de m'encourager et de me soutenir, pour lequel aucune dédicace ne saura exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien-être depuis toujours.

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la Réalisation de ce travail.

À tous mes enseignants des différents cycles.

À toutes les personnes qui me sont chères

# Liste des Figures

**Figure 01 :** Main normale (gauche) comparée à une main avec déviation ulnaire.

**Figure 02 :** Modèle conceptuel décrivant les facteurs impliqués dans le développement de la PR auto-anticorps-positve.

**Figure 03 :** Configuration 3D du HLA DR4.

**Figure 04 :** Loci de risque génétique (classés selon la taille de l'effet) prédisposant au développement de la PR.

**Figure 05 :** Carte postale métier « dentiste ou arracheur de dents » scène humoristique (années 1920, France).

**Figure 06 :** Lien entre pathobionte gingival et polyarthrite rhumatoïde.

**Figure 07 :** Composition du microbiote intestinal.

**Figure 08 :** Pathomécanisme de la PR.

**Figure 09 :** conditions d'application des critères ACR/EULAR 2010.

**Figure 10 :** Doigts « en fuseau » : arthrosynovite des interphalanges proximales.

**Figure 11 :** Topographie articulaire de type polyarthrite rhumatoïde et arthrose.

**Figure 12 :** la déviation cubitale des doigts en “coup de vent”.

**Figure 13 :** Atteinte métacarpo-phalangienne (l'aspect classique de pouce en “Z”) .

**Figure 14 :** Le pied de la polyarthrite rhumatoïde.

**Figure 15 :** Les nodules rhumatoïdes (Item 121 : COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie).

**Figure 16 :** Symptômes extra-articulaires accompagnant la PR.

**Figure 17 :** Rôle hypothétique de la citrullination dans la PR.

**Figure 18 :** Des facteurs génétiques et environnementaux, tels que le tabagisme et l'apparition possible d'enzymes bactériennes PAD, entraînent des modifications protéiques post-traductionnelles dans les tissus enflammés. La dégradation de la tolérance immunitaire chez les personnes sensibles peut entraîner la formation d'anticorps et une inflammation systémique.

## **Liste des tableaux**

**Tableau 01** : Prévalence globale de la PR pour tous les âges puis par tranche d'âge à partir de 55 ans

**Tableau 02** : Facteurs de risques avérés pour la PR

**Tableau 03** : critères ACR/EULAR 2010

**Tableau 04** : Autres déviations et déformations des articulations

# Table des matières

INTRODUCTION :	2
1. DEFINITION :	4
2. EPIDEMIOLOGIE :	5
3. Compréhension conceptuelle du développement de l'arthrite rhumatoïde :	6
3.1 Auto-immunité et maladie auto-immune différentes phases du développement de la PR :	9
3.2 Transition de l'auto-immunité à la maladie auto-immune :	10
3.3 La phase d'initiation de la synovite inflammatoire :	13
4. PHYSIOPATHOLOGIE :	16
4.1 Facteurs déclenchants :	16
4.1.1 Facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux :	16
A. Génétique :	16
A.1. Autres loci :	17
A.2 Le gène PTPN22 :	18
A.3 le gène PADI4 :	18
A. Susceptibilité génétique a la PR :	19
C. Facteurs intrinsèques et environnementaux :	22
C.1 Le stress :	22
C.2 Les hormones :	22
C.3 Le tabac :	23
C.4 Les infections :	24
C.5 Parodontite et PR :	24
D. PR et microbiote intestinal :	27
5. Mécanisme pathologique de la PR :	29
5.1. Contribution des cellules dendritiques à l'établissement et au maintien de l'inflammation dans la PR :	30
5.2. L'inflammation articulaire dans la PR est médiée par les lymphocytes T, les lymphocytes B, les macrophages et les fibroblastes :	31
5.3. Contribution des cytokines à l'inflammation dans la PR :	32
5.4 Contribution des lymphocytes B et des auto-anticorps à la pathogenèse de la PR :	36
5.5. La PR entraîne également une néovascularisation :	38
1. CRITÈRES DE CLASSIFICATION ACR ET EULAR 2010 de la PR :	40
2. Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde :	42

2.1	La phase débutante : .....	42
2.2	La phase d'état : .....	44
1.	Atteintes articulaires : .....	44
2.	Atteintes extra-articulaires : .....	47
3.	Diagnostic clinique de la polyarthrite rhumatoïde : .....	51
3.1	Les radiographies standard : .....	51
3.2	L'échographie articulaire : .....	51
3.3	L'imagerie par résonance magnétique : .....	51
4.	Diagnostic immunologique de la PR : .....	52
	Les marqueurs immunologiques de la PR : .....	52
	A –Marqueurs spécifiques : .....	52
	1-Le facteur rhumatoïde : .....	52
	<i>Caractéristique de FR</i> : .....	52
	.2 Les anticorps antiprotéines / peptides citrulinés ACPA : .....	55
	<i>Caractéristiques</i> .....	55
	3. Les antipeptides cycliques citrulinés ( <i>anti-ccp</i> ) : .....	66
	B. MARQUEURS NON SPECIFIQUES : .....	67
	1. TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : .....	70
	2. Gestion de la rémission sous traitement : .....	73
	3. Conclusion : .....	74
	1. Les objectifs : .....	76
	2. Type d'étude : .....	76
	3. Critères d'inclusion : .....	76
	4. Technique de dosage : .....	76
	-L'agglutination : .....	76
	-Technique d'agglutination indirecte ou passives : .....	77
	-Test du latex et Waaler-Rose pour la recherche du facteur Rhumatoïde (FR) : .....	77
	ANA (anticorps antinucléaires) .....	78
	Méthodes de détection.....	78
	Discussion : .....	93
	Conclusion : .....	95

---

# LA PARTIE THEORIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

---



## INTRODUCTION :

*La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique affectant les articulations. Elle se caractérise par une inflammation symétrique progressive des articulations touchées entraînant la destruction du cartilage, l'érosion osseuse et l'invalidité [1]. Alors qu'au départ, seules quelques articulations sont touchées, à des stades ultérieurs, de nombreuses articulations sont touchées et les symptômes extraarticulaires sont fréquents (voir ci-dessous) [2].*

*Avec une prévalence allant de 0,4 % à 1,3 % de la population selon le sexe (les femmes sont touchées deux à trois fois plus souvent que les hommes), l'âge (la fréquence des nouveaux diagnostics de PR atteint des sommets au cours de la sixième décennie de vie) et le collectif de patients étudiés (la fréquence de la PR augmente du sud au nord et est plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales) [[1],[2],[3],[4],[5]], La PR est l'une des maladies inflammatoires chroniques les plus répandues [1].*

*Cliniquement, les symptômes de la PR diffèrent considérablement entre la PR à un stade précoce et les stades ultérieurs insuffisamment traités de la maladie. La PR à un stade précoce est caractérisée par des symptômes pathologiques généralisés tels que la fatigue, la sensation de grippe, les articulations enflées et sensibles et la raideur matinale ; et s'accompagne de niveaux élevés de protéine C-réactive (CRP) et d'une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR) [6]. En revanche, la PR insuffisamment traitée présente un tableau clinique complexe avec l'apparition d'une manifestatio systémique grave*

*tels que les épanchements pleuraux, les nodules pulmonaires et les maladies pulmonaires interstitielles, les lymphomes, la vascularite dans les artères de petite ou moyenne taille, la kératoconjonctivite, l'athérosclérose, les anomalies hématologiques (p. ex. anémie, leucopénie, neutropénie, éosinophilie, thrombocytopénie ou thrombocytose), le malalignement articulaire, la perte d'amplitude de mouvement, l'érosion osseuse, la destruction du cartilage et les nodules rhumatismaux (examinés en détail dans [ [1],[2],[7]) . Prises ensemble, ces manifestations systémiques causées par l'état inflammatoire chronique chez les patients atteints de PR entraînent une mortalité accrue.*

---

# CHAPITRE 1 : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

---

## 1. DEFINITION :

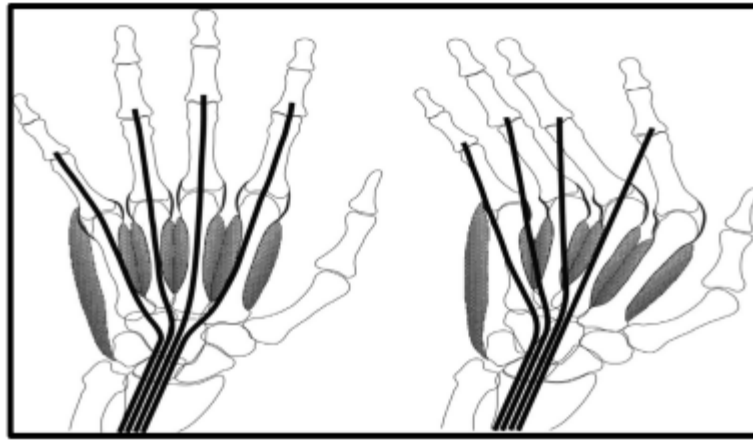
La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire systémique qui est à présent considérée en grande partie comme une maladie des articulations (c.-à-d., arthrite inflammatoire [AI]), bien que plusieurs systèmes d'organes soient connus pour être également concernés, y compris les systèmes pulmonaire, cardiovasculaire, oculaire et cutané [8].

La PR est caractérisée par une synovite chronique, dans laquelle le tissu pannus inflammatoire hautement cellulaire infiltre le cartilage, les ligaments et les tendons. Il en résulte une érosion du cartilage, une destruction progressive des os, une déstabilisation des ligaments et une altération du glissement des tendons qui contribuent à la raideur, à la douleur et finalement aux malformations articulaires [9].

La (PR) est générée par une réponse auto-immune dans laquelle le système immunitaire inné (cellules dendritiques, macrophages) présente des antigènes au système immunitaire adaptatif (cellules T, cellules B) lançant une cascade inflammatoire, qui favorise l'inflammation locale de la membrane synoviale (synovite) et entraîne la destruction du cartilage et des composants osseux des articulations. Au fil du temps, il existe une forte association entre le degré cumulé de synovite et le développement de la dégénérescence articulaire [10].

Les difformités dans les premiers PR non traités sont d'abord passivement corrigeables, mais peuvent avec le temps conduire à un mouvement limité, et enfin à des difformités fixes. Elle touche généralement les articulations de l'extrémité supérieure distale, et plus de 80 % des patients ont un dysfonctionnement des mains (Figure 1). L'inflammation des articulations et la déformation des articulations contribuent toutes les deux aux limitations de mouvement et provoquent un handicap entraînant des difficultés dans l'exécution des activités de la vie quotidienne (AVQ). Les symptômes dus à l'atteinte du poignet et de la main et aux limitations connexes de la fonction et de l'AVQ sont communs à la fois au début et à la fin de la PR [9].

Toutes les complications engendrées par la PR prouvent la nécessité et l'importance des soins spécialisés et l'évaluation rapide des patients par un rhumatologue [11].



**Figure 1:** Main normale (gauche) comparée à une main avec déviation ulnaire. [12]

## 2. EPIDEMIOLOGIE :

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prévalence de la PR varie entre 0,3% et 1% dans les pays industrialisés [13]. D'une manière générale, les données actuelles concernant la prévalence de la PR sont fortement fluctuantes [14]. Dans une étude récente, la prévalence mondiale globale ajustée à l'âge, en 2010, a été estimée à 0,24% [IC95% : 0,23% à 0,25%] et apparaît fortement variable en fonction des régions géographiques, avec l'existence d'un gradient Nord-Sud et d'une hétérogénéité inter-régionale. Par exemple, la prévalence est de 0,46% [IC95% : 0,3% à 0,7%] pour la région australienne, de 0,44% [IC95% : 0,4% à 0,5%] pour l'Europe de l'ouest et l'Amérique du nord alors qu'elle n'est que de 0,16% [IC95% : 0,14% à 0,19%] pour la région nord-africaine [15]. Il existe des exceptions avec une forte prévalence chez les Indiens Pima (5,3%) et chez les Indiens Chippewa (6,8%). La PR est entre deux à cinq fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Par exemple, en France, la prévalence de la PR est estimée à 0,51% chez la femme et 0,09% chez l'homme [16]. Quoiqu'il en soit, une donnée reste stable sur l'ensemble du globe, c'est l'augmentation de la prévalence avec l'âge (Tableau 1) ([15] ; [17]).

**Tableau 1 :** Prévalence globale de la PR pour tous les âges puis par tranche d'âge à partir de 55 ans

Etude montrant une prévalence multipliée par 5 entre la prévalence globale et la prévalence à l'âge de 85 ans (d'après Global Burden of Disease, 2015).

IC: Intervalle de confiance

Age (années )	Prévalence (%)	Borne inférieure de l'IC (%)	Borne supérieure de l'IC (%)
Tous les ages	0,24	0,23	0,25
55-64	0,53	0,51	0,55
65-74	0,78	0,75	0,82
75-84	1,06	1,01	1,11
85 et plus	1,35	1,28	1,43

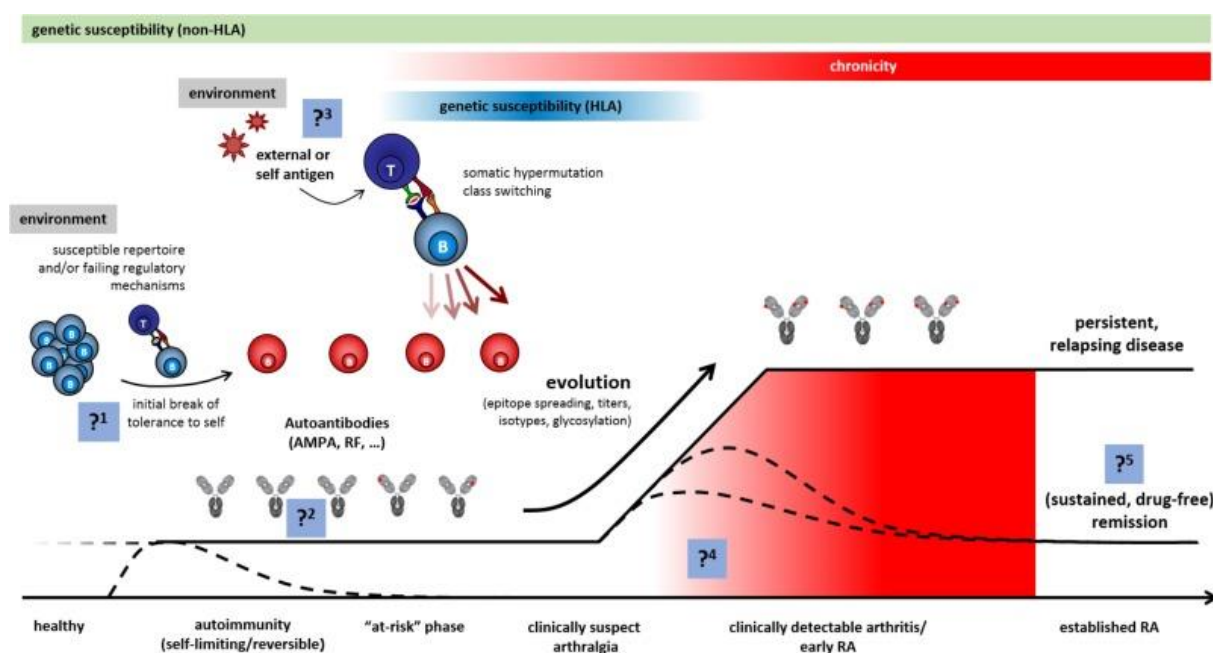
### 3. Compréhension conceptuelle du développement de l'arthrite rhumatoïde :

Comme indiqué ci-dessus, la génétique indique que le phénotype clinique de la PR se sépare dans au moins deux entités pathologiques différentes pour lesquelles la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes protéiques citrullinés (ACPA) sert de biomarqueur testable et de substitut des processus immunologiques sous-jacents [[18],[19],[20] , [21], [22]]. Cette observation a joué un rôle déterminant dans la recherche intensive sur l'étiologie de la maladie ACPA-positiv. Avec la reconnaissance de la présence d'ACAM dans la phase pré-maladie apparemment saine et sans symptômes de la PR [[23], [24]], une analyse détaillée des effets de risque médiés par l'ACPA dans cette phase et dans la phase d'arthralgie cliniquement suspecte (CSA) [[25], [26] , [27]], et un raffinement détaillé de la contribution des allèles HLA-SE à la maladie [[28],[29]],

Cela a conduit à un cadre conceptuel du développement de la PR qui a maintenant des implications cliniques traduisibles (Fig. 2). En fait, les définitions descriptives cliniques et immunologiques des différentes phases de la maladie ont permis l'élaboration de modèles de

prédiction pour les personnes à risque avant la maladie et la conduite de premiers essais cliniques visant à prévenir la maladie dans la phase de PR préclinique [(Gerlag et al., 2019),[31]].

L'étiologie de la maladie ACPA-négative et de ses stades de développement, cependant, est encore mal étudiée et moins bien comprise. Ici aussi, nous nous concentrerons sur notre compréhension actuelle de la réponse de l'ACPA, sur la description récente des auto-anticorps contre d'autres modifications protéiques post-traductionnelles et sur les implications potentielles de ces réponses dans la pathogenèse de la maladie.



**Figure 2 :** Modèle conceptuel décrivant les facteurs impliqués dans le développement de la PR auto-anticorps-positives

Représentation schématique des événements immunologiques dans la phase précédente de la PR auto-anticorps positive, combinée à plusieurs questions qui restent sans réponse à ce jour. En se déplaçant de gauche à droite, la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux régissent probablement la rupture la plus précoce de l'auto-tolérance, qui pourrait se produire sous l'influence des lymphocytes T et/ou des déclencheurs innés sur la base d'un répertoire de cellules B génétiquement sensible et/ou de mécanismes/points de contrôle de la tolérance défaillants.

Dans le modèle représenté, ces premiers événements conduisent à une auto-immunité systémique (c'est-à-dire la présence détectable d'auto-anticorps tels que l'AMPA ou la RF) qui est initialement réversible et auto-limitante. Sous l'influence de déclencheurs répétitifs et/ou d'autres facteurs inconnus, l'auto-immunité systémique transitoire peut devenir persistante mais peut rester cliniquement au repos pendant de nombreuses années. La présence de glycanes dans le domaine variable ACPA-IgG (représenté par des points rouges) à ce stade confère un risque de développement futur de la PR; ces glycanes sont très abondants dans les maladies établies. Avant le développement de l'arthrite, la réponse des lymphocytes B AMPA évolue et s'élargit, comme en témoignent l'augmentation des titres sériques, la propagation de l'épitope, l'utilisation prolongée de l'isotype et les changements dans la glycosylation de l'anticorps Fc. La positivité HLA-SE prédispose fortement à cette étape (plutôt qu'à la rupture initiale de la tolérance), ce qui indique que l'évolution pré-maladie de la réponse AMPA est probablement régie par les lymphocytes T. La façon dont ces processus finissent par induire une inflammation dans les articulations reste incertaine.

Questions sans réponse :

- 1 : Quels facteurs/antigènes (soi et/ou étrangers) et modifications induisent la rupture initiale de la tolérance aux auto-antigènes ?
- 2 : Quels facteurs induisent la persistance de l'auto-immunité systémique ?
- 3 : Quels antigènes (soi et/ou étrangers) sont à l'origine de l'évolution de la réponse AMPA, c'est-à-dire la transition de l'auto-immunité systémique aux maladies auto-immunes ?
- 4 : Les processus immunologiques décrits finissent-ils par induire une inflammation synoviale, et comment ?
- 5 : La réponse à l'AMPA et ses caractéristiques déterminent-elles la persistance et la chronicité de la maladie, et les processus sous-jacents à la réponse à l'AMPA sont-ils réversibles dans la maladie établie ?

### 3.1 Auto-immunité et maladie auto-immune différentes phases du développement de la PR :

Dans de nombreuses maladies auto-immunes, l'auto-immunité (telle que définie par la présence d'auto-anticorps qui s'associent plus ou moins spécifiquement à la maladie) précède le développement de la maladie auto-immune. Dans de nombreux cas, cette observation est basée sur des études rétrospectives à partir de cohortes de patients atteints d'une maladie établie [[32],[24],[33]]. Par conséquent, pendant longtemps, il a été (et dans de nombreux cas est encore) incomplètement compris si la présence d'auto-anticorps spécifiques à la maladie chez les individus sans symptômes conduit inévitablement à la maladie à un moment donné, ou si l'auto-immunité est réversible sans une voie prédéfinie vers la maladie chronique. Pour la PR, des études basées sur la population et la famille chez des jumeaux et chez des parents au premier degré de patients ont mis en lumière ces questions [[34],[35],[36], [37], [38]]. L'ACPA mais aussi les RF et les anticorps dirigés contre les protéines carbamylées (aCarP), sont clairement détectables et fréquemment présents dans la phase précédant la PR. Des déclencheurs externes tels que le tabagisme pourrait être impliqués dans une rupture initiale de la tolérance et ont été identifiés comme des facteurs de risque pour le développement de ces auto-anticorps [[39],[40],[41]]. En outre, la prévalence de l'ACPA chez les parents sains et au premier degré des patients atteints de PR augmente avec l'âge, en particulier chez les femmes ménopausées [42]. Si elle est présente au moment du diagnostic (c.-à-d. en présence d'arthrite cliniquement détectable), l'ACAM associée à la gravité de la maladie, a un impact négatif sur les chances d'obtenir une rémission soutenue sans médicament et, par conséquent, confère un risque de chronicité de la maladie [27]. De plus, si elle est présente dans la phase d'arthralgie cliniquement suspecte (ASC), une phase à risque récemment définie de PR imminente dans laquelle la progression vers l'arthrite inflammatoire dans les deux ans est d'environ 20%, l'ACPA confère fortement un risque de progression avec une valeur prédictive positive de 63% [[25],[43],[44]]. Par conséquent, il est concevable que l'ACPA et/ ou la réponse auto-immune sous-jacente, pour laquelle l'ACPA peut être des marqueurs de substitution, soient directement impliqués dans le développement et le maintien de l'arthrite chronique.

Dans la population générale, cependant, cela pourrait être différent car la prévalence de l'ACAM dépasse la prévalence de la PR POSITIVE DE LPA [[45],[46]]. En outre, chez les parents sains au premier degré des patients, la positivité ACPA est relativement fréquente, mais pas un trait stable [47]. En fait, dans une étude récente menée chez des Nord-Américains autochtones en bonne santé, le retour de la positivité ACPA à un état séronégatif était fréquent,



bien qu'il s'agisse d'une population génétiquement sensible avec un taux d'incidence élevé de PR séropositive [48]. Même si l'ACPA et la RF étaient présentes, une séroréversion a été fréquemment observée, avec une probabilité de double positivité ACPA / RF revenant à une séronégativité après cinq ans de plus de 30%. Par conséquent, l'auto-immunité telle que définie par la présence d'ACPA ou de RF est en soi un état potentiellement transitoire et réversible qui nécessite probablement des déclencheurs supplémentaires pour se développer en une réponse auto-immune chronique soutenue qui finit par s'associer à la précipitation de la maladie.

### 3.2 Transition de l'auto-immunité à la maladie auto-immune :

Compte tenu de ces considérations, il est difficile d'identifier, de définir et de comprendre les mécanismes qui conduisent à la transition de l'auto-immunité (potentiellement réversible) à une maladie auto-immune (potentiellement irréversible et chronique). Dans ce contexte, une importance particulière revient à l'observation que les allèles HLA-SE confèrent un risque de PR ACPA-positif plutôt qu'une auto-immunité ACPA-positif en l'absence d'arthrite inflammatoire (Fig. 2). En fait, deux études indépendantes ont démontré la quasi-absence d'un effet de risque HLA-SE sur la présence d'ACPA chez les personnes sans PR [[49], [50]]. Cela suggère que la transition de l'auto-immunité à la maladie auto-immune nécessite des effets immunologiques médiés par HLA de classe II, ce qui implique un rôle pour les cellules T dans cette phase, comme indiqué ci-dessus. Pour éviter toute confusion, la rupture initiale de la tolérance aux antigènes citrullinés, qui conduit à la génération initiale d'ACPA, pourrait bien être contrôlée par les lymphocytes T, car le passage de la classe des immunoglobulines (Ig) aux IgG se produit déjà dans la phase la plus précoce, non associée à HLA-SE. Cependant, cela n'a pas été formellement démontré et reste une question de spéculation, d'autant plus que l'aide des lymphocytes T aux lymphocytes B n'est pas une condition préalable absolue à la recombinaison de commutation de classe Ig [51]. De plus, le répertoire des récepteurs des lymphocytes B (BCR) des lymphocytes B exprimant l'ACPA dans cette phase n'a pas encore été défini. D'autre part, l'association HLA-SE avec la PR ACPA-positif indique qu'une deuxième réponse des lymphocytes T potentiellement différente pourrait être nécessaire pour initier la transition vers une réponse ACPA pertinente pour la maladie. À ce jour, la nature de cette réponse, les antigènes reconnus et la dynamique par laquelle elle pourrait avoir un impact sur une réponse préexistante des cellules B ACPA restent insaisissables.

Néanmoins, le concept d'aide des lymphocytes T en tant que moteur de la phase de transition vers la maladie est étayé par l'observation que la réponse ACPA s'étend clairement

avant le développement de l'arthrite inflammatoire, avec des changements phénotypiques compatibles avec un processus piloté par les lymphocytes T [52]. Par exemple, le profil de reconnaissance de l'épitope de l'ACPA dans le sérum s'élargit avant l'apparition de l'arthrite, avec des épitopes nouvellement reconnus recrutés dans le répertoire [[53],[54]]; les taux sériques d'IgG-ACPA augmentent et les taux d'ACPA avec des isotypes Ig supplémentaires sont exprimés [[55],[56]].

En outre, plusieurs changements intéressants dans la glycosylation des IGG ACPA sécrétés ont été détectés dans la phase préclinique de la PR [[57],[58],[59]]. En ce qui concerne la queue FC ACPA-IgG, un changement vers un profil fc-glycosylation associé aux fonctions effectrices pro-inflammatoires a été noté peu de temps avant l'apparition de l'arthrite, une découverte qui, chez la souris, pourrait être mécaniquement liée à l'impact des cellules Th17 sur, dans ce cas, les cellules B spécifiques du collagène de type II [60]. Dans l'arthrite expérimentale, ces cellules Th17 se sont accumulées dans les centres germinaux pendant la phase pré-de l'arthrite et ont supprimé l'expression des sialyltransférases dans les plasmablastes, conduisant à l'expression de molécules IgG avec des Fc-glycanes dépourvus d'acide sialique, un phénotype étroitement lié au déclenchement accru des récepteurs ITAM, c'est-à-dire l'activation des récepteurs Fc [[61],[62]]. Bien que ces observations suggèrent qu'un effet médié par les lymphocytes T sur la réponse des lymphocytes B ACPA pourrait se produire dans une relation temporelle relativement étroite avec l'apparition de l'arthrite inflammatoire, la dynamique de la phase de transition dans la PR humaine n'est essentiellement pas claire.

À cet égard, il est intrigant de constater que les molécules ACPA-IgG dans la phase de PR établie portaient non seulement des glycanes de queue Fc, mais aussi des glycanes abondants dans le domaine variable d'anticorps (V-) [63]. Ces glycanes ressemblent à ceux que l'on trouve sur la queue Fc, car ils sont tous deux liés à l'épine dorsale protéique par des résidus d'asparagine (N) et, par conséquent, appartiennent à la famille des N-glycanes [64]. Cependant, contrairement aux glycanes FC ACPA, les glycanes présents dans les domaines V ACPA-IgG sont fortement galactosylés et sialylés. En outre, ces glycanes se trouvent sur presque toutes les molécules ACPA-IgG sécrétées (>90%), alors que ce n'est le cas que pour 15 à 25% des molécules IgG sériques conventionnelles [65]. En fait, entre deux et jusqu'à six glycanes liés à l'azote ont été détectés sur des IGG ACPA individuels et situés dans la chaîne lourde, la chaîne légère ou dans les deux [[66],[67]].

Jusqu'à présent, aucun autre auto-anticorps n'a été décrit qui porte des N-glycanes du domaine V à une fréquence similaire, ce qui soulève la question de savoir si ces glycanes

pourraient conférer des fonctions effectrices à ACPA-IgG qui pourraient être pertinentes pour la maladie.

Actuellement, il reste encore à répondre à cette question, en particulier pour les IGG ACPA-Sécrétés. Cependant, la présence abondante de glycanes du domaine V est informative en ce qui concerne la réponse des cellules B ACPA et son développement, car la N-glycosylation nécessite la présence d'une séquence consensuelle définie dans l'épine dorsale protéique du domaine V. De telles séquences consensuelles de N-glycosylation consistent en un séquon tripeptide (Asn-X-Ser/Thr (où X est n'importe quel acide aminé sauf la proline)) qui n'est codé que par très peu de gènes de la région V du répertoire germinale [68]. Ainsi, les lymphocytes B exprimant des récepteurs de lymphocytes B glycosylés du domaine V (BCR) doivent soit exprimer l'une de ces régions V (ce qui conduirait à un répertoire très restreint et spécifique à l'antigène), soit générer des sites de N-glycosylation de novo dans la région V, ce qui est possible lors de l'hypermutation somatique, un processus généralement initié lors des réponses du centre germinale sous l'influence des lymphocytes T auxiliaires [69].

En fait, l'analyse détaillée des séquences de BCR spécifiques de l'antigène citrulliné a démontré la présence de sites de N-glycosylation dans près de 90% des régions V ACPA-IgG, ce qui dépasse de loin la fréquence de ces sites dans un répertoire sain [70]. Il est toutefois important de noter que tous les sites détectés ont effectivement été générés par mutation, ce qui rend très probable que les lymphocytes B exprimant l'ACPA reçoivent une aide des lymphocytes T pendant leur développement et / ou leur expansion. Dans le même temps, cela soulève la question intrigante de savoir si l'ACPA-IgG dans la phase la plus précoce de l'auto-immunité asymptomatique présente également une N-glycosylation de la région V à un degré similaire, ou si l'apparition de cette caractéristique pourrait servir de marqueur signalant l'aide des lymphocytes T dans la phase de transition vers une maladie auto-immune. Jusqu'à présent, cette question a été étudiée dans deux études, qui ont toutes deux montré que la glycosylation de la région V ACPA-IgG peut déjà être trouvée dans la phase de PR préclinique [[71],[72]].

Notamment, cependant, le degré de glycosylation du domaine V de l'ACPA chez les parents sains au premier degré POSITIFS DE L'ACPA des patients autochtones nord-américains atteints de PR était significativement plus faible que chez les patients atteints de PR établie [73]. En fait, un degré élevé de glycosylation du domaine V dans la phase pré-maladie était un puissant prédicteur de la transition vers l'arthrite inflammatoire.

De plus, la deuxième étude a démontré une association entre la présence d'allèles HLA-SE et le degré de glycosylation du domaine V ACPA-IgG [74].

Ensemble, ces observations correspondent bien au concept d'aide des lymphocytes T en tant que déclencheur de maturation d'une réponse préexistante des lymphocytes B ACPA vers un stade dans lequel elle pourrait avoir un impact sur ou entraîner des précipitations de maladies (Figure 2).

Cependant, comme un degré élevé de glycosylation du domaine V était déjà présent chez certaines personnes des années avant l'apparition de l'arthrite, il est probable que la maturation induite par les lymphocytes T de la réponse des lymphocytes B ACPA ne soit pas un événement unique, mais un processus qui nécessite plutôt plusieurs cycles d'aide répétitive des lymphocytes T, éventuellement entraînés par différents antigènes et / ou différentes cellules T qui peuvent s'étendre sur une période de plusieurs années. En outre, il est concevable que d'autres facteurs, jusqu'à présent non identifiés, puissent être impliqués qui influencent la dynamique de ce processus.

### 3.3 La phase d'initiation de la synovite inflammatoire :

Les aspects discutés ci-dessus délimitent notre compréhension actuelle des processus immunologiques qui conduisent à la précipitation de la maladie chez les patients présentant une réponse ACPA. La façon dont ces processus conduisent finalement à une inflammation synoviale des articulations et à l'érosion des os, cependant, n'est pas claire. Comme nous le verrons ci-dessous, l'hypothèse selon laquelle les APAC eux-mêmes en tant qu'auto-anticorps fonctionnels jouent un rôle déterminant dans les changements inflammatoires précoces et la perte osseuse a fait l'objet d'un débat et nécessite encore des recherches détaillées. Cependant, des preuves circonstancielles suggèrent que les cellules B, qu'elles soient auto-réactives ou non, sont pertinentes pour l'initiation de l'inflammation synoviale et les changements osseux observés au cours de ce processus. Un épuisement thérapeutique en un cours des lymphocytes B avec le rituximab (un anticorps monoclonal ciblant la molécule CD20 exprimée par des lymphocytes B immatures, naïfs et mémoires) chez les personnes à risque ACPA et/ou RF positives atteintes d'arthralgie, par exemple, a causé un certain retard dans la transition vers l'arthrite inflammatoire [75].

De plus, un sous-ensemble d'individus à risque abritait des clones de cellules B dominants (potentiellement des plasmablastes) dans la circulation dans la phase pré-arthritique, une caractéristique fortement associée à la progression vers la PR [76]. Curieusement, ces clones ont disparu de la circulation dans la phase de l'arthrite et sont devenus détectables dans le tissu synovial, ce qui soulève la possibilité que la migration précoce des plasmablastes vers le compartiment synovial puisse être impliquée dans le déclenchement de l'inflammation

synoviale. En fait, les premières études ont déjà démontré la présence de clones de cellules B apparentés dans différentes articulations chez des patients atteints d'une maladie établie [77].

Notamment, l'expansion clonale des cellules B dans la phase pré-arthritique a été observée indépendamment de la présence d'ACPA, et la spécificité des clones expansés reste jusqu'à présent inconnue. Néanmoins, des cellules B et plasmacellules exprimant l'ACPA ont été détectées dans le compartiment synovial [78], et le concept de cellules B activées clonalement en tant que moteurs de la transition vers l'arthrite correspondrait bien aux données susmentionnées. Par conséquent, ce concept mérite une étude plus approfondie, en particulier en ce qui concerne son aptitude à l'intervention thérapeutique.

D'un point de vue plus structurel, des études histologiques chez la souris et des études de biopsie articulaire chez des personnes à risque RF et/ou ACPA positives chez l'homme indiquent que le tissu synovial reste normal jusqu'à peu de temps (un laps de jours chez la souris) avant l'apparition de l'arthrite macroscopique/cliniquement détectable [[79],[80]]. Dans des modèles animaux, l'activation de synoviocytes de type macrophage et une infiltration de lymphocytes T CD4+ ont été notées comme les premiers événements histologiques [81]. De plus, l'infiltration des gaines tendineuses par les cellules inflammatoires et la formation d'ostéoclastes à proximité des tendons enflammés ont été notées dans la phase préclinique de l'arthrite expérimentale [82]. Chez l'homme, des études d'imagerie chez des patients atteints d'ASC ont démontré la présence d'une inflammation subclinique sous la forme de divers degrés de synovite, d'œdème de la moelle osseuse et/ou de ténosynovite dans la phase pré-arthritique de la PR [[83],[84]]. Cette inflammation subclinique par IRM s'est associée au développement clinique de l'arthrite et a précédé l'arthrite de quelques semaines à quelques mois [25].

Notamment, de telles caractéristiques générales de l'inflammation subclinique n'étaient pas limitées au groupe d'individus auto-anticorps positifs, mais pouvaient également être trouvées dans le sous-groupe ACPA-négatif. De plus, l'inflammation subclinique par IRM était également associée au développement d'érosions articulaires [[85],[86]]. En fait, des changements structurels dans l'architecture osseuse ont déjà pu être détectés chez les individus en bonne santé POSITIFS À l'ACPA, ainsi qu'une perte de densité minérale osseuse [87].

Toujours dans l'arthrite précoce, la perte de densité minérale osseuse a été notée comme une caractéristique remarquable du sous-ensemble ACPA-positif, et des études mécanistes suggèrent que les cellules B activées peuvent favoriser ce processus par la sécrétion de RANKL [[88], [89], [90]].

Jusqu'à présent, cependant, la séquence des événements en ce qui concerne le développement d'une inflammation subclinique dans les différentes structures liées aux

articulations (os, synoviale, tendons), c'est-à-dire si l'inflammation commence à l'intérieur de l'articulation ou plutôt à l'extérieur, n'est pas encore tout à fait claire [91].

Dans une analyse transversale de personnes ACPA positives sans arthrite, la ténosynovite détectée par IRM était la caractéristique la plus répandue, suivie de la synovite et, moins fréquemment, de l'œdème de la moelle osseuse [92]. Dans les analyses d'imagerie longitudinale utilisant l'IRM chez les personnes atteintes d'ASC, la ténosynovite et la synovite ont été trouvées de manière comparable comme les premières caractéristiques, tandis que l'œdème de la moelle osseuse (un substitut de l'ostéite contenant des infiltrats lymphocytaires) semblait se produire comme un événement secondaire [93]. La question de savoir si tel est le cas pendant les stades de développement de la PR ACPA-positif et ACPA-négatif nécessite une enquête plus approfondie, en particulier parce que les personnes ACPA-positives ont montré des scores d'ostéite plus élevés dès la présentation par rapport à leurs homologues ACPA-négatifs. Indépendamment de la relation temporelle, cependant, plusieurs études ont démontré que l'œdème de la moelle osseuse (ostéite) est fortement associé au développement d'érosions osseuses dans l'arthrite précoce et indifférenciée, la PR précoce mais aussi dans la phase établie de la maladie, indépendamment de la synovite [[94], [95], [96], [97]].

Pris ensemble, les mécanismes (immunologiques) sous-jacents à l'apparition de l'inflammation synoviale et de l'ostéite doivent être davantage délimités, car une intervention ciblée dans cette phase promet de prévenir la maladie. Contrairement à la phase de positivité de l'ACPA en santé dans laquelle le taux de conversion en arthrite est faible, de sorte que la conduite des essais cliniques est difficile, la phase d'arthralgie cliniquement suspecte est maintenant bien définie et la conduite des essais est réalisable [[98],[44],[99]].

Le choix de l'intervention, cependant, doit passer d'approches plutôt empiriques à une intervention ciblée basée sur une connaissance détaillée des processus pathologiques sous-jacents. Il reste à montrer si la chronicité peut (encore) être évitée à ce stade, mais comme une intervention (très) précoce dans la PR augmente les chances d'atteindre une rémission soutenue sans médicament (un proxy pour la guérison), la prémisse est favorable.

## 4. PHYSIOPATHOLOGIE :

### 4.1 Facteurs déclenchants :

La polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle dont l'étiologie reste inconnue. Plusieurs types de facteurs d'ordre génétique, environnementaux et hormonaux vont influencer sur l'induction de la pathologie et/ou aggraver son incidence. Nous développerons certaines de ces hypothèses dans la suite du document.

#### 4.1.1 Facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux :

##### A. Génétique :

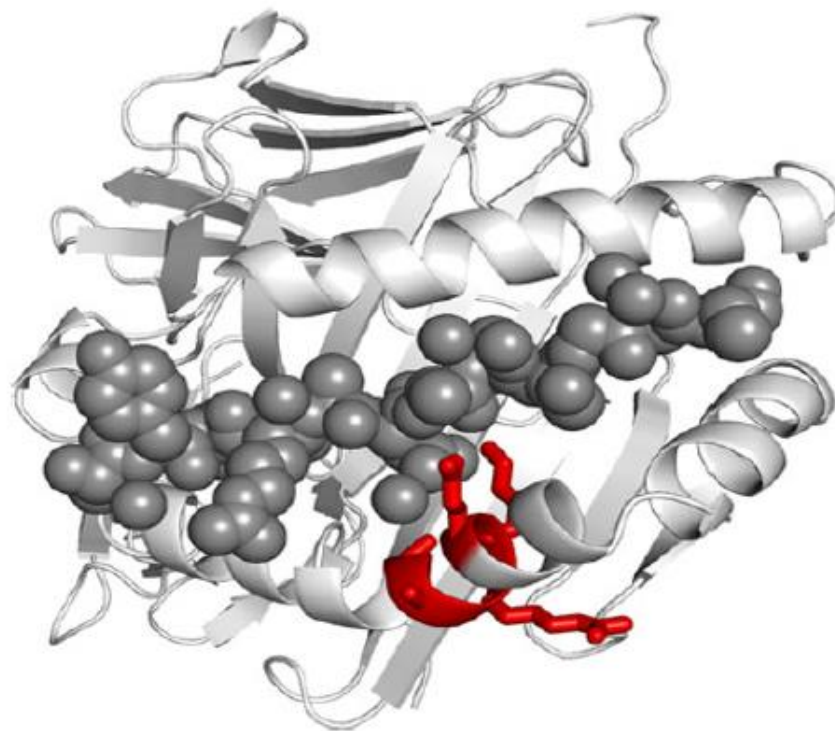
Il existe une prédisposition génétique au déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde. Cette prédisposition génétique participe à hauteur de 50-60% au déclenchement de la PR [100].

Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de type II :

Les molécules HLA-DR sont des hétérodimères, constitués d'une chaîne alpha et beta présentant les peptides antigéniques aux lymphocytes T. Ce sont les facteurs génétiques responsables de la polyarthrite rhumatoïde les plus importants puisqu'ils concourent à hauteur de 40% au risque familiale par la présence du locus HLA-DRB1 (HLA-DRB1\*0401, DRB1\*0404, DRB1\*0405, DRB1\*0101 et DRB1\*0102), sur le bras court du chromosome 6. Ces allèles codent pour des molécules human leukocyte antigen (HLA) de classe II avec une séquence commune d'acides aminés (RAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne  $\beta$  et qui correspond au site impliqué dans la reconnaissance antigénique des cellules présentant l'antigène (CPA). Cette séquence commune formant la quatrième poche de présentation du peptide est aussi appelée « épitope partagé » [101]. Cet épitope partagé aurait un rôle dans la promotion d'une réponse auto-immune par dérèglement de la fonction de reconnaissance antigénique mais également par la sélection d'un répertoire de cellules T pathologiques particulières présentant une sénescence accrue. Il a également été prouvé qu'il existe de fortes similitudes moléculaires avec certains peptides microbiens ce qui provoquerait une réaction inflammatoire accrue. Une autre hypothèse est que cet épitope partagé augmenterait la sénescence des cellules T et potentialiserait ainsi la signalisation pro-inflammatoire dans la PR. Plusieurs études ont par ailleurs démontré que la présence des facteurs ACPA (Anticorps antipeptides citrullinés) essentiels au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde est associée à la possession de l'allèle HLA-DRB1 dans les populations

européennes et asiatiques [102] [103]. L'allèle HLA DRB1\*04 est retrouvé dans la majorité des PR agressives, avec des érosions ostéoarticulaires précoces et sévères [104].

En résumé les allèles du HLA DRB1 portant l'épitope partagé prédisposent à la production d'anticorps contre les résidus citrullinés de protéines endogènes (telles que la vimentine ou la filaggrine). La présence d'un allèle multiplie par 3 le risque de PR et la présence de deux allèles par 20. Néanmoins le typage HLA DRB1 n'est pas utilisé pour le diagnostic de PR en effet lorsque sa prévalence est de 70% dans les PR confirmées, celui-ci est également retrouvé chez 30% de la population générale, ainsi son intérêt diagnostique est limité



**Figure 03 :** Configuration 3D du HLA DR4

*(Source : Bax et al., 2011)*

#### A.1. Autres loci :

Une association indéniable a été observée entre PR et HLA DR4 mais d'autres loci semblent également impliqués parmi eux : PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), PADI4 (peptidyl arginine désaminase, type 4), CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen

4), et divers loci correspondant à des récepteurs aux cytokines (TNF, interleukin-1, 10 et 18), STAT 4.



Ces gènes ont été corrélés à la PR à un degré plus ou moins marqué avec des niveaux de preuves très variables aussi nous traiterons uniquement les loci du gène PTPN22 et PADI4 [105] [106] (Weyand et al., 1995b).

Il semblerait que ces gènes ont un effet réel mais modeste sur le risque de développer une PR :

Une augmentation modérée du risque ne pouvant être objectivée que dans des études de cohorte larges leur impact est encore sous-estimé aujourd'hui [108] [109] [110] [111] [112].

## A.2 Le gène PTPN22 :

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre gène PTPN22 et déclenchement de la PR [113]. Le gène PTPN22 sera traduit en une protéine Lyp à activité tyrosine phosphatase (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22) qui inhibe l'activation des lymphocytes (B et T).

L'allèle à risque est deux fois plus présent chez les patients atteints de PR que chez les patients sans PR.

Ce gène n'est pas spécifique au développement d'une PR, en effet, ce polymorphisme est aussi associé à d'autres pathologies comme le diabète de type 1, la sclérose en plaque ou la sclérodermie [114].

## A.3 le gène PADI4 :

Une corrélation forte a été retrouvée dans la population Japonaise mais pas dans la population caucasienne [115].

**Tableau 02 : Facteurs de risques avérés pour la PR**

Facteur de risque genetique	Niveau de preuve	Specificité pour la PR
Alleles HLA - DRB1	Confirmé	OUI
PTNP22	Confirmé	OUI
PADI4	Confirmé	Oui pour population japonaise
Facteur de risque environnemental		
Tabac	Confirmé	NON
Infections	Confirmé	NON

### A. Susceptibilité génétique a la PR :

La prédisposition génétique joue un rôle important dans le développement de la PR. La concordance de la maladie n'est que d'environ 15% chez les jumeaux identiques, mais son héritabilité globale (une mesure quantitative de la quantité de variation de la susceptibilité à la maladie qui peut être expliquée par des facteurs génétiques) a été estimée à 66% [116]. Bien que cela souligne l'importance des loci de risque génétique pour la PR, le degré de risque génétique chez les jumeaux indique que les facteurs environnementaux, probablement les événements infectieux, doivent également jouer un rôle décisif supplémentaire. Le séquençage approfondi du génome entier à l'aide de diverses cohortes dans le monde entier a révélé un grand nombre de loci de risque génétique associés à la PR (Fig. 1) [117].

La plupart d'entre eux ne sont pas uniques à la PR, mais reflètent plutôt des allèles de susceptibilité qui s'associent également à d'autres maladies auto-immunes, telles que la protéine tyrosine phosphatase, le non-récepteur de type 22 (PTPN22), pour lequel un polymorphisme

mononucléotidique commun confère un risque accru de développement du diabète de type 1, de la PR, du lupus érythémateux disséminé, du vitiligo et de la maladie de Graves. C'est également le cas pour les variantes génétiques dans la région HLA de classe II sur le chromosome 6, qui recèle l'effet de risque le plus fort pour de nombreuses maladies auto-immunes, y compris la PR. Cependant, l'association HLA dans la PR est en soi distincte et unique car la prédisposition génétique la plus forte à la PR est associée à l'héritage d'haplotypes HLA particuliers. Ceux-ci sont caractérisés par des allèles HLA-DRB1 (en particulier DR4 et DR1) qui spécifient des molécules portant un motif « partagé » de cinq acides aminés (QKRAA, QRRAA ou RRRAA dans les positions 70 à 74 de la chaîne DRB1) codant pour la poche de liaison peptidique P4 chargée positivement, un motif qui est devenu connu sous le nom « d'épitope partagé » (SE) [[118],[119]].

Notamment, les allèles HLA-DRB1 porteurs de ces SE, et en fait de nombreux autres loci de risque génétique identifiés dans d'autres régions chromosomiques, se sont avérés ne prédisposer qu'à la PR ACPA-positif, tandis que les allèles HLA non porteurs de SE (en particulier HLA-DR3 [[120],[121]]) sont des variantes de risque de maladie ACPA-négative. Bien que cela suggère que les maladies ACPA positives et négatives sont deux entités distinctes de la maladie, cela pourrait également expliquer pourquoi la présence de HLA-DR4 est associée à une évolution pire de la PR avec une destruction articulaire sévère, en particulier lorsque les deux chromosomes codent pour cette molécule (« double dose » du gène). À ce jour, on ne comprend toujours pas bien comment les haplotypes HLA-DRB1 porteurs de SE confèrent un risque de PR ACPA-positif. Mécaniquement, la prédisposition HLA-DR suggère la capacité des molécules HLA-DR porteuses de SE à présenter des auto-peptides qui conduisent à un répertoire toléré de lymphocytes T CD4. Ces peptides porteraient probablement une charge négative ou neutre à P4, ce qui leur permettrait de se lier à la poche P4 de la molécule SE chargée positivement, tandis que les peptides contenant de l'arginine chargée positivement ou de la lysine à P4 seraient peu susceptibles de se lier avec une affinité mesurable en raison de la répulsion de charges similaires. Par conséquent, une hypothèse des effets de la citrullination est que des peptides modifiés sont créés qui peuvent se lier (plus efficacement) aux molécules de susceptibilité codées pour la classe II du CMH. En modifiant la propriété des peptides contenant de l'arginine chargée positivement ou de la lysine à P4, ceux-ci se lieraient aux molécules SE, sur la base de la modification impliquant la conversion des résidus d'arginine et de lysine en citrulline neutre-polaire [122].

En effet, plusieurs études ont démontré que les peptides citrullinés sont logés dans la poche de liaison aux peptides plus efficacement que leurs homologues natifs [[123],[124]]. Cependant,

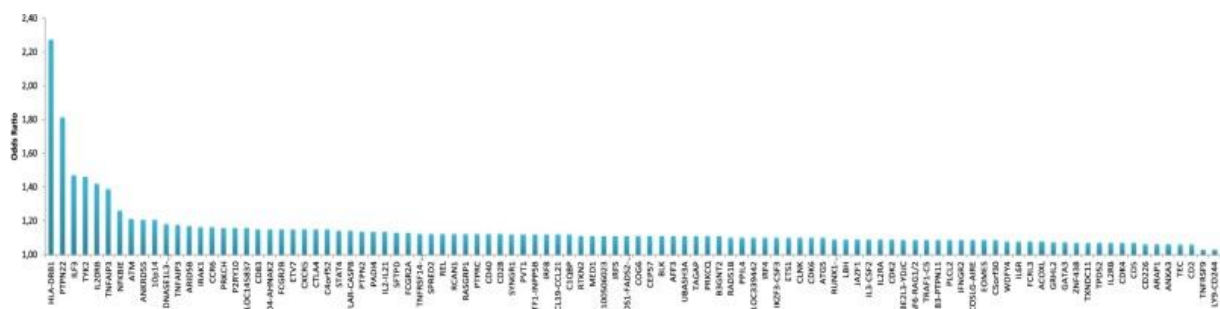
des travaux dans la chaîne bêta de HLA-DR (11, 71 et 74) et une dans HLA-B et une dans les chaînes plus récentes ont affiné l'association HLA et révélé que trois positions d'acides aminés bêta de HLA-DPB1 (toutes deux à la position 9) sont responsables de l'association avec RA [125].

En outre, des études de liaison détaillées ont montré que la présentation améliorée des peptides citrullinés ne semble pas se limiter uniquement aux molécules HLA portant un motif SE, car une liaison peptidique différentielle a également été trouvée pour certaines molécules et poches HLA-DQ dans les molécules porteuses HLA-DRB1 SE autres que P4 [126].

Par conséquent, la base moléculaire de l'effet de risque de PR conféré par les molécules HLA-SE et sa contribution à la perte de tolérance aux antigènes citrullinés peuvent être plus complexes que prévu dans l'hypothèse SE originale. Par conséquent, des questions centrales sans réponse dans la pathogenèse de la PR demeurent, en particulier :

Quels peptides pertinents sont présentés par les molécules codées par ces allèles de susceptibilité ?

Comment la réponse des lymphocytes T dans la PR est-elle liée à la reconnaissance de ces peptides et comment ces événements contribuent-ils à l'origine de la maladie ?



**Figure 04** : Loci de risque génétique (classés selon la taille de l'effet) prédisposant au développement de la PR (Messemaker et al., Journal of Autoimmunity 64 (2015) 74-81).

Un deuxième effet potentiel de la citrullination est la création de néo-peptides à la suite de la modification du traitement des peptides en affectant la conformation moléculaire par interruption

de la liaison H à l'arginine et à la lysine, respectivement, et entraînerait la génération et la liaison du CMH de nouveaux peptides, non présents lors de la formation et de la tolérance initiale du répertoire des lymphocytes T CD4 [127]. On peut imaginer que pendant la phase cliniquement asymptomatique (préclinique) de la séropositivité des auto-anticorps (voir ci-dessous), la génération continue d'auto-protéines modifiées supplémentaires et leur interaction avec les anticorps RF, ACPA et anti-CarbP produits localement renforcent l'activation des lymphocytes T. Cela pourrait conduire à la génération d'un nombre croissant de peptides modifiés qui sont reconnus (« propagation de l'épitope ») et favoriserait la sélection de cellules T apparentées ayant une plus grande affinité pour les auto-peptides. Cela conduirait finalement à une maladie clinique.

## C. Facteurs intrinsèques et environnementaux

Des facteurs environnementaux, mal connus aujourd'hui, sont majoritairement responsables du déclenchement de cette maladie.

### C.1 Le stress :

Le stress est un facteur de risque avéré : dans 20 à 30% des cas de PR surviennent après un événement marquant (deuil, accouchement, séparation etc.).

### C.2 Les hormones :

Des facteurs hormonaux entrent également en ligne de compte puisque la polyarthrite rhumatoïde touche essentiellement les femmes en période de ménopause (sex ratio 3/1 et 4/1 pour les PR précoces), de plus on note fréquemment une atténuation de la clinique pendant la grossesse et une recrudescence des poussées à l'accouchement [128] [129].

La NHS (National Health Service) a démontré une incidence plus importante de polyarthrite rhumatoïde chez les femmes ayant des cycles menstruels irréguliers et un âge de ménarche  $\leq 10$  ans [130].

Les études sont discordantes sur l'influence des hormones exogènes : il semblerait que les pilules oestro-progestatives et le traitement hormonal substitutif agissent précocement sur la dérégulation du système immunitaire en réduisant le risque de formation d'auto-anticorps ce qui semble retarder le début et la sévérité de la maladie sans modifier son incidence.

### C.3 Le tabac :

L'intoxication tabagique a été corrélée au déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde et en accentue la sévérité : la production d'anticorps anti-CCP (anti-peptide citrullinés nommés également ACPA), marqueurs de la sévérité de la PR, est plus importante chez les patients fumeurs [131].

Le tabac favorise la citrullination des résidus arginine des protéines endogènes [132].

La cohorte E3N étude ayant inclus 100 000 femmes depuis 1990 a permis d'étudier l'impact de certains facteurs environnementaux sur le développement de la PR.

Cette étude de cohorte a suivi prospectivement des femmes nées entre 1925 et 1950 et affiliées au régime d'assurance maladie de la MGEN (éducation nationale). Ces femmes recevaient un questionnaire tous les 2 à 3 ans pendant 25 ans : 3000 femmes sur les 100 000 ont répondu oui à la question « avez-vous une polyarthrite rhumatoïde ? ».

Sur les 3000 sujets ayant répondu oui : la moitié des cas étaient des PR prévalentes (ayant déjà une PR à l'inclusion) et l'autre moitié des PR incidentes (diagnostiquées après inclusion dans la cohorte).

Ces questionnaires sont une source importante de données démographiques et médicales mais aussi sur les habitudes alimentaires, les habits (alcool, tabac etc.), les facteurs environnementaux dans l'enfance, les expositions professionnelles etc.

A partir des données de cette cohorte l'équipe du Pr Seror a mis en place une étude nommée ENVIRA (environnement et polyarthrite rhumatoïde) pour étudier les facteurs environnementaux impactant le développement de la PR.

A partir de la cohorte E3N l'équipe du Pr Seror a récolté les données de remboursement de médicaments des femmes de la cohorte depuis 2004 auprès de la MGEN.

Ils ont alors confronté les données entre les patientes ayant déclaré avoir une PR et celles ayant effectivement eu un traitement par Méthotrexate, Léflunomide et/ou biothérapies : cela a permis d'isoler un groupe de 380 patientes avec une PR incidente.

L'équipe du Pr Seror a alors pu analyser l'impact du tabac sur le développement de la polyarthrite rhumatoïde : les données récoltées ont permis de confirmer l'augmentation du risque de développement du PR lié au tabagisme actif à l'âge adulte de 1,37 à 1,40.

Cette étude a également étudié l'impact du tabagisme passif dans l'enfance : il semblerait que le risque passe à 1,73 (IC-Intervalle de Confiance 95%, 1,20-2,50) lorsque ce facteur est surajouté au tabagisme actif à l'âge adulte.

Le sur-risque (73%) est donc significatif, comparativement aux patientes qui n'ont ni fumé ni été victime de tabagisme passif dans l'enfance. Concernant les patientes qui fument et n'ont pas été sujet au tabagisme passif dans l'enfance ce risque passe à 37%. « Il semblerait donc y avoir un effet additif du tabagisme passif dans l'enfance sur le risque de survenue de la PR. Il apparait ainsi fondamental de sensibiliser les patients sur la nécessité d'arrêter de fumer, en particulier chez ceux à risque de PR. Il confirme aussi qu'il faut supprimer le tabagisme de l'environnement de l'enfant, en particulier lorsqu'il y a des antécédents familiaux de polyarthrite rhumatoïde », a conclu le Pr Seror [133].

L'intoxication alcoolique n'a quant à elle pas été corrélée de manière directe à la PR.

#### C.4 Les infections :

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre infections bactériennes ou virales et le déclenchement de la PR : L'Epstein-Barr virus, les infections bactériennes à E. coli et les infections à mycobactéries sont les principaux agents en cause [134].

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des récepteurs Toll like (TLR). Le récepteur TLR4 est activé par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec les oligonucléotides CpG présents dans l'ADN bactérien. Ces dérivés bactériens pourraient déclencher une réaction inflammatoire à l'origine de la PR et également maintenir une stimulation de l'immunité innée avec la libération en cascade de nombreuses cytokines (l'IL-1, l'IL-6 et le TNF $\alpha$ ) auto alimentant le syndrome inflammatoire.

#### C.5 Parodontite et PR :

Un fait clinique marquant de la PR est la forte association entre PR et parodontite. On désigne par parodontite chronique une inflammation localisée dans la gencive et l'os alvéolaire. Cette inflammation conduit à la destruction de l'os et du tissu qui soutient la dent. Cette corrélation a été observée il y a longtemps et une extraction dentaire des dents fragiles été proposée en prévention chez les patients atteints de PR [135].



**Figure 05 :** Carte postale métier « dentiste ou arracheur de dents » scène humoristique (années 1920, France)

Source : *Le microbiote intestinal un organe à part entière* P. Marteau et Joel Doré

Les extractions dentaires ont été proposées au XXe siècle pour améliorer la polyarthrite rhumatoïde. Les recherches récentes sur le microbiote humain ont permis d'élucider le lien entre polyarthrite et parodontite. Une étude américaine a estimé que le risque de parodontite chez les patients atteints de PR été augmenté dans 64, 8% des cas [136].

Une étude française quant à elle estime que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde souffrent deux fois plus souvent de parodontites et cela sans lien avec les syndromes de Sjögren (dit syndrome sec) secondaire à la PR [137]

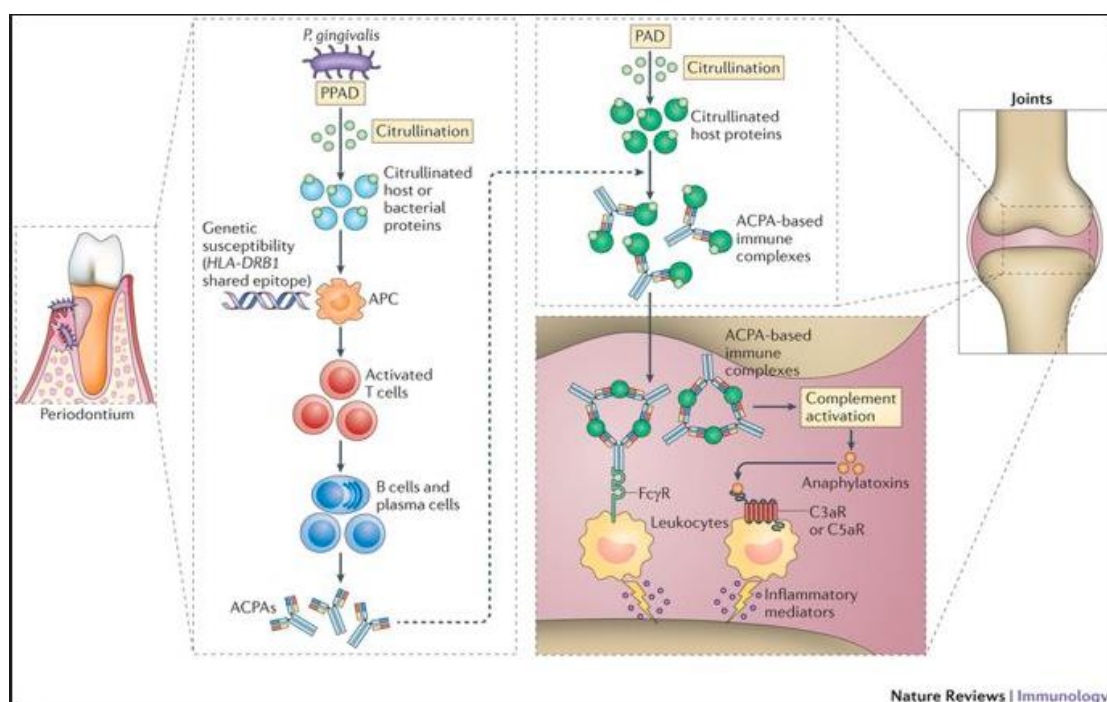
De l'ADN de pathobiontes gingivaux a été retrouvé dans le liquide synovial et des anticorps anti *Porphyromonas gingivalis* et *nigrescens*, anti *Prevotella intermedia* et anti *Tannerella forsythia*.

Une bactérie nous intéresse particulièrement il s'agit de *Porphyromonas gingivalis* qui a la particularité de produire le peptidylarginine désaminase (PAD) et serait à l'origine d'une citrullination de peptides endogènes ; participant ainsi à l'initiation de l'auto-immunité de la PR.



Il est à noter que le diagnostic biologique de la polyarthrite rhumatoïde repose sur le dosage des anticorps anti-peptide citrique citrulliné ou anti-CCP : test avec une Sensibilité de 70%, et une spécificité > 90%.

La production d'anticorps anti-CCP (anti-peptide citrullinés) est marqueur de la sévérité de la PR. Il faut savoir que l'enzyme PADI n'est retrouvée chez aucun procaryotes sauf *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*). Il est également à noter qu'il existe des similitudes (dans le mécanisme physiopathologique) entre parodontite et synovite : l'inflammation chronique conduit à la résorption osseuse dans la cavité buccale pour l'un et dans l'articulation pour l'autre [138].



**Figure 06 :** Lien entre pathobionte gingival et polyarthrite rhumatoïde Source : Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nature Reviews Immunology 2015

Le schéma ci-dessus présente le lien entre pathobionte gingival et polyarthrite rhumatoïde [139]. Le mécanisme le plus probable est une cascade débutant par une inflammation de la gencive due aux dépôts alimentaires et au tartre.

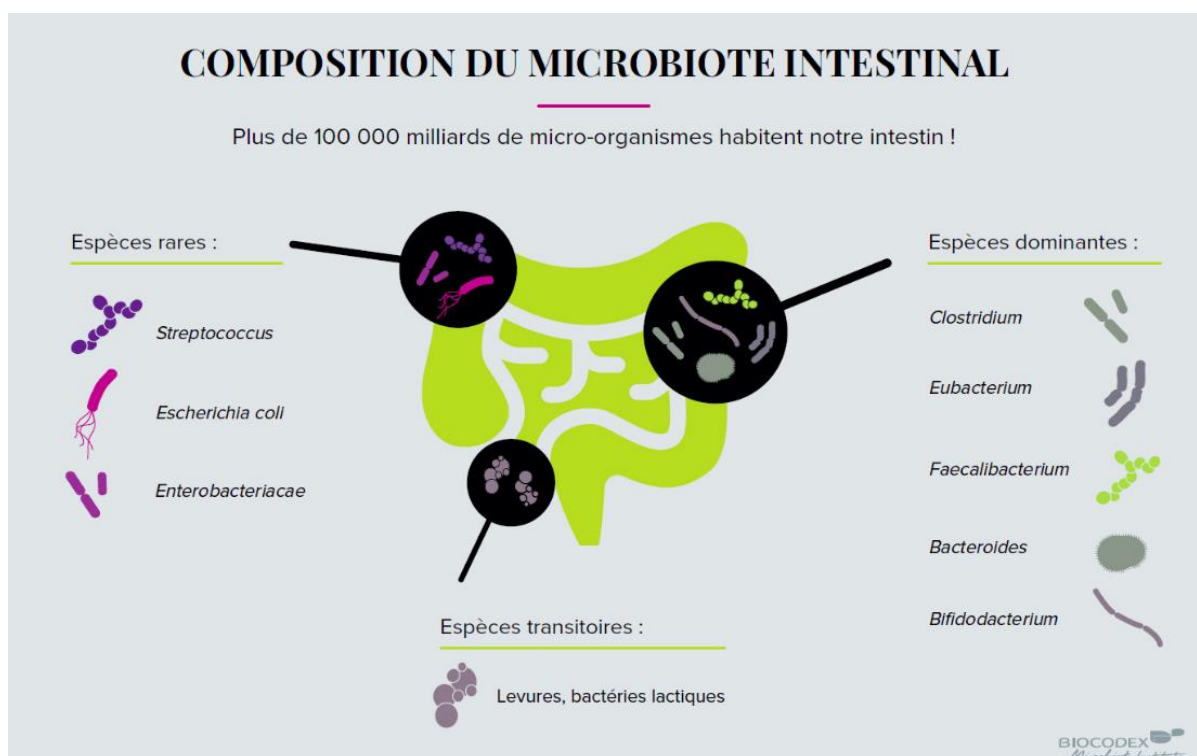
Cette inflammation peut être accentuée par le tabagisme. L'inflammation locale va faciliter la pénétration de certains germes comme *Porphyromonas gingivalis*. Une fois dans la muqueuse gingivale *P. gingivalis* va induire une citrullination d'auto-antigènes endogènes pouvant conduire à

des réactions auto-immunes avec activation des LB, formation de complexes immuns et migration de ceux-ci vers les articulations ce qui perpétuera l'inflammation locale.

P. *Gingivalis* a également la capacité de migrer au-delà de la sphère buccale et sera ainsi à l'origine de réactions de citrullination au sein même des articulations. Il est important d'insister sur le fait que l'immunisation à l'égard des néo-épitopes citrullinés se fait préférentiellement sur un terrain génétique prédisposé à la PR (affinité importante des résidus citrullinés pour les molécules HLA de classe II) mais est aussi favorisée par certains facteurs environnementaux comme le tabac.

#### D. PR et microbiote intestinal :

Le tube digestif de la bouche à l'anus représente une surface de 300 m<sup>2</sup> (équivalent à deux terrains de tennis). La flore bactérienne colonisant l'intestin est nommée microbiote intestinal. Le microbiote intestinal est un écosystème vivant microscopique regroupant 100. 000 milliards de micro-organismes avec 99% d'anaérobies strictes.



**Figure 07 :** Composition du microbiote intestinal

Source : Laboratoire Biocodex

A l'état physiologique le microbiote intestinal regroupe des espèces dominantes, des espèces rares et des espèces transitoires (cf schéma ci-dessus).

On compte 3 grandes familles :

- \* les Firmicutes
- \* les Bactériidies
- \* les Actinobactéries.

On constate un gradient croissant de concentration oral-anal avec une concentration maximale dans le colon. Le microbiote assure diverses missions : il a ainsi une fonction trophique permettant la maturation du tube digestif et du système immunitaire, une fonction métabolique (assurant la fermentation des aliments), une fonction de défense avec un effet barrière et anti- toxines.

Cet écosystème agit en symbiose avec l'homme et peut être déséquilibré par divers facteurs (antibiotiques, maladies auto-immunitaires etc. ...). Des études récentes sur le microbiote fécal ont permis de mettre en avant un autre aspect de la PR : la modification de la flore intestinale. On constate ainsi que la bactérie *Prevotella copri* est présente chez 75% des patients en début de PR contre 21% chez les sujets sains.

Fait marquant : après traitement P. Copri n'est plus présent que chez 1/10ème des patients avec une PR. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde on constate un déséquilibre du microbiote avec une baisse significative de *Bifidobacteria*, *Bacteroides-Porphyrromonas-Prevotella*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium rectale-Clostridium coccoides*.

Une étude de grande envergure sur la population chinoise a confirmé la présence d'une dysbiose chez les patients atteints de PR : cette étude longitudinale a étudié la flore fécale mais aussi la salive et les dents des sujets poly-arthritiques avant et après mise sous traitement. Les conclusions rapportent un microbiote intestinal riche en bactéries à gram positif à la coloratio de Graam (*Clostridium*, *Lactobacillus*) et une baisse significative d'*Hæmophilus* et *Firmicutes* [140].

L'étude ENVIRA basée sur les données de l'étude E3N (cf. Lien entre PR et tabac) a trouvé un lien épidémiologique entre diarrhées chroniques et développement de la PR. L'équipe du Pr Seror a étudié les questionnaires remplis des années avant le déclenchement de la PR : les

patientes ayant déclaré être sujettes à des diarrhées chroniques étaient 2,5 fois plus nombreuses à développer une PR ultérieurement.

Ce lien entre troubles digestifs chroniques et survenue ultérieure de la PR vient renforcer l'idée d'un rôle du microbiote dans le déclenchement de la PR. Le rôle exact du microbiote intestinal dans le déclenchement de la PR reste à définir : s'agit-il d'une cause ou d'un effet ?

On constate de manière certaine un mimétisme moléculaire entre certaines bactéries et les cellules du soi qui pourrait être responsable du déclenchement de l'auto-immunité.

Par ailleurs, l'inflammation chronique est responsable d'une altération de la perméabilité intestinale et mène à une stimulation de la réponse immunitaire : ainsi beaucoup de pathologies inflammatoires associent atteintes du système digestif et rhumatologie (notamment pour les spondylarthrites).

Le microbiote communique avec le système immunitaire et des études sont en cours pour définir l'impact exact du microbiote sur les pathologies inflammatoires chroniques dont la PR [141] [142] [143] [144] [145] [146] [147] [148] [149].

## 5. Mécanisme pathologique de la PR :

Dans la PR, la destruction des tissus auto-immuns se présente sous la forme d'une synovite, une inflammation de la capsule articulaire composée de la membrane synoviale, du liquide synovial et des os respectifs [7]. Cette inflammation articulaire est initiée et maintenue par une interaction complexe entre différents sous-types de cellules dendritiques (DC), les cellules T, les macrophages, les cellules B, les neutrophiles, les fibroblastes et les ostéoclastes. Étant donné que les autoantigènes spécifiques de la PR omniprésents ne peuvent pas être complètement éliminés, cette activation continue des cellules immunitaires entraîne un état inflammatoire chronique auto-perpétuant dans l'articulation et un gonflement de la membrane synoviale qui est reconnu par les patients affectés comme une douleur et un gonflement articulaire [1] Ce milieu inflammatoire chronique dans l'articulation arthritique entraîne à son tour une expansion de la membrane synoviale appelée « pannus » qui envahit l'os périarticulaire à la jonction cartilage-os, entraînant une érosion osseuse et une dégradation du cartilage [7].

## 5.1. Contribution des cellules dendritiques à l'établissement et au maintien de l'inflammation dans la PR :

Les DC ont une fonction essentielle dans la régulation des réponses immunitaires en absorbant, en traitant et en présentant des antigènes aux lymphocytes T naïfs. Dans ce contexte, le phénotype DC, caractérisé par l'expression de molécules de surface et la production de cytokines et de chimiokines, détermine l'équilibre entre l'activation du système immunitaire ou l'induction et le maintien de la tolérance.

L'accumulation de preuves suggère qu'une distribution et une fonction altérées des DC dans la PR ainsi que d'autres maladies auto-immunes contribuent à l'inflammation auto-immune (examiné dans [150]). Dans ce contexte, une fréquence réduite des DC conventionnels et des DC plasmocytoïdes dans le plasma des patients atteints de PR a été rapportée [151], probablement causée par une migration accrue des DC vers l'articulation enflammée [150]. On a supposé que ce recrutement de DC était médié par une expression accrue de CCR6 sur les DC, CCR6 étant le récepteur de la chimiokine CCL20 qui est fortement exprimée dans le tissu synovial [152].

Une fois attirés par l'articulation, il a été démontré que les DC matures produisaient les cytokines IL-12 et IL-23 qui favorisent les réponses Th17 spécifiques à l'antigène, entraînant des déséquilibres entre les réponses Th1-, Th2- et Th17 [[153],[154],[155]]. Dans ce contexte, il a été suggéré que les DC inflammatoires CD14<sup>+</sup>CD1a<sup>+</sup>CD1c<sup>+</sup> (se différenciant localement des monocytes envahissant l'articulation enflammée) dans le liquide synovial jouent un rôle important dans la pathogenèse de la PR en activant efficacement les cellules Th17 dans les articulations de la PR via leur production de TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-23 [153].

De plus, il a également été rapporté que les cellules dendritiques plasmocytoïdes activées contribuaient à l'inflammation globale chez les patients atteints de PR via la sécrétion d'IFN- $\alpha$ , d'IFN- $\beta$ , d'IL-18 et d'IL-23. De plus, les pDC peuvent favoriser la production d'auto-anticorps (voir ci-dessous) via l'expression du facteur d'activation des lymphocytes B anti-apoptotiques (BAFF) [154]. Dans cette optique, il a été démontré que les patients atteints de PR séropositive à l'ACPA présentaient un nombre plus élevé de pDC dans la synoviale que leurs homologues ACPA négatifs [154]. Les patients atteints de PR montrent également une activité transcriptionnelle accrue des gènes stimulés par l'interféron. Ainsi, les IFN pourraient jouer un rôle important à la fois dans la perte initiale de la tolérance à l'« auto » ainsi que dans la phase chronique et établie de la PR [[156],[157]].

Par conséquent, l'amélioration de la production de cytokines pro-inflammatoires en conjonction avec le statut activé des DC peut favoriser la présentation des autoantigènes aux lymphocytes T et la perpétuation des réponses inflammatoires. En plus des changements dans la

sécrétion de cytokines, l'activation DC dans le milieu inflammatoire de la synoviale module également le schéma d'expression des récepteurs de chimiokine régulant la migration DC, par exemple. Par exemple, il a été démontré que les DC dans la PR synoviale exprimaient des niveaux plus faibles de CCR7, ce qui entraînait une réduction des taux d'émigration des DC matures à partir de tissus enflammés et le maintien d'une inflammation locale [[152],[158]]

## 5.2. L'inflammation articulaire dans la PR est médiée par les lymphocytes T, les lymphocytes B, les macrophages et les fibroblastes :

Initiées à la fois par les cellules épithéliales de la synoviale et par les cellules présentatrices d'antigènes activées amorçant les réponses des lymphocytes T et B autoantigènes spécifiques dans les ganglions lymphatiques et les tissus locaux, les principales cellules infiltrantes dans les articulations touchées sont les cellules T, les cellules B et les monocytes [7].

Les lymphocytes T activés qui migrent localement vers la synoviale interagissent avec les macrophages résidents, les cellules dendritiques, les synoviocytes et les ostéoclastes. Ici, plusieurs sous-ensembles de lymphocytes T et leurs interactions complexes contribuent probablement à la pathologie de la PR (examiné dans [159]).

Grâce à leur sécrétion d'IL-2, d' $\gamma$  d'IFN et de TNF- $\beta$ , les cellules Th1 fournissent une aide puissante à d'autres cellules immunitaires, ce qui entraîne l'activation de macrophages et de cellules B, initiant et perpétuant ainsi des réponses inflammatoires dans la synoviale [[159],[160],[161]]. En plus de leur fonction auxiliaire dans l'inflammation de la PR, il a récemment été démontré que les cellules CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> co-exprimant la perforine et les granzymes, molécules plus couramment trouvées dans les lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup>, augmentaient dans le sang périphérique d'un sous-ensemble de patients atteints de PR [[162],[163],[164]]. De plus, des cellules CD4<sup>+</sup> exprimant la perforine ont été observées dans le liquide synovial et les tissus [[164],[165],[166]], ce qui suggère que ces cellules pourraient contribuer aux lésions tissulaires et au maintien de l'inflammation chez les patients atteints de PR.

En outre, une augmentation de la fréquence des cellules auxiliaires folliculaires CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T en corrélation avec les titres ACPA et la gravité globale de la maladie a été rapportée dans le sang périphérique des patients atteints de PR [[167],[168][169]]. Cependant, actuellement, leur contribution à la pathologie de la PR n'est pas claire.

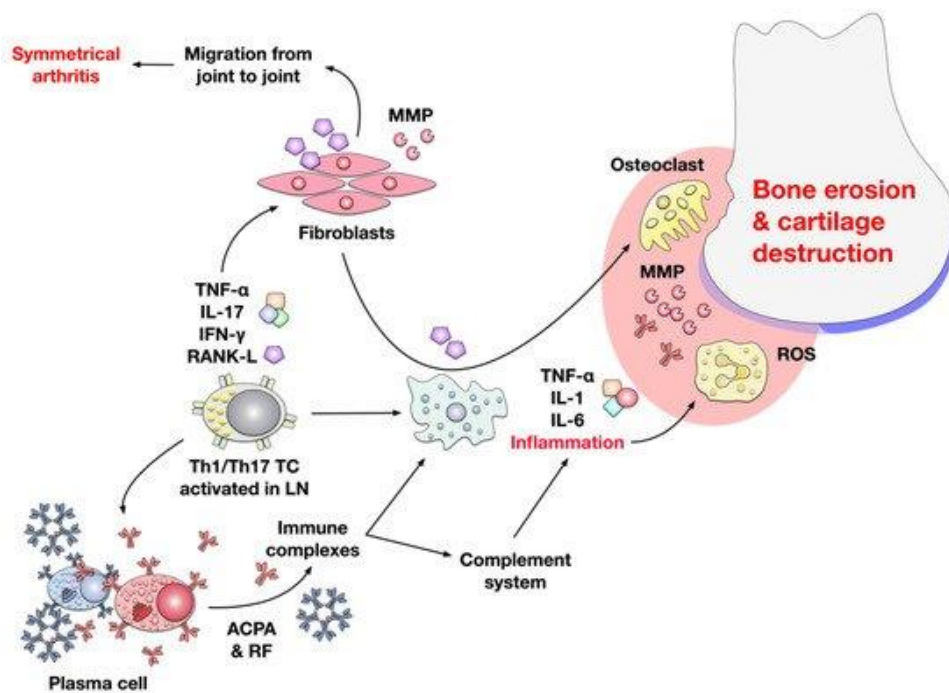
Il a été démontré que les cellules Th17, induites par les cytokines IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-21, TGF- $\beta$  et IL-23 présentes dans les articulations synoviales [[170],[171]], recrutent des neutrophiles, activent les cellules B et favorisent l'ostéoclastogenèse [[172],[173]]. Cependant, le rôle de l'IL-17A dans la PR fait l'objet d'un débat, car le ciblage thérapeutique de l'IL-17A ou de l'IL-17R a montré une

efficacité inférieure à celle du psoriasis par exemple [[174],[175]]. De plus, il a été démontré que le traitement anti-TNF- $\alpha$  déclenchait la production d'IL-10 à partir de cellules Th17 humaines [176], ce qui suggère que les cellules Th17 pourraient également avoir des capacités immunosuppressives dans la PR. Par conséquent, il a été suggéré que les cellules Th17 peuvent être importantes aux premiers stades de la maladie, tandis que dans les stades ultérieurs, les cellules Th1 différenciées en lymphocytes T CD4+ cytotoxiques peuvent entraîner à la fois des lésions tissulaires directes et la production de cytokines pro-inflammatoires [159].

De plus, l'équilibre délicat entre les sous-ensembles de cellules T effectrices et régulatrices (Treg) est susceptible d'influencer à la fois l'établissement et la progression de la maladie. Ici, des études suggèrent que le milieu inflammatoire chez les patients atteints de PR peut contribuer à : (1) un dysfonctionnement du Treg empêchant le contrôle des lymphocytes T autoréactifs et (2) la différenciation des Tregs en lymphocytes T pathologiques. Conformément à cette hypothèse, il a été démontré que les Tregs CD4+CD25+Foxp3+ ayant le potentiel de se convertir en cellules pathogènes Th17 s'accumulent dans la synoviale enflammée [[177],[178]]. De plus, il a été démontré que les Tregs chez les patients atteints de PR perdaient localement leur capacité suppressive dans le liquide synovial tandis que les Tregs dans le sang périphérique conservaient leurs propriétés suppressives [179]. Enfin, une population distincte de Tregs ayant une capacité suppressive dépendante du TGF- $\beta$  pourrait être induite par l'inhibition du TNF- $\alpha$  [[180],[181]].

### 5.3. Contribution des cytokines à l'inflammation dans la PR :

En tant que molécules de signalisation à la fois parmi les cellules immunitaires et entre les cellules immunitaires et tissulaires, les cytokines ont une fonction importante dans l'établissement de l'inflammation de la PR. Les principales cytokines effectrices produites par l'infiltration des lymphocytes T sont le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ , l'IL-17A, l'interféron (IFN)- $\gamma$  et l'activateur des récepteurs du ligand KB du facteur nucléaire (RANK-L) [1] (Figure 08).



**Figure 08 :** Pathomécanisme de la PR.

L'inflammation dans la PR est induite par des lymphocytes T Th1 ou Th17 autoréactifs amorcés dans les ganglions lymphatiques (LN) ou localement par des cellules présentatrices d'antigènes (APC) activées qui présentent des peptides dérivés d'autoantigènes. Dans l'articulation touchée, les lymphocytes T autoréactifs activés activent ensuite les macrophages et les fibroblastes via la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , IL-17, IFN- $\gamma$  et activateur des récepteurs du ligand KB du facteur nucléaire (RANK-L). Les macrophages activés sécrètent à leur tour de grandes quantités des cytokines fortement pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6 qui favorisent l'établissement et le maintien d'un milieu inflammatoire dans la synoviale. Les lymphocytes T activés aident également les lymphocytes B autoréactifs, ce qui entraîne la production d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) et d'auto-anticorps du facteur rhumatoïde (RF). Ces auto-anticorps entraînent en outre l'inflammation par l'activation directe des macrophages ou par le déclenchement de la cascade du complément. De plus, RANK-L produit par les fibroblastes activés favorise la différenciation des ostéoclastes des macrophages. Avec les métalloprotéases matricielles dérivées des fibroblastes (MMP), les ostéoclastes et les anticorps, les neutrophiles activés interviennent dans la destruction du cartilage dépendante de l'inflammation et l'érosion osseuse.

En particulier, le TNF- $\alpha$ , qui est également produit par les macrophages synoviaux, les cellules B et NK, est l'un des médiateurs les plus importants de l'inflammation articulaire dans la



PR [182]. Il est présent dans la plupart des biopsies arthritiques et sa surexpression induit une inflammation spontanée dans divers modèles d'arthrite chez les rongeurs [183]. Les premières études in vitro ont démontré que le TNF- $\alpha$  pouvait induire à la fois la dégradation du cartilage [184] et la résorption osseuse [185]. Récemment, il a également été démontré que le TNF- $\alpha$  améliore la sécrétion de RANK-L par les ostéocytes, ce qui favorise davantage l'ostéoclastogénèse [186]. Fait intéressant, certaines études ont souligné que le TNF- $\alpha$  peut également induire directement la différenciation des cellules de la lignée monoculo-macrophage en ostéoclastes par un mécanisme indépendant de RANK-L [[187],[188],[189]]. L'autre rôle important du TNF- $\alpha$  dans la pathogénèse de la PR est sa capacité à induire la production d'autres cytokines inflammatoires, telles que l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6, qui attirent les leucocytes et favorisent l'établissement d'un milieu inflammatoire dans la synoviale [190].

L'IL-17A produite par les cellules Th17 favorise à la fois la production des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-8 et GM-CSF à partir des cellules épithéliales, endothéliales et fibroblastiques [191] et le recrutement des neutrophiles [192], ce qui conduit à une inflammation locale et favorise la progression de la maladie. Par ces actions, l'IL-17A contribue à l'érosion osseuse, à la destruction du cartilage et à la néoangiogenèse chez les patients atteints de PR [193]. L'IL-17A déclenche la différenciation des progéniteurs d'ostéoclastes en ostéoclastes matures et favorise la production de RANK-L par les ostéoblastes et les synoviocytes, ce qui entraîne à la fois une réduction de la formation osseuse et une érosion osseuse accrue [[194],[195],[196]]. En outre, il a été démontré que l'IL-17A favorise également la production de métalloprotéinase matricielle (MMP)-1 par les synoviocytes, entraînant la destruction du cartilage [197]. L'angiogenèse joue un rôle essentiel dans la pathogénèse de la PR (voir rubrique 3.5). Dans ce contexte, il a été démontré que l'IL-17A améliore à la fois la migration des cellules endothéliales [198] et la production de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par les fibroblastes synoviaux [199].

Une autre cytokine importante dans la pathologie de la PR est l'IFN- $\gamma$ . Les patients atteints de PR ont des niveaux élevés d'IFN- $\gamma$  dans le plasma, le tissu synovial et le liquide synovial [[200],[201]]. L'IFN- $\gamma$  est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B, les lymphocytes NK, les monocytes/macrophages, les DC et les granulocytes neutrophiles [[202],[203],[204],[205],[206]]. Il se lie au récepteur IFN- $\gamma$  exprimé de manière omniprésente où il déclenche l'activation des gènes stimulés par l'IFN par de multiples voies, y compris le transducteur de signal kinase activé janus et l'activateur de la voie de transcription 1 (JAK-STAT1) ainsi que la kinase de la protéine activée par le mitogène (MAP), la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)- et le facteur nucléaire kappa-amplificateur de chaîne légère des cellules B

activées (NF- $\kappa$ B)-voies [[207],[208],[209]]. Par ces actions, l'IFN- $\gamma$  améliore la présentation des antigènes et l'activation des macrophages [209]. Les macrophages et les monocytes activés par l'IFN- $\gamma$  produisent à leur tour la chimiokine CXCL10 qui favorise la différenciation des ostéoclastes en induisant la sécrétion de RANK-L et de TNF- $\alpha$  à partir des lymphocytes T CD4+ [[210],[211]]. De plus, il a été démontré que l'IFN- $\gamma$  dérivée des cellules B inhibe la différenciation Treg dans un modèle murin d'arthrite induite par le protéoglycane, favorisant ainsi davantage les réponses auto-immunes [212].

Par conséquent, l'IFN- $\gamma$  contribue à l'établissement d'une inflammation précoce dans la PR par les mécanismes discutés ci-dessus. Cependant, il a également été suggéré d'avoir des effets protecteurs tissulaires aux stades ultérieurs de la maladie en inhibant par exemple l'ostéoclastogénèse médiée par RANK-RANK-L, l'afflux de neutrophiles, la prolifération des synoviocytes dépendants du TNF- $\alpha$ , la production d'enzymes dégradatives, la libération de prostaglandine E2 et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) (examiné dans [[209],[213]]. RANK-L, membre de la superfamille des TNF, est un régulateur important de la régénération et du remodelage osseux [214]. RANK-L se lie à RANK et induit l'ostéoclastogénèse [214]. Dans des conditions physiologiques normales, RANK-L est principalement produit par les ostéoblastes. Cependant, dans les articulations de la PR, les cellules immunitaires (cellules Th17, macrophages, DC et cellules B activées) [[215],[216]] et les synoviocytes de type fibroblaste [217] sont la principale source de RANK-L. Chez les patients atteints de PR, RANK-L induit une activation anormale des ostéoclastes, entraînant une destruction osseuse [217]. Dans cette optique, les souris knock-out RANK-L ont été protégées contre l'arthrite induite par le transfert sérique [218].

Les macrophages activés dans le milieu pro-inflammatoire de la synoviale enflammée produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires supplémentaires (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) qui contribuent à augmenter l'inflammation en recrutant et en activant d'autres cellules immunitaires innées (par exemple, les neutrophiles) sur le site de la synovite. Les neutrophiles activés libèrent par la suite des niveaux élevés d'oxydants, de cytokines et d'agents inflammatoires, y compris le TNF- $\alpha$ , les protéases, les phospholipases, les défensines et les myéloperoxydases au site de la PR dans les articulations touchées, ce qui contribue davantage à la destruction des articulations [[219],[220]].

De plus, les cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$  également initier et perpétuer la production d'autres enzymes dégradatives (p. ex. MMP) [[221],[222]] et de prostaglandines [223]. De plus, le RANK-L produit par les fibroblastes activés par les cytokines en combinaison avec le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 à partir de cellules immunitaires activées induit la différenciation des

macrophages et des préostéoclastes en ostéoclastes spécialisés dans la dégradation du matériel osseux [[1],[7],[224]].

Les fibroblastes activés produisent non seulement des RANK-L et des MMP contribuant directement aux lésions articulaires locales, mais migrent également entre les articulations, favorisant l'inflammation au niveau d'autres articulations (ce qui explique le caractère symétrique de la maladie) [225]. Par conséquent, outre l'activation des cellules immunitaires résidentes et infiltrantes, l'inflammation articulaire dans la PR est également caractérisée par une réponse tissulaire spécifique dans laquelle les fibroblastes locaux assument un phénotype pro-inflammatoire agressif caractérisé par des propriétés régulatrices matricielles, génératrices d'ostéoclastes et invasives [[226],[227]].

#### 5.4 Contribution des lymphocytes B et des auto-anticorps à la pathogenèse de la PR :

Les anticorps, résultant de l'activation aberrante des cellules B autoréactives, contribuent également de manière significative à la pathologie de la PR par la formation de complexes immunitaires et l'activation ultérieure du complément [228]. Ici, les deux principaux types d'auto-anticorps présents dans la PR sont le facteur rhumatoïde (RF) et les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA). La présence de ces deux auto-anticorps définit un patient comme ayant une PR « séropositive » [229]. Bien que la pathologie de la PR puisse être hétérogène, la présence d'auto-anticorps RF et ACPA était corrélée à des symptômes de maladie aggravés, à des lésions articulaires et à une mortalité accrue [1]

Les auto-anticorps RF sont des anticorps IgM pentamériques qui se lient à la partie Fc de l'immunoglobuline G humaine (IgG). La RF est présente chez 69 % des patients atteints de PR et a une spécificité de 60 % à 85 % pour la maladie [[230] [231]]. Il convient de noter que la RF peut également être détectée à la fois dans d'autres états pathologiques (par exemple, les infections, certains types de cancer et d'autres maladies rhumatismales) ainsi que chez les patients en bonne santé [232]

Les auto-anticorps ACPA, qui peuvent être de l'isotype IgG-, IgA- ou IgM, peuvent se lier aux résidus de protéines citrullinées de nombreuses protéines « soi » telles que par exemple le collagène de type II, les histones, le fibrinogène, la fibronectine, la vimentine et la  $\alpha$ -énolase [[233] [234]]. Semblables à la RF, les APAC sont trouvés chez 60 à 80% des patients atteints de PR, mais leur spécificité pour la maladie est jusqu'à 85-99% [109]. Le risque d'apparition de la maladie chez les patients positifs pour les RF et les APAC est de 40% [235]. Fait intéressant, dans une condition appelée polyarthrite pré-rhumatoïde, les APAC peuvent être détectés dans la

circulation sanguine des patients jusqu'à 10 ans avant que les patients ne présentent les premiers symptômes de la maladie, ce qui fait de la présence de ces anticorps un outil très précieux pour le diagnostic des stades précoces de la maladie. Il a été démontré que les concentrations d'ACPA et la diversité des épitopes augmentent parallèlement à la concentration de cytokines pro-inflammatoires au cours de la maladie et qu'il a été démontré que les ACAM contribuaient à la pathologie de la PR soit par l'activation des macrophages, soit par l'activation des ostéoclastes par la formation de complexes immunitaires, soit par la promotion directe de la perte osseuse par liaison à la vimentine citrullinée présente dans les membranes (Holers & Banda, 2018b) et al., 2016a), [236]].

Des études montrant une corrélation entre la présence d'APAC et le risque de développer des érosions osseuses ont suggéré que les APAC sont impliqués dans l'érosion osseuse [[237],[238],[239]]. Ici, les APAC peuvent augmenter la résorption osseuse soit (1) l'activation de macrophages à médiation complexe immunitaire qui à leur tour sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, TNF- $\alpha$ , RANK-L) favorisant la différenciation des ostéoclastes (voir ci-dessus) ou (2) la reconnaissance directe de protéines citrullinées à la surface des cellules précurseurs d'ostéoclastes entraînant une génération efficace d'ostéoclastes (revue dans [240]). De plus, la différenciation et l'activation des ostéoclastes dépendants de l'IL-8 par les APAC étaient liées à des douleurs articulaires [241], ce qui suggère que les APAC contribuent également activement au développement de douleurs articulaires.

Cependant, tous les APAC ne semblent pas être également préjudiciables dans la PR, car les APAC sont généralement présents dans le sérum du patient pendant des années sans causer de symptômes de la maladie. Ici, des données récentes suggèrent que les différences dans les modèles de glycosylation des ACAM pourraient expliquer les différences observées entre les APAC pathologiques et non pathologiques [[240],[242]]. Il a été démontré que l'hyposialylation en position Asn297 dans la région cristallisable des ACAM génère des APAC hautement pathogènes [242], et il a été démontré que le traitement par l'endoglycosylase des anticorps IgG réduisait la gravité de la PR induite par le collagène de type II dans un modèle murin [243]. Étant donné que la région constante d'un anticorps est principalement responsable de la fonction effectrice de l'anticorps respectif, les différences dans le schéma de glycosylation peuvent modifier de manière significative les effets biologiques de l'anticorps, même lorsque la partie variable, liant l'antigène de l'anticorps respectif est inchangé.

Conformément à ces résultats, il a été démontré que les taux de galactosylation et de sialylation des ACAM diminuaient chez les patients atteints de PR ACPA-positifs peu de temps avant l'apparition des premiers symptômes de PR [[57],[244],[245]]. Mécaniquement, il a été suggéré

que l'IL-21 et l'IL-22 produites par les cellules Th17 de l'articulation enflammée déclenchent la libération d'APAC pathogènes hyposialysés en réduisant l'expression de l'enzyme sialyltransférase ST6GAL1 [240].

### 5.5. La PR entraîne également une néovascularisation :

De plus, les processus inflammatoires dans les articulations des patients atteints de PR sont souvent mis en parallèle avec la néovascularisation (croissance de nouveaux vaisseaux sanguins) et l'hyperplasie synovioytaire (prolifération excessive des synovioytes) [[246],[247]].

Il a été démontré que l'exposition prolongée des synovioytes au milieu inflammatoire de l'articulation arthritique entraînait une transformation du phénotype cancéreux caractérisé à la fois par une prolifération incontrôlée et une sensibilité réduite à l'apoptose [[248],[249]]. Il a été suggéré que ce phénotype résulte d'une accumulation de mutations et de changements épigénétiques, par exemple, une mutation somatique du gène suppresseur de tumeur p53 dans la PR synoviale favorisant plutôt l'arrêt du cycle cellulaire médié par p21 que l'apoptose [[250], (Yamanishi et al., 2002), [252], [253]] dans ces conditions inflammatoires.

À la lumière de l'observation, que les stades ultérieurs de la PR peuvent être réfractaires aux approches de traitement immunologique, ces résultats suggèrent que la PR à un stade avancé peut présenter les caractéristiques d'une maladie synovioytaire génétique et épigénétique autonome des cellules, caractérisée par des voies de mort cellulaire altérées [253].

---

# CHAPITRE 2 : DIAGNOSTIC IMMUNOCLINIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

---

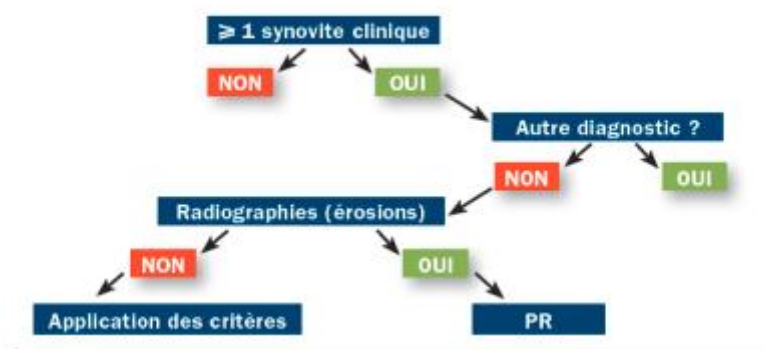
## 1. CRITÈRES DE CLASSIFICATION ACR ET EULAR 2010 de la PR :

L'objectif des critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) élaborés en 1987 consistait à la fois à préciser et à définir ce qu'était une polyarthrite rhumatoïde établie en présence d'au moins 4 critères sur 7, la sensibilité pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est de 91,2 %, et la spécificité de 89,3 %. En réalité, l'intérêt principal de ces critères est d'homogénéiser les groupes de patients dans le cadre d'études cliniques. Cependant, ils comportent deux inconvénients majeurs : d'une part, ils risquent de faire porter le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde à tort à l'échelon individuel puisqu'ils ne sont que des critères de classification; d'autre part, leur capacité diagnostique est limitée, voire mauvaise lorsqu'ils sont appliqués à des sujets atteints d'arthrite débutante car ces critères ne comportent pas d'éléments de diagnostic différentiel et n'incluent pas les anticorps antiprotéines citrulinées (ACPA) qui sont maintenant demandés en routine par les rhumatologues pour leur grande spécificité dans la polyarthrite rhumatoïde. Les nouveaux critères ACR/EULAR 2010 (Figure 09 et tableau 03) ont été élaborés dans un but diagnostique afin d'identifier, parmi les patients ayant une polyarthrite récente, ceux qui vont évoluer vers une polyarthrite chronique évolutive, justifiant un traitement de fond très précoce par méthotrexate ou un équivalent pour ralentir le processus érosif, ils prennent en compte le nombre et la taille par site des articulations atteintes. Ils prennent en compte les ACPA en plus du FR ainsi que leur taux. Les moyens d'imagerie (échographie articulaire, IRM) peuvent aider au compte articulaire. Ils ne prennent plus en compte le caractère symétrique jugé non discriminant, les nodules et les anomalies radiographiques jugées trop tardives. Ils ne sont applicables qu'après exclusion d'autres diagnostics définis, leur sensibilité est de 57,9%, et leur spécificité de 88,8%. Certaines conditions sont préalablement nécessaires avant d'appliquer ces nouveaux critères. La première consiste à affirmer par un expert l'existence d'au moins une synovite clinique (éventuellement confirmée à l'aide des techniques d'imagerie telles que l'échographie ou l'imagerie par résonance magnétique).

Il faut ensuite éliminer d'autres diagnostics évidents avant de pouvoir appliquer ces nouveaux critères, comme les infections, les arthrites microcristallines, les spondylarthrites, les connectivites (lupus), les vascularites, les rhumatismes paranéoplasiques. En cas de lésions radiographiques typiques sur les radiographies standard, la polyarthrite est directement classée polyarthrite rhumatoïde, sans avoir recours à ces critères. Dans le cas contraire, ces critères sont utilisés. Un patient répond aux critères ACR/EULAR 2010 si le score obtenu est d'au moins 6 [254].

L'intérêt majeur de ces critères est donc leur aspect pratique, car la décision d'introduire un traitement de fond est parfois difficile. Le terme « atteinte articulaire » correspond à une articulation gonflée ou douloureuse à la pression. Les articulations interphalangiennes distales, premières métatarsophalangiennes (MTP) et premières MCP sont exclues, car difficiles à évaluer en raison de la fréquence de l'atteinte arthrosique de ces articulations. Il s'agit d'une atteinte clinique d'abord, mais l'imagerie médicale peut être utilisée à visée de confirmation. – Les petites articulations incluent les MCP, IPP, MTP (de 2 à 5), interphalangiennes des pouces et les poignets. Les articulations grosses ou moyennes correspondent aux épaules, coudes, hanches, genoux et chevilles.

– Pour la sérologie, un résultat négatif est inférieur à la norme définie par le laboratoire. Un titre faible est un taux inférieur ou égal à 3 fois la borne supérieure de la norme du laboratoire. Au-delà de 3 fois la normale, il s'agit d'un titre élevé. Au cas où seule la notion de « positivité » est indiquée, le titre est considéré comme faible. – Pour le syndrome inflammatoire, les normes des laboratoires définissent le caractère « normal » ou « anormal ». – La durée des symptômes se définit par la durée d'évolution maximale retenue par le patient concernant les articulations symptomatiques le jour de l'évaluation. – La définition de l'érosion typique permettant une classification directement en polyarthrite rhumatoïde sans passer par l'utilisation de ces critères fait actuellement l'objet de travaux.



**Figure 09** : conditions d'application des critères ACR/EULAR 2010



**Tableau 03** : critères ACR/EULAR 2010

	<b>Score</b>
<b>A- Atteinte articulaire</b>	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
> 10 articulations	5
<b>B- Sérologie</b>	
FR et ACPA négatifs	0
Faible positivité (FR ou ACPA)	2
Forte positivité (FR ou ACPA)	3
<b>C- Syndrome inflammatoire</b>	
CRP et VS normales	0
CRP ou VS anormale	1
<b>D- Durée des symptômes</b>	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1

Seuil : 6/10

## 2. Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde :

Le diagnostic de la PR est difficile à poser. Il s'agit d'une maladie insidieuse caractérisée par une importante hétérogénéité clinique. La durée de la phase débutante varie selon les individus de quelques mois à plusieurs années. Puis le déclenchement de la phase d'état que se manifestent par certaines lésions. Les conséquences ainsi que l'évolution de cette maladie varient d'un patient à un autre [255].

### 2.1 La phase débutante :

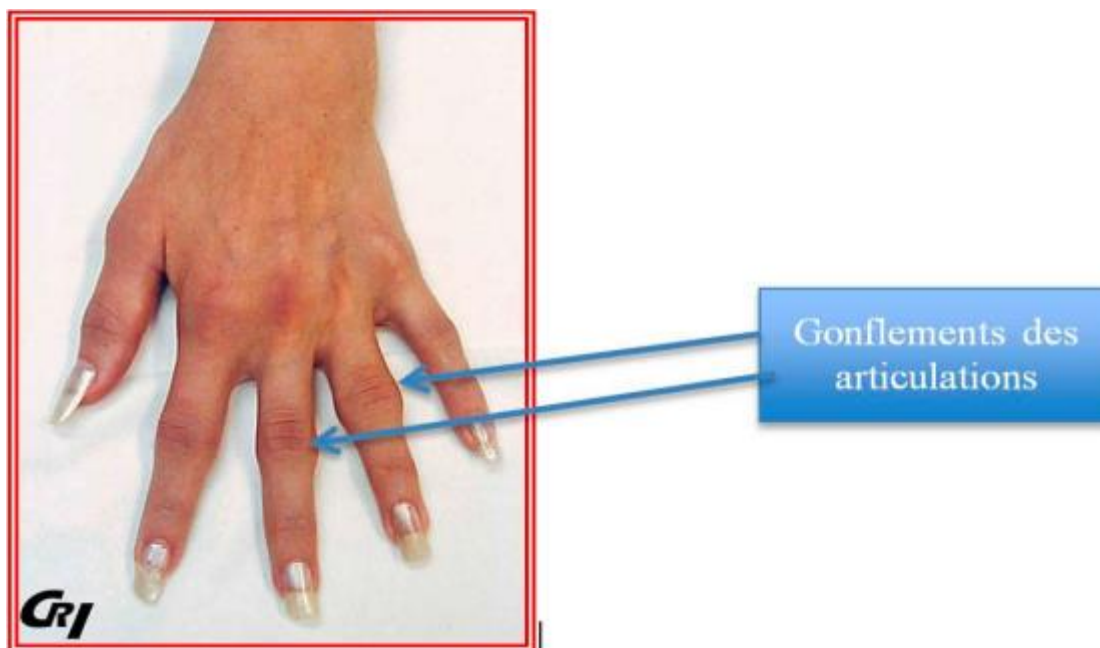
La clinique de cette phase varie d'un individu à l'autre, ainsi les manifestations initiales sont listées ci-dessous :

- 70% d'Oligo arthrite distale
- 20% de Polyarthrite fébrile
- 5% d'atteinte de la ceinture scapulaire et du bassin

- Rhumatisme intermittent est rare\]
- Mono-arthrite : rare
- Signes extra-articulaires sont rares

Les premiers signes cliniques de la polyarthrite rhumatoïde sont de façon générale les douleurs articulaires inflammatoires qui varient selon le moment de la journée. Ce qui caractérise ces arthralgies c'est l'enraidissement articulaire matinal associé à des douleurs.

L'affection augmente de façon progressive en devenant symétrique et bilatérale. Les articulations des pieds et des mains sont principalement affectées et des déformations sont observées. Une apparence fusiforme peut ainsi apparaître au niveau des doigts qui représente le résultat d' (Faure & Bouvard, 2011)[255], [256]]



**Figure 10 :** Doigts « en fuseau » : arthrosynovite des interphalanges proximales (Club rhumatismes et inflammations)

La recherche d'une implication des tendons qui caractérisent le diagnostic de la PR est aussi utile à cette étape de la maladie. La ténosynovite est l'inflammation du tendon et de sa gaine

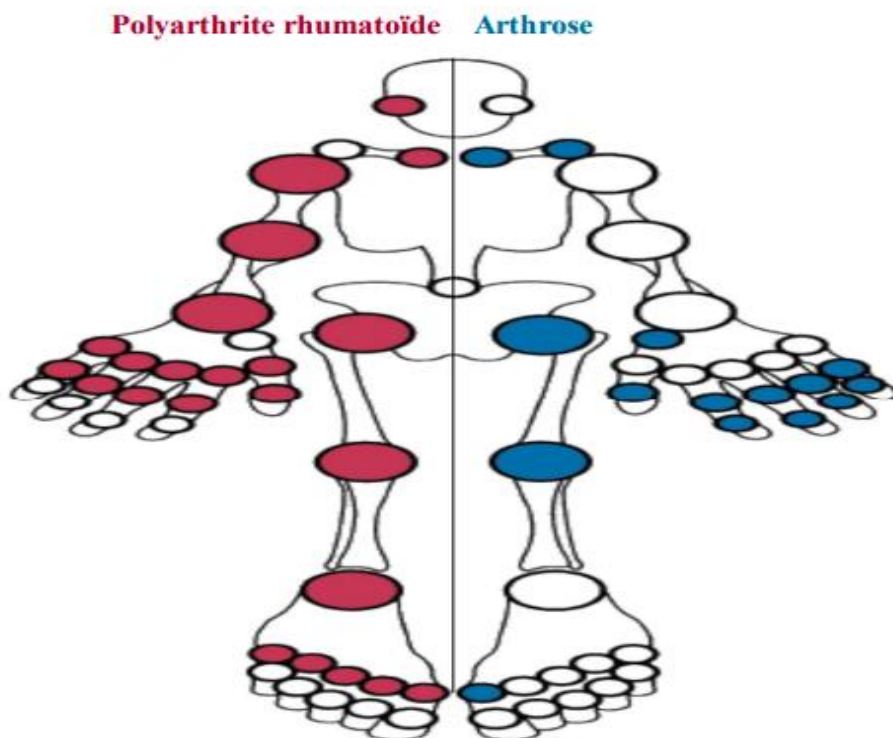
synoviale, son apparition se fait au niveau du pied et de la cheville et mais elles touchent généralement ceux du doigt fléchisseur et extenseur.

## 2.2 La phase d'état :

La PR évolue vers la phase d'état, après une phase débutante dont la longueur varie en fonction des patients atteints, puis des lésions articulaires peuvent apparaître. L'affection est de façon générale bilatérale, symétrique et fixe. Avec une évolution progressive vers une déformation, une destruction articulaire et une invalidité.

## 1. Atteintes articulaires :

La polyarthrite rhumatoïde peut toucher toutes les articulations du corps, cependant les articulations du lombaire et du rachis dorsal sont très rarement touchées, par rapport à celle des mains et des pieds [257]



**Figure 11 :** Topographie articulaire de type polyarthrite rhumatoïde et arthrose [258]

- **L'atteinte des mains** : la plus caractéristique de la PR.

Les déformations les plus spécifiques sont : **La déviation cubitale des doigts en "coup de vent"**



**Figure 12** : la déviation cubitale des doigts en "coup de vent" [259]

- **Autres déviations et déformations** :

**Tableau 04** : Autres déviations et déformations des articulations [260]

Examen du squelette et des articulations		
Déformation et déviation		
• Doigt en maillet		
• Doigt en col de cygne		
• Doigt en boutonnière		
• Doigt en griffe		

- **L'atteinte du pouce** : c'est une affection fréquente et invalidante, donnant au doigt un aspect en "Z" (atteinte métacarpo-phalangienne).



**Figure 13:** Atteinte métacarpo-phalangienne (l'aspect classique de pouce en "Z") [260]

- **L'atteinte des poignets** :

Les poignets sont fréquemment touchés par la PR (90 % des cas). Les altérations articulaires sont de deux types :

Atteinte radio-carpienne : déterminée par une luxation du carpe donnant aspect de « dos de chameau »

Atteinte radio-cubitale : indiquée par une luxation dorsale de la tête du cubitus • donnant aspect de « en touche de piano »

- **L'atteinte des pieds** : Il s'agit le plus souvent d'une atteinte métatarso-phalangienne aboutissant à une déformation du pied. Elle est très invalidante et survient dans 90 % des cas.



**Figure 14 :** Le pied de la polyarthrite rhumatoïde [261]

- **L'atteinte des hanches** : Elle est présente chez environ 15 % des patients et grève le pronostic fonctionnel.

- **L'atteinte du rachis cervical** : au niveau de la charnière cervico-occipitale, par une arthrite occipito-atloïdienne et atloïdo-axoïdienne (diastasis C1, C2) et un risque d'impression basilaire. Elle peut engendrer une compression médullaire.

## 2. Atteintes extra-articulaires :

Les manifestations extra-articulaires (MEA) de la PR peuvent survenir à tout âge après l'apparition de la maladie, et leur présence est associée à une mortalité accrue. [262]. L'atteinte extra-articulaire des organes de la PR est plus fréquente chez les patients atteints d'une maladie active grave et/ou présentant une positivité du facteur rhumatoïde / anti-CCP Abs et / ou de la positivité HLA-DR4. Les MEA incluent l'implication des systèmes cutané, oculaire, cardiaque, pulmonaire, rénal, nerveux et gastro-intestinal, ainsi que des tendons et les ligaments Atteintes oculaires - La kérato-conjonctivite : C'est une inflammation de la cornée et de la conjonctive, caractérisée par des brûlures, des démangeaisons oculaires, une pression derrière les yeux ou une sensation de pilosité dans les yeux.

La sclérite est un processus moins fréquent mais plus agressif qui se caractérise par une inflammation extrêmement douloureuse de la sclérotique [263] [264].

### Atteintes pleuropulmonaires :

- Les épanchements pleuraux qui sont défini comme des accumulations de liquide dans la cavité pleurale et sont visibles sur la radiographie thoracique systématique. Les patients atteints d'épanchement pleural peuvent être asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement. - Des nodules pulmonaires peuvent également être trouvés chez les patients atteints de PR. Le pronostic des nodules pulmonaires rhumatoïdes est généralement bon, mais une surveillance d'un potentiel néoplasme est justifié, en particulier chez les patients fumeur [265].

- La pneumopathie interstitielle (ILD) est considéré la forme la plus grave dans les atteintes pulmonaires dans la PR. Le risque de développer une pneumopathie interstitielle est plus élevé chez les patients de sexe masculin, plus âgés au moment de l'apparition de la maladie et chez ceux présentant une maladie plus grave. En cas de suspicion dans le bon contexte clinique, le bilan

comprend le test de la fonction pulmonaire, la tomodensitométrie à haute résolution et l'exclusion des processus infectieux ou malins avant de s'orienter vers un pneumologue [266].

### Atteintes cardiaques :

L'athérosclérose est le principal risque cardiaque chez les patients atteints de PR. Des études ont signalé une morbidité cardiovasculaire accélérée chez les patients atteints de PR comparée aux témoins du même âge et du même sexe. - Les patients atteints de PR couraient un risque accru de cardiopathie ischémique, de mort cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque [267] [268].

### Atteintes osseuses :

L'ostéoporose dans la PR est une conséquence d'une interaction de facteurs, notamment une inflammation systémique et locale [269], l'immobilisation du patient en raison de lésions articulaires et de douleurs, ainsi que l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes. Ceux-ci, en plus des facteurs de risque primaires d'ostéoporose, nécessitent une attention particulière et un dépistage par absorptiomètre à double énergie par rayons X et au maintien de la santé des os [270].

### Atteintes hématologiques :

Les anomalies hématologiques sont fréquentes dans la PR et la suppression de la moelle osseuse peut résulter à la fois de processus pathologiques et d'un traitement médical. Cliniquement, cela peut se présenter sous forme d'anémie, de leucopénie, de neutropénie, d'éosinophilie, de thrombocytopénie ou de thrombocytose. L'anémie liée à une maladie chronique est l'anomalie la plus courante. Elle peut se présenter de manière concomitante avec une anémie ferriprive et a tendance à s'atténuer avec un bon contrôle de la maladie [271]. Atteintes neurologiques La mononévrite multiplex est une neuropathie asymétrique périphérique sensorielle et / ou motrice impliquant des lésions d'au moins 2 zones nerveuses distinctes. La mononévrite multiplexe est fréquente dans le diabète mais peut être observée dans les processus vasculitiques, tels que la PR [272].

### Autres manifestation extra-articulaire (MEA) :

La splénomégalie est un autre MEA de la PR qui peut se présenter sous forme de syndrome de Felty ou seul. Le syndrome de Felty est une caractéristique extra-articulaire grave de la PR et se caractérise par une triade d'arthrite, de splénomégalie et de neutropénie. Le risque de développer

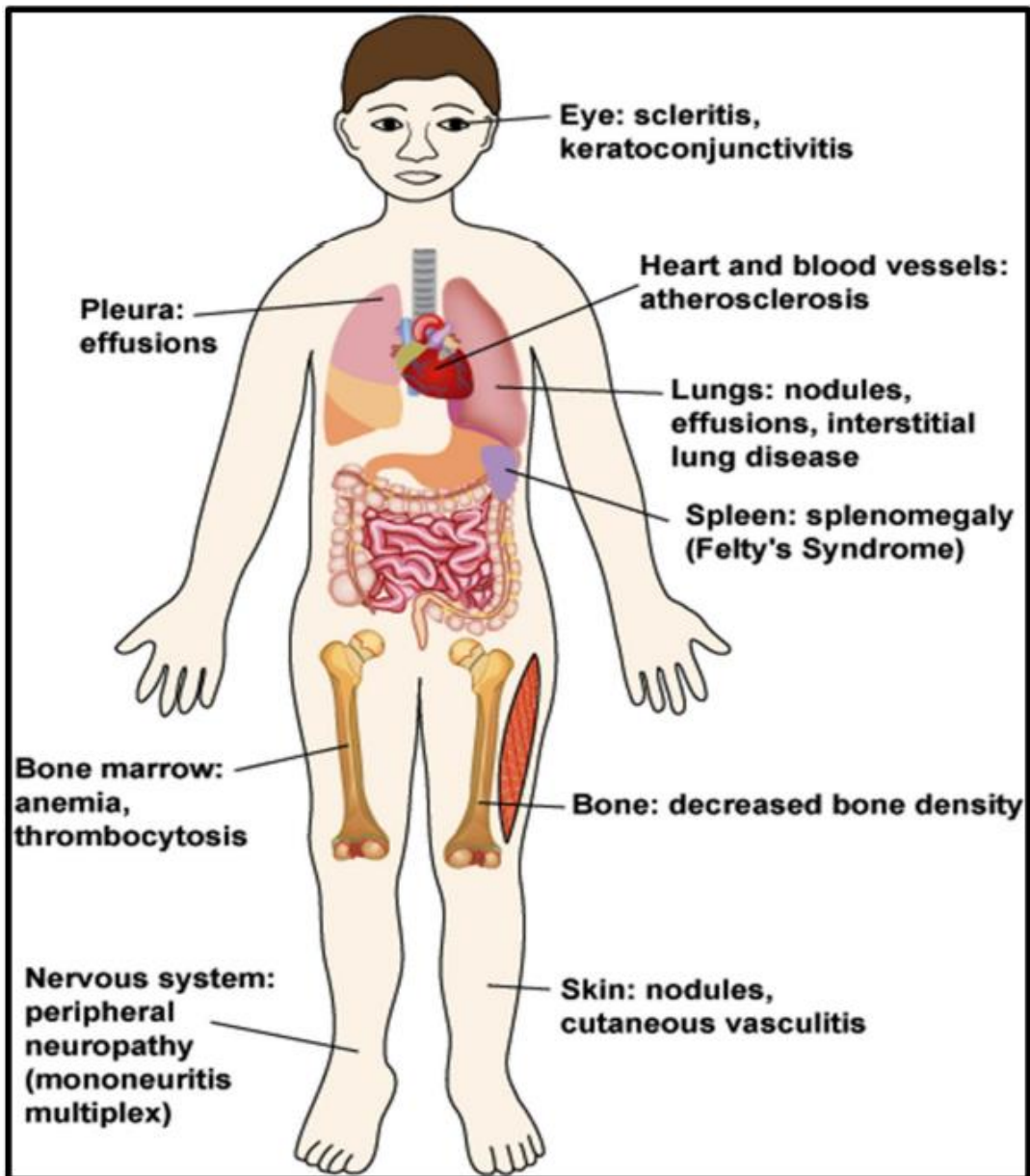
ce syndrome chez les patients atteints de PR est assez faible (moins de 1%) et il se développe généralement après un long processus de PR. Le traitement du syndrome de Felty est axé sur le traitement de la PR sous-jacente et la splénectomie est réservée à des situations spécifiques [273]. Les nodules rhumatoïdes [274].

Il s'agit de l'atteinte cutanée la plus connue et l'une des manifestations extra-articulaires la plus fréquente qu'on trouve chez 10 à 30% des patients atteints de PR. leur développement se fait de façon spontanée ou suite à des microtraumatismes. Leur apparition est principalement sur les zones de pression : tendon d'Achille, avant-bras, coudes mais aussi au niveau des sites péri-articulaire. Ces nodules sont présents sous la forme de petites arrondis durs, non douloureux qui généralement ne demandent aucun traitement particulier.



**Figure 15:** Les nodules rhumatoïdes (Item 121 : COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie)





**Figure 16 :** Symptômes extra-articulaires accompagnant la PR. [275]

### 3. Diagnostic clinique de la polyarthrite rhumatoïde :

#### 3.1 Les radiographies standard :

La valeur diagnostic des radiographies des mains et des pieds pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante a été très peu étudiée. Or elles font généralement partie du bilan initial réalisé devant un rhumatisme inflammatoire débutant. Les érosions semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande qui fait aussi partie des critères de classification de l'ACR reste très controversée. Les radiographies des pieds augmentent la sensibilité du critère radiographique. Cependant vu le délai d'apparition des anomalies radiologiques celles-ci n'auront qu'une faible valeur ajoutée en ce qui concerne le diagnostic précoce de PR. L'IRM et l'échographie semblent prometteuse mais sont en cours de validation [[276]-[277]]

#### 3.2 L'échographie articulaire :

Elle peut amener deux informations distinctes et importantes en cas d'arthrite : d'une part objectiver les synovites d'autre part rechercher le caractère érosif de l'arthrite. A l'échelle d'une population il a été démontré que l'échographie permet de détecter plus de synovites que l'examen clinique et qu'elle permet de détecter plus d'érosions que la radiographie standard. Dans l'étude de Wakefield comportant 100 PR et comparant échographie et radiographie des métacarpo-phalangiennes de la main dominante l'échographie détectait 35 fois d'érosions que la radiographie et la corrélation avec les érosions vues par IRM était excellente. Le power doppler donne de plus des observations sur le caractère inflammatoire des synovites en permettant de détecter et de quantifier la vascularisation. Cependant il existe des difficultés pratiques liées à la méthode non standardisée et au manque de personnel entraîné [[278]-[279]].

#### 3.3 L'imagerie par résonance magnétique :

Elle permet une évaluation des lésions osseuses précoces (œdèmes géodes et érosions) une description de la synoviale inflammatoire des articulations et des gaines tendineuses et permet de distinguer entre lésions inflammatoires actives et lésions synoviales chroniques fibreuses. Il a été montré qu'un système de graduation et/ou des méthodes d'évaluation du volume de la membrane synoviale hypertrophiée pouvaient être utiles à l'évaluation de l'activité de la maladie et de sa réponse au traitement [[278]-[280]].

## 4. Diagnostic immunologique de la PR :

### Les marqueurs immunologiques de la PR :

#### A –Marqueurs spécifiques :

##### 1-Le facteur rhumatoïde :

###### *Caractéristique de FR :*

Le premier auto-anticorps découvert chez les patients atteints de PR est le FR. Il a été décrit pour la première fois en 1940 comme un anticorps dirigé contre les gammaglobulines sériques et a favorisé l'agglutination des globules rouges de mouton sensibilisés par des doses sous-agglutinantes d'anticorps de lapin [281]. En 1948, ces anticorps ont été décrits chez des patients atteints de PR, et en 1952, ils ont été appelés RF en raison de leur forte association avec la PR [281]. Les RF sont des auto-anticorps qui se lient directement à la partie FC des IgG agrégées et sont produits localement par les cellules B présentes dans les follicules lymphoïdes et les structures de type centre germinal qui se développent dans la synoviale enflammée de la PR [[281], [282]].

Les tests RF chez les patients atteints de PR ont une sensibilité allant de 60 à 90% et une spécificité allant de 48 à 92%, selon différentes études [281]. La RF a une spécificité limitée, car elle peut également être trouvée chez des témoins sains et des patients atteints d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé et la sclérose systémique, et dans les maladies non auto-immunes, telles que les infections chroniques et le cancer [[283], [281], [284]]. RF se trouve dans plusieurs isotypes d'immunoglobulines (IgM, IgG et IgA) dans lesquels l'IgM-RF est celle habituellement mesurée dans la plupart des laboratoires cliniques, détecté chez 60 à 80 % des patients atteints de PR [284]. L'apparition simultanée d'IgM, d'IgA et d'IgG RF est présente chez jusqu'à 52% des patients atteints de PR, mais chez moins de 5% des patients atteints d'autres maladies du tissu conjonctif. L'occurrence combinée d'IgM et d'IgA RF a une spécificité diagnostique élevée pour la polyarthrite rhumatoïde, mais la présence d'isotypes IgA et IgG RF en l'absence d'IgM-RF est moins spécifique, car ils sont également répandus chez les patients atteints de diverses maladies du tissu conjonctif [[284], [285]]. La spécificité IgM-RF augmente considérablement à des titres élevés [[283], [281], [284]].

La réactivité RF présente plusieurs différences chez les patients en bonne santé et les patients atteints de PR. Les sujets sains présentent généralement une RF de classe IgM poly-réactive, de faible affinité et à faible titre, tandis que les patients atteints de PR présentent généralement plus d'un isotype RF à titre plus élevé et avec une avidité plus élevée [281]. Il a été démontré qu'une RF à titre élevé chez les sujets sains est associée à un risque accru de développer une PR [286]. Enfin, les IgM FR ont augmenté la fréquence chez les personnes âgées en bonne santé, ce qui suggère qu'elles peuvent également être liées à la dérégulation immunitaire liée à l'âge [[284], [286]].

#### *Rôle dans la pathogenèse :*

Il existe des preuves à l'appui du concept selon lesquels Le FR est un autoanticorps pathogène jouant un rôle clé dans la physiopathologie de la PR [287]. Dans des conditions normales, la production transitoire d'IgM FR de faible affinité est régulièrement induite par des complexes immunitaires [287] et des activateurs polyclonaux des cellules B, tels que les lipopolysaccharides bactériens et le virus d'Epstein-Barr [281]. Le rôle physiologique Du FR dans des conditions normales comprend la promotion de la stabilité des IgG liées aux surfaces solides, telles que les parois bactériennes; améliorer la clairance du complexe immunitaire en augmentant sa stabilité et sa taille; aider les lymphocytes B à absorber les complexes immunitaires et, par conséquent, à présenter efficacement les antigènes aux lymphocytes T; et faciliter la fixation du complément en se liant à des complexes immunitaires contenant des IgG [[287], [288]]. On pense que le FR à haute affinité et à titre élevé dans le liquide synovial de la PR exerce de telles fonctions de manière pathogène et potentialise ainsi l'inflammation et le piégeage de l'antigène dans les articulations [288]. Dans la PR, la RF peut induire la formation de complexes immunitaires sur les sites de l'inflammation synoviale, entraînant l'activation de l'infiltration du complément et des leucocytes (Fig. 1) [288]. Les lymphocytes B avec une spécificité RF migrent dans la synoviale des patients atteints de PR, présentant une variété d'antigènes aux lymphocytes T, ce qui peut contribuer à la perpétuation des réponses inflammatoires locales et à l'amplification de la production de FR dans la synoviale. Ainsi, le FR peut prolonger la survie des lymphocytes B et donc maintenir sa propre production [[282], [287], [288]].

#### *Pertinence clinique :*

Le FR joue un rôle central dans le diagnostic différentiel et la détermination du pronostic des patients atteints d'arthrite [288]. Il a été démontré que les FR sont utiles pour prédire le

développement de la PR, car la détection des IgM, IgA et IgG FR peut être antérieure à l'apparition de la maladie de plusieurs années [281]. L'aspect préclinique des isotypes FR dans le sérum suit une évolution séquentielle spécifique : d'abord IgM FR, puis IgA FR, et enfin IgG FR [289]. Des titres élevés de FR ont été associés à un pronostic plus sombre, à une maladie articulaire plus agressive, à une activité accrue de la maladie, à des taux de rémission réduits, à une prévalence plus élevée de manifestations extra-articulaires et à une morbidité et une mortalité accrue, en particulier en association avec l'ACPA [[282], [289], [290]].

Certaines études ont montré que le traitement immunosuppresseur peut diminuer les taux sériques de RF, mais l'utilité clinique de la RF dans la surveillance de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement est limitée [290]. La diminution progressive des taux de RF est parallèle à la diminution de l'activité de la maladie chez les patients traités par des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie conventionnels (ARMM) ou des agents biologiques tels que l'infliximab, l'éta nercept et l'adalimumab [[291], [281]]. Les données publiées concernant le rôle potentiel de la RF dans la prédiction des réponses au facteur de nécrose antitumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) sont controversées, car une étude suggère que la présence de RF prédit une réponse négative [292], alors que deux autres études montrent que la positivité RF avant le traitement est insuffisante pour prédire la réponse thérapeutique [[293], [294]]. Il a été rapporté que des niveaux élevés de prétraitement IgA FR sont associés à une faible réponse clinique aux inhibiteurs du TNF- $\alpha$  [281]. Étant donné que des taux sériques élevés de FR sont des prédicteurs de formes de maladie plus graves, on s'attend à ce que le traitement appauvrissant les cellules B puisse avoir un effet bénéfique. En effet, la positivité FR semble prédire une meilleure réponse (Edwards & Cambridge, 1998) t al., 2013b), [287], [288]] et au tocilizumab mais pas à l'abatacept [[281], [295]].

#### *Dosage du facteur rhumatoïde (FR) :*

Le FR est mis en évidence chez 80% des malades. Mais, il peut être aussi vu dans maladies auto-immunes autres que la PR, comme le syndrome de Sjögrenla, cryoglobulinémie mixte dans la moitié des cas ou encore le lupus systémique dans un tiers des cas et dans diverses pathologies même celle qui ne sont pas auto-immunes, y compris les maladies infectieuses, ainsi que chez les sujets non malades. Malgré cela, le FR a sa place pour établir le diagnostic et le pronostic (Chez les patients présentant une arthrite débutante et non différenciée, la présence d'un titre élevé de ce facteur (plus de 50 UI/ml) peut trancher entre les patients atteints de PR des autres causes (spécificité de 91% à 96%), mais il faut mentionner la faible sensibilité (45% à 54%) . Précisons que des titres très élevés peuvent prédire la destruction tardive de l'articulation et donc

l'installation d'une arthrite rhumatoïde érosive .mais précisons que , ces critères ont démontré une spécificité 89% avec une sensibilité de 91 à94% pour le diagnostic de la PR établie . En phase initial de cette pathologie, la sensibilité diagnostique est encore plus faible (44 à 60%).

Or, le dosage du FR est incontournable pour trancher et faire le diagnostic différentiel et le pronostic des malades atteints d'arthrite puisque la production persistante à des niveaux très hauts du FR est typique de la PR et représente un signe de d'évolution de la maladie. La mise en évidence supplémentaire des autres isotopes autres que les IgM et spécialement le FR de type IgA et IgG va améliorer la valeur pronostique et diagnostique du FR. Il est aussi bien connu qu'une élévation du FR dans le sérum précède Longtemps l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Le FR est même parfois considéré comme un marqueur d'éclosion de la maladie et son déclin sous traitement serait un signe de bonne réponse thérapeutique. La recherche du FR peut se faire par des méthodes base d'agglutination et des méthodes automatisées qui utilisent la néphélométrie et la turbidimétrie ou des tests immuno--enzymatiques utilisant l'ELISA. Les techniques d'agglutination, représentées par le test de latex et le test de Waaler Rose qui utilise la méthode d'hém-agglutination, ne font que déceler les IgM car les IgA et les igG ne sont pas agglutinantes. L'utilisation des moyens automatisées comme néphélométrie, ou turbidimétrie ou les tests immuno-enzymatiques (ELISA) semble offrir de bon performances de sensibilité (*Revue Marocaine de Rhumatologie*, 2016)on. [296]

## 2. Les anticorps antiprotéines / peptides citrulinés ACPA :

### *Caractéristiques*

La caractérisation des auto-anticorps réagissant avec les peptides citrulinés (ACPA) dans la PR a été rapportée pour la première fois en 1998 [297]. Cependant, l'histoire de l'ACPA commence en 1964 lorsque la fluorescence du facteur anti-périmucléaire (APF) a été décrite dans les sérums de PR. Par la suite, des anticorps anti-kératine (AKA) qui avaient, comme APF, une spécificité élevée pour la PR, ont été rapportés. Au fil des ans, d'autres autoantigènes citrulinés candidats ont été identifiés, tels que le fibrinogène, la vimentine, la fibronectine et la  $\alpha$ -énolase [298].

Le système antigène/auto-anticorps Sa a également été signalé comme très spécifique pour la PR. En 1998, le groupe de van Venrooij a pu démontrer que le dénominateur commun de plusieurs de ces systèmes auto-anticorps était la réactivité contre les peptides citrulinés

[298]. APF et AKA sont liés à la protéine citrullinée filaggrine tandis que Sa est lié à la vimentine citrullinée [298].

Plus récemment, le terme « citrullinome » a été utilisé pour désigner l'ensemble des protéines citrullinées, 53 en tout à cette époque, identifiées dans les sérums et le liquide synovial des patients atteints de PR [[299], [298]]. Les ACPA reconnaissent les peptides et les protéines contenant de la citrulline, un acide aminé non standard généré par la modification post-traductionnelle de l'arginine par les enzymes peptidylarginine déiminase, dans un processus dépendant du calcium connu sous le nom de citrullination (Fig. 2a) [[300], [299]]. Les protéines modifiées post-traductionnellement ont été décrites comme étant particulièrement capables d'induire une dégradation de la tolérance immunologique et une réponse auto-anticorps. Ces modifications sont essentielles à la structure des protéines et à leur fonction biologique [301]. La citrullination se produit au cours de nombreux processus biologiques, tels que l'inflammation, l'apoptose et la kératinisation. Les ACPA sont produits par les plasmocytes dans les articulations de la PR, et la citrullination des protéines au cours du processus inflammatoire semble jouer un rôle dans le déclenchement de la production d'autoanticorps apparentés. Plusieurs protéines citrullinées peuvent être trouvées dans la synoviale de la PR, cependant, la fibrine est la principale protéine citrullinée dans l'articulation de la PR [[300], [299]].

Les APAC sont détectés chez environ 2/3 des patients atteints de PR avec une spécificité diagnostique de 98 % [299]. Dans l'histoire naturelle de la PR, la réponse immunitaire ACPA commence plusieurs années avant le diagnostic de la maladie et l'apparition des symptômes, mais de manière restreinte avec de faibles titres d'anticorps et une réactivité peptidique limitée. La spécificité fine et la propagation de l'épitope, l'augmentation du titre, le changement d'isotype et la maturation de la réponse se produisent progressivement au fil des ans vers l'apparition clinique de la maladie et ont tendance à persister chez la majorité des patients. Cette évolution est associée à une augmentation de la diversité de la structure des anticorps qui peut entraîner l'activation de mécanismes effecteurs plus immunitaires [27].

Il est important de noter que le taux de séroconversion de l'arthrite inflammatoire précoce (ou PR précoce) ACPA négative en maladie ACPA positive est très faible, ce qui suggère que des tests répétés pendant le suivi peuvent ne pas avoir de valeur ajoutée [302]. Chez les patients atteints d'arthralgie, le développement de l'arthrite est prédit non seulement par la présence d'ACPA, mais aussi par leurs niveaux [303]. L'ACPA à titre élevé est également associée à la reconnaissance de plusieurs épitopes citrullinés. Les patients atteints d'arthralgie qui ont un répertoire ACPA étendu courent un risque plus élevé de développer de l'arthrite [303]. Ces

résultats concordent avec l'idée qu'un profil de reconnaissance plus large de l'ACAM est associé à une probabilité plus élevée de transition vers la maladie [Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte., [303]].

L'ACPA peut être présent dans différents isotypes : IgG, IgA, IgM et IgE. Chez les patients ACPA positifs atteints de PR, les IgG1 et IgG4 ACPA sont généralement présentes chez près de 99% des patients, suivies par IgG2 et IG3 chez 80 et 60% des patients, respectivement. Les IgM et les IgA sont présentes chez environ 60% des patients [[305], [306], [27]]. La spécificité fine et l'utilisation de l'isotype de l'ACPA dans la santé et la maladie diffèrent. Les membres sains de la famille des patients atteints de PR ont moins d'isotypes ACPA que leurs proches atteints de la maladie [[307], [308]]. La distribution de l'isotype ACPA ne semble plus s'étendre de manière significative au cours de la progression de la maladie de l'arthrite indifférenciée à la PR, ce qui indique que la majeure partie de l'expansion de l'isotype ACPA se produit avant l'apparition de l'arthrite. En effet, les patients ACPA-positifs présentant des symptômes de PR pendant moins de 12 semaines ne montrent aucune différence dans la spécificité et le répertoire d'isotypes de leur réponse ACPA par rapport aux patients ayant une durée de symptôme plus longue [27]. Il est important de noter que le nombre d'isotypes utilisés par l'ACPA est également associé au pronostic de la PR, car l'ampleur du profil d'isotype de l'ACPA au départ reflète le risque de dommages radiographiques futurs, montrant un rapport de cotes multiplié par 1,4 pour chaque isotype supplémentaire [[301], [309]].

Chez les patients atteints de PR, les APAC ne montrent pas de maturation de l'avidité pendant le suivi longitudinal. En fait, même chez les patients présentant une commutation étendue des isotypes, l'avidité ACPA était relativement faible. Ces données montrent qu'il existe des différences intrinsèques entre la dynamique de développement des auto-anticorps spécifiques de la PR et les anticorps protecteurs contre les agents pathogènes [27].

#### *Tests ACPA :*

Le premier test immuno-enzymatique (ELISA) utilisant des peptides citrullinés (dérivés d'épitopes de filaggrine) a été développé en 1988, qui en 2 ans a été suivi par le développement d'un ELISA basé sur des peptides citrullinés cycliques artificiels (CCP) [27]. Le test CCP2, la première version commerciale de ce test, est devenu disponible en 2002 et a permis le test de routine généralisé pour les anticorps dirigés contre les épitopes citrullinés en tant que biomarqueur de la PR [27]. Les peptides CCP2 assurent la détection d'une large gamme d'anticorps dirigés contre les protéines hôtes citrullinées et se sont révélés extrêmement spécifiques (98%) pour la



PR, affichant une spécificité significativement plus élevée par rapport aux IgM RF [27]. La sensibilité globale des tests anti-CCP2 est similaire à celle des RF (60-80%), mais l'anticorps anti-CCP2 est positif chez 20 à 30% des patients séronégatifs RF [310].

D'autres tests de détection de l'ACPA ont été développés par la suite, tels que le CCP3 et le MCV (Mutated Citrullinated Vimentin), avec de légères différences en termes de spécificité et de sensibilité [27]. CCP3 est basé sur ELISA en utilisant une collection de peptides citrulinés par un fabricant distinct de celui qui a développé CCP2. La vimentine citrulinée a été identifiée comme un autoantigène authentique potentiel dans la physiopathologie de la PR, ce qui a déclenché le développement d'un test ELISA pour la détection d'anticorps dirigés contre la vimentine citrulinée mutée (anti-MCV) [311]. L'anti-MCV est un développement ultérieur du protocole de détection des anticorps dirigés contre la vimentine naturellement citrulinée (antigène Sa) [312].

Des études montrent que le test anti-MCV ne semble pas fournir de performance diagnostique supplémentaire par rapport à l'anti-CCP chez les patients atteints de PR [311]. Cependant, lorsque les patients atteints de PR précoce sont comparés à des témoins sains, il a été rapporté que l'analyse de l'anti-MCV donne une plus grande sensibilité et une spécificité inchangée par rapport à l'anti-CCP2. En outre, l'anti-MCV semble mieux fonctionner que l'anti-CCP2 dans l'identification d'un mauvais pronostic radiographique chez les patients atteints de PR précoce i, Y., Lv, T., Yin, Z., & Wang, X. (201[311]).

Il existe encore des données contradictoires concernant la valeur diagnostique et de surveillance des anticorps anti-Sa. Une étude récente visant à évaluer la prévalence et la signification diagnostique de l'anti-Sa par rapport à l'anti-CCP2 n'a démontré aucune valeur diagnostique supplémentaire de l'autoanticorps anti-Sa par rapport à l'anti-CCP2 [312]. Malgré une spécificité élevée (92-98%), les anticorps anti-Sa ont montré une faible sensibilité diagnostique (entre 31 et 44%) [312]. Cependant, il a également été suggéré que l'application combinée de tests anti-CCP 2 et anti-Sa peut améliorer le diagnostic en laboratoire de la PR précoce, avec une spécificité élevée (99,4%), bien qu'avec une faible sensibilité (50%) [313]. Il a été démontré que l'anticorps anti-CarP récemment décrit est en corrélation avec les anticorps anti-Sa dans la PR. L'association de l'anti-CarP avec les anticorps anti-Sa n'a pas pu être expliquée par la réactivité croisée et cette découverte est intéressante puisque les deux auto-anticorps sont associés à la progression radiographique. Par conséquent, la co-expression de l'anti-CarP et de l'anti-Sa peut confondre ces rapports. D'autre part, la présence des deux peut être associée à une meilleure capacité à prédire la PR érosive [314]. Le CCP3 a été développé par une société distincte de l'anti-CCP2 et ne représente pas une mise à niveau technique traditionnelle. Malgré une certaine controverse dans la littérature, il ne semble pas y avoir d'argument pour la supériorité

de l'un sur l'autre. Une étude a montré une sensibilité significativement plus élevée pour l'anti-CCP3 dans le test de la PR RF-négative ainsi que la population totale de RA [310]. Récemment, des différences dans les performances des tests en fonction du moment de l'histoire naturelle de la PR ont été rapportées: chez les patients atteints de PR établie, CCP2 était plus spécifique, tandis que chez les sujets atteints d'arthrite inflammatoire indifférenciée, CCP3 avait une valeur prédictive plus élevée pour le développement de la PR [315].

#### *Rôle dans la pathogenèse :*

L'identification de l'APAC a été une percée majeure dans l'avancement de la compréhension de la pathogenèse dans la PR. Il a été démontré que les maladies ACPA positives et ACPA négatives sont associées à des antécédents génétiques et environnementaux différents et, par conséquent, des mécanismes physiopathologiques différents devraient sous-tendre ces deux sous-ensembles distincts de maladies [27].

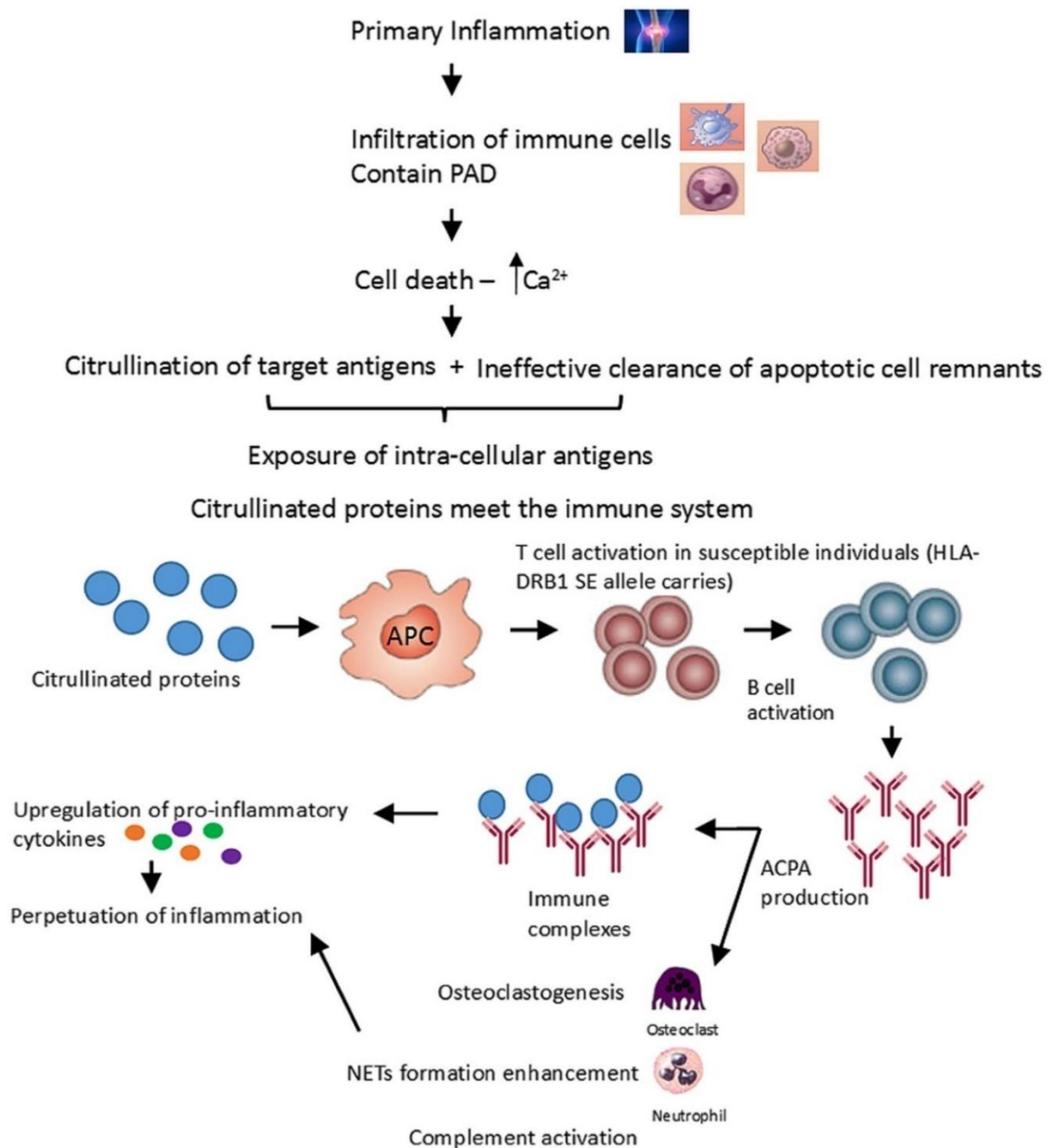
Les patients atteints de PR présentent une réponse humorale anormale aux protéines citrullinées, qui sont exprimées dans toute forme d'inflammation, dans la synoviale ou ailleurs [27]. Normalement, les protéines citrullinées sont régulièrement dégradées et ne provoquent aucune réaction humorale pertinente du système immunitaire, de sorte que la présence de protéines citrullinées en soi n'entraînera pas nécessairement une inflammation chronique [316].

La citrullination a été rapportée comme étant un processus présent dans un large éventail de tissus inflammatoires, suggérant qu'il s'agit d'un phénomène associé à l'inflammation qui devrait normalement être toléré par le système immunitaire. En fait, il a été largement démontré que la présence de protéines citrullinées n'est pas spécifique pour le tissu synovial rhumatoïde ; ils peuvent plutôt être observés dans le tissu synovial de patients atteints d'autres arthropathies et dans les amygdales de patients atteints d'amygdalite chronique, de sclérose en plaques et de diabète de type 1 [315].

La citrullination semble également être impliquée dans plusieurs processus physiologiques, tels que les voies de mort cellulaire, dans lesquelles la concentration intracellulaire de calcium augmente à des niveaux plus élevés que dans des conditions physiologiques, activant les enzymes peptidylarginine déiminases (PAD) pendant l'apoptose.

Les cellules immunitaires qui s'infiltrent dans les tissus enflammés contiennent des enzymes PAD. L'activation de l'AOMI due à une concentration élevée de calcium intracellulaire pendant la

mort cellulaire favoriserait la citrullination des antigènes cibles. Normalement, les corps apoptotiques générés sont rapidement éliminés par les phagocytes, empêchant les réactions inflammatoires. Tout dérèglement de l'apoptose ou une clairance inefficace des restes de cellules apoptotiques peut être impliqué dans la dégradation de l'auto-tolérance due à l'accumulation de cellules mourantes et à l'accessibilité consécutive des antigènes intracellulaires. Ce scénario favoriserait la rencontre des protéines citrullinées avec le système immunitaire conduisant à la génération d'auto-anticorps chez les individus génétiquement prédisposés. Cela se traduira finalement par la formation de complexes immunitaires, suivie d'une régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires, qui sont considérées comme la force motrice de l'inflammation chronique typique de la PR (Fig. 17) (Valesini et al., 2015b).



**Figure 17 :** Rôle hypothétique de la citrullination dans la PR.

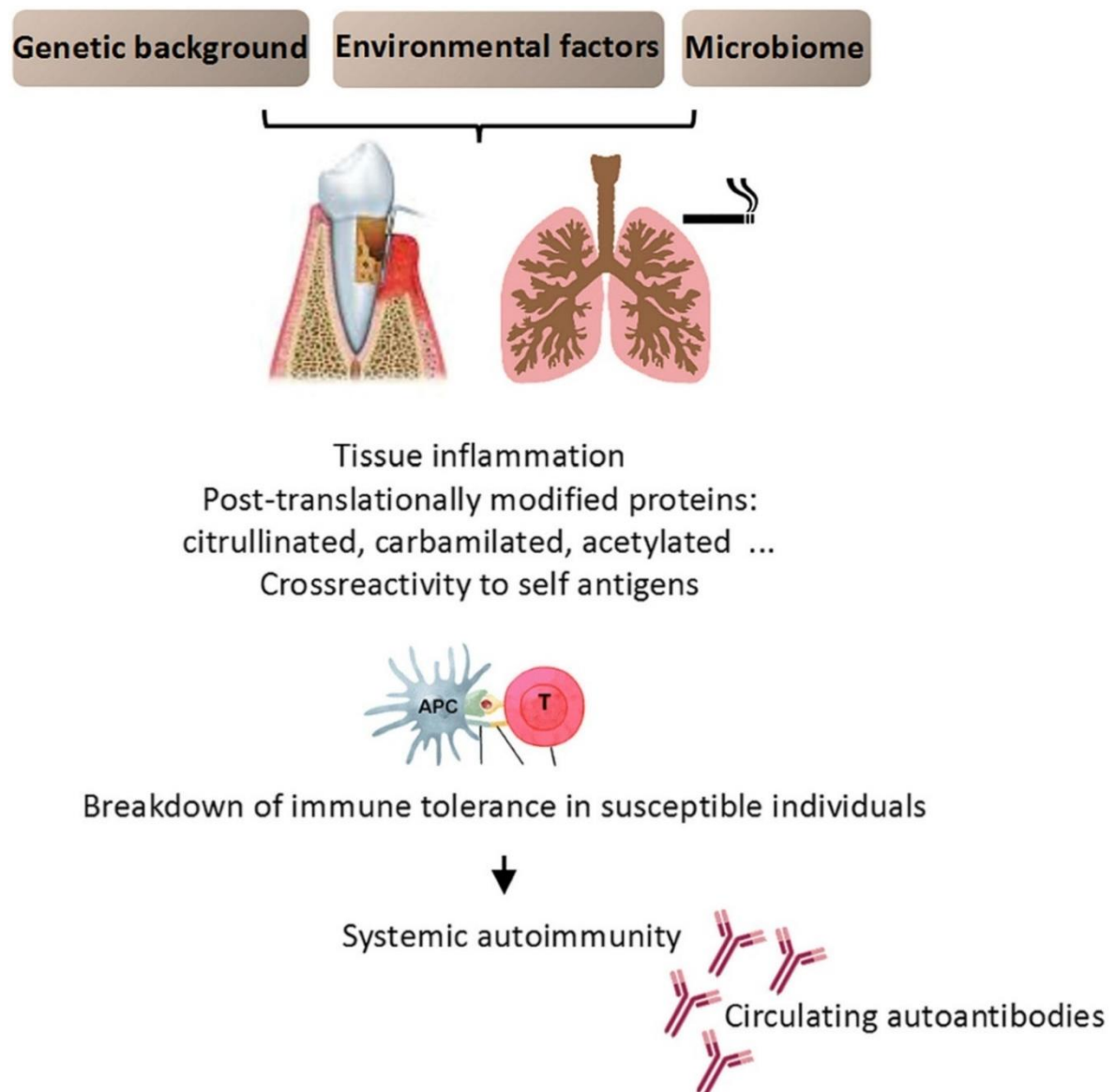
Infiltration de cellules immunitaires contenant de l'AOMI dans les tissus enflammés (articulation). L'activation de l'AOMI due à une concentration élevée de calcium intracellulaire pendant la mort cellulaire favorise la citrullination des antigènes cibles. L'élimination inefficace des restes de cellules apoptotiques favorise l'accessibilité prolongée des antigènes intracellulaires qui rencontrent le système immunitaire. Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) traiteront et présenteront des peptides citrullinés aux lymphocytes T. Chez les personnes sensibles, les lymphocytes T activés activeront les lymphocytes B pour générer des auto-anticorps. Cela

entraînera finalement la formation de complexes immunitaires, suivie d'une régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires. En outre, l'ACPA peut se lier aux ostéoclastes et ainsi favoriser l'érosion osseuse, améliorer la formation de TNE par les neutrophiles et activer le complément

Des facteurs génétiques, tels que les allèles HLA-DRB1 SE, des facteurs environnementaux, tels que le tabagisme et les niveaux d'hormones, et la contribution possible des enzymes bactériennes PAD pourraient participer à ce mécanisme [[317]-[318]]. Le développement d'une réponse auto-immune contre les épitopes citrullinés est facilité par une prédisposition génétique spécifique. La présence d'allèles HLA-DRB1 particuliers (« épitope partagé »-SE) chez les patients atteints de PR contribue au développement d'anticorps anti-CCP [[316], [318], [229]]. Le portage des allèles SE ou de l'allèle R620W du marqueur général d'auto-immunité tyrosine phosphatase non-récepteur de type 22 (PTPN22) chez les fumeurs augmente la susceptibilité à la PR puisque le HLA lié au SE lie plus fortement aux peptides citrullinés et que l'allèle R620W PTPN22 stimule une réponse exagérée des lymphocytes T [317]. Cette réponse des lymphocytes T peut entraîner une augmentation de la production d'auto-anticorps par les cellules B, y compris l'ACPA [[317], [318], [315]]. Curieusement, la forte association entre les allèles HLA-DRB1 codant pour SE et la PR n'est observée que pour la maladie ACPA-positive [[319], [315]].

La parodontite est associée à un risque accru de PR. La présence de parodontite chez les patients atteints de PR a été associée à une séropositivité pour rf et ACPA [320]. *Porphyromonas gingivalis*, un microbe qui est le principal agent causal de la parodontite, est le seul organisme procaryote exprimant l'AOMI et peut provoquer une citrullination microbienne et protéique hôte [320]. Hypothétiquement, cela pourrait déclencher une réponse immunologique aux protéines citrullinées chez un sous-ensemble de patients atteints de PR atteints de parodontite porteuse d'allèles SE [315]. Tout comme l'exposition chronique aux protéines citrullinées aux sites parodontaux pourrait contribuer à la dégradation de la tolérance immunitaire aux épitopes citrullinés, l'inflammation chronique des poumons des fumeurs peut également prédisposer les personnes sensibles au développement de l'ACPA et les individus primitifs au développement de la PR [315]. La présence d'ACPA avant les signes d'inflammation dans les articulations suggère que l'immunité contre les protéines citrullinées est initiée à l'extérieur de l'articulation [315]. Des études récentes ont suggéré que le poumon est impliqué dans la citrullination des protéines et pourrait contribuer à la génération d'auto-immunité liée à la PR. Il a été démontré que le tabagisme améliore l'expression de l'AOMI dans les cellules de lavage bronchiques-alvéolaires avec une génération conséquente de protéines citrullinées qui peuvent conduire à l'auto-immunité

de la citrulline chez les sujets génétiquement sensibles à la PR [318]. Il a également été démontré que la production locale d'ACPA peut se produire dans les poumons des patients atteints de PR. Par conséquent, le poumon pourrait être un site d'amorçage de l'immunité aux protéines citrullinées (Fig. 18) [318].



**Figure18 :** Des facteurs génétiques et environnementaux, tels que le tabagisme et l'apparition possible d'enzymes bactériennes PAD, entraînent des modifications protéiques post-translationnelles dans les tissus enflammés. La dégradation de la tolérance immunitaire chez les personnes sensibles peut entraîner la formation d'anticorps et une inflammation systémique

Une fois générés, les APAC peuvent induire des dommages car ils activent les voies de complément classiques et alternatives. Les ACPA sont également capables de déclencher des réponses des cellules immunitaires via les récepteurs Fc (FcR). Il a été démontré que les complexes immunitaires contenant de l'ACPA et du fibrinogène citrulliné induisent la sécrétion de TNF $\alpha$  par engagement de FcR sur les macrophages [27]. Les ACPA se lient aux surfaces des ostéoclastes, ce qui entraîne une ostéoclastogenèse et une dégradation osseuse [291]. Un autre mécanisme par lequel l'ACPA médie l'action pro-inflammatoire peut être à travers les pièges extracellulaires neutrophiles (NET). L'ACPA peut améliorer la formation de TNE, entraînant l'expulsion de molécules immunostimulantes ainsi que d'autoantigènes citrullinés fortement immunogènes. Ces observations suggèrent un mécanisme qui peut favoriser et perpétuer la maladie (Fig. 3) [[321], [27]].

La présence de RF et d'ACPA est associée à une augmentation de l'inflammation systémique et de l'activité de la maladie dans la PR [291]. La présence combinée d'IgM-RF et d'ACPA médie une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires in vitro [291]. La RF semble interagir préférentiellement avec les IgG hypoglycosylées et l'IgG ACPA est hypoglycosylée par rapport à l'IgG totale. Il est suggéré que les IgM-RF améliorent la capacité des complexes immunitaires ACPA à stimuler la production de cytokines de macrophages, fournissant ainsi un lien mécaniste par lequel RF améliore la pathogénicité des complexes immunitaires ACPA dans la PR [27].

#### *Pertinence clinique :*

Les ACPA sont détectés dans des échantillons de sérum jusqu'à 14 ans avant l'apparition des premiers symptômes de PR et d'IgM-RF jusqu'à 10 ans [322]. La présence d'ACPA est associée à une destruction articulaire plus sévère et les patients ACPA-positifs développent des érosions plus tôt et plus abondamment que les patients sans ACPA [[323], [315]]. Elle est également associée à une plus grande activité de la maladie et à des taux de rémission plus faibles [315]. En outre, les manifestations extra-articulaires qui déterminent souvent la gravité et la comorbidité de la PR sont également étroitement associées à la positivité de l'ACPA [27]. Il a été constaté que l'ACPA et la RF étaient associées aux maladies cardiovasculaires et à la mortalité chez les patients atteints de PR [291]. Leur présence prédit la progression vers la PR chez les patients atteints d'arthrite indifférenciée et des niveaux élevés sont révélateurs du développement de l'arthrite chez les patients atteints d'arthralgie [303]. La positivité de l'ACPA

est également associée à la présence de RF et de SE [[310], [324]]. L'analyse combinée a montré des effets additifs indépendants de ces trois facteurs pour un risque radiologique élevé [324]. Il a été démontré que l'anti-CCP2 a une valeur prédictive positive plus élevée pour la PR érosive que les taux sériques de RF, de protéine C-réactive (CRP), de sédimentation érythrocytaire (ESR) ou de métalloprotéinase matricielle-3 (MMP-3) [325]. Les patients ACPA-positifs semblent mieux répondre au traitement que les patients atteints de PR ACPA-négative dans une phase précoce de la maladie, mais obtiennent moins fréquemment une rémission sans médicament [291].

Les patients ACPA positifs atteints d'arthrite indifférenciée (UA) bénéficient d'un traitement par méthotrexate étant moins susceptibles de progresser vers la PR, et ce à un moment ultérieur, par rapport à un groupe témoin placebo. De plus, moins de patients sous méthotrexate présentent une progression radiographique sur 18 mois. En revanche, aucun effet du traitement par méthotrexate sur la progression vers la PR n'a été observé dans le groupe ACPA négatif [326].

Les patients ACPA positifs, avec des niveaux pré-traitement faibles et intermédiaires d'ACPA répondent mieux au traitement par méthotrexate dans les cohortes d'apparition récente, tandis que des niveaux élevés sont associés à une réponse insuffisante. Par conséquent, chez les patients présentant des taux élevés d'ACPA, le méthotrexate en monothérapie pourrait être insuffisant [327]. Dans l'étude BeSt, les patients ACPA-positifs initialement traités par ARMM en monothérapie ont eu une plus grande destruction radiographique des articulations après 2 ans que les patients ACPA-négatifs. Cependant, lorsque les patients ont été traités initialement avec un traitement combiné (ARMM plus produits biologiques anti-TNF), aucune différence concernant la destruction articulaire n'a été observée entre les patients ACPA positifs et ACPA négatifs. Ces observations suggèrent que les patients ACPA positifs, en particulier ceux avec un titre élevé ACPA, nécessitent une approche initiale agressive afin de prévenir la progression radiographique [27].

Les titres ACPA peuvent diminuer au cours de la maladie lorsque les patients ont une bonne réponse au traitement. L'ARMM induit une réduction de 25 % ou plus des titres d'ACAM chez la moitié des patients au cours du traitement [328]. En ce qui concerne la réponse aux inhibiteurs du TNF, une étude a montré que la présence d'ACPA était associée à une réponse réduite à ces agents [329]. D'autres études montrent que la réponse aux inhibiteurs du TNF est associée à des titres de base ACPA plus faibles et qu'il y a une réduction d'environ 30% des titres ocpa sériques après un traitement anti-TNF [328]. Cependant, plusieurs autres rapports ont montré peu ou pas d'effet du traitement anti-TNF sur les titres ACPA [328]. D'autres immunobiologiques, tels que l'abatacept, réduisent les lymphocytes B CD20+ dans la membrane synoviale des patients atteints de PR et la production d'IL-2, IL-17, IL-22 chez les patients ATTEINTS ACPA positifs mais pas chez les



patients atteints de PR ACPA négatif [[330], [331]]. Dans ces études, la positivité anti-CCP2 a été associée à la réponse EULAR, suggérant que l'abatacept est plus efficace chez les patients atteints de PR ACPA-positif. Le rituximab est associé à une réponse EULAR bonne à modérée chez les patients ACPA-positifs ou chez les patients présentant des taux élevés d'ACPA. Les taux d'anticorps anti-CCP2 après un traitement par rituximab présentent une baisse plus prononcée chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs [332]. Ces données indiquent que le statut d'APAC peut être pertinent pour les décisions de traitement de la PR et appuient l'hypothèse selon laquelle la PR peut être classée en deux sous-ensembles de maladies différents : la PRAC positive et la PR ACPA négative [27].

### 3. Les antipeptides cycliques citrulinés (*anti-ccp*) :

Le peptide cyclique citrulliné (CCP) est construit à partir de la flaggrine. La Recherche d'AC anti-CCP par la technique Elisa s'est améliorée récemment. Les trousse Elisa de première génération (CCP1) utilisent des variantes cycliques de peptides citrulinés comme antigène et qui sont dérivés de la séquence de la flaggrine humaine. L'hypothèse selon laquelle la flaggrine n'est probablement pas à l'origine de la réponse humorale, puisque cette protéine est absente dans les articulations, a permis de mettre en avant de la scène d'autres peptides citrulinés à partir de banques protéiques par des sérums de patients atteints de PR pour sélectionner les peptides spécifiques. Ces peptides ont ensuite été cyclisés pour permettre une bonne exposition de l'antigène. Les trousse de deuxième génération (CCP2) ainsi obtenues détectent les anticorps dits anti peptides cycliques citrulinés (anti CCP) avec une sensibilité et une spécificité bonne pour la PR [333]

a. Intérêt diagnostique des anti-CCP Selon les recommandations de l'HAS, les tests utilisant les techniques d'immunofluorescence mise en œuvre pour la recherche des anticorps et peptides citrulinés, sont obsolètes au profit des méthodes utilisant l(ELISA, plus performantes et qui sont bien mieux standardisées. Le test, qui appartient à la de deuxième génération (CCP2), est le fruit de travaux pour de bons performances diagnostiques. Il a été démontré que chez les malades atteints d'arthrite précoce, les tests anti- CCP sont presque aussi sensibles que le fameux facteur Rhumatoïde, et encore plus spécifique. Il y a un chevauchement à ne pas négliger dans les résultats des tests pour les patients à haut titre de FR et d'anti-CCP et donc, la recherche d'anticorps anti-CCP peut ne pas donner des informations de valeur en diagnostique chez les

malades qui présentent des niveaux élevés de FR. Or, chez les patients ayant des taux moindres de FR, les anticorps anti CCP doivent être recherchés car ils sont très spécifiques de la PR. L'ELISA reste la méthode la plus utilisée en routine pour détecter les anticorps anti CCP [333]

b. Intérêt prédictif Ces AC anti-CCP sont présents avant même l'écllosion de symptomatologie classique de l'arthrite rhumatoïde. Plusieurs études précisent que le test anti-CCP2 reste positif de longues années avant l'apparition des symptômes arthritiques, et découvre les malades à fort risque de développer une arthrite rhumatoïde. Une version simplifiée de ces critères prédictifs a été avancée par Yanome et al. En quatre critères diagnostiques (anti-CCP2, FR, CRP, «plus de 3 articulations tuméfiées»), permettant d'estimer le risque dans les deux ans qui suivent le début des signes avec une haute spécificité et une grande valeur prédictive positive [333]

- l'intérêt pronostique de l'anti-CCP2 est valable car peut être utilisé comme marqueur du pronostic. Ce test qui prédit l'évolution vers des lésions articulaires érosives au stade initial de l'arthrite rhumatoïde a été confirmé par plusieurs études. Notons que la présence d'anticorps anti-CCP et de FR dans le sérum de malades souffrant de PR est significativement associée à une progression radiologique très importante. Sur la base de ces données confirmant leur rôle prédictif et pronostique, les anti-CCP ont été admis en tant que nouveau critère sérologique de valeur pour établir l' (Sylvain Dubucquoi & Elisabeth Solau-Gervais, 2007) Dubucquoi & Elisabeth Solau-Gervais, 2007)

## B. MARQUEURS NON SPECIFIQUES :

Certains paramètres immunologiques, qui ne sont pas spécifiques de la PR, trouvent une place légitime dans la mise en place diagnostique de cette pathologie.

### 1. Anticorps antinucléaires (ana- antinuclear antibodies) :

La recherche d'AAN a d'abord une valeur pour savoir établir le diagnostic différentiel. Si la présence d'AC anti-SSA est liée à la PR dans le cadre d'un syndrome de Sjögren secondaire, les autres spécificités d'ANA permettront dans la routine de détecter d'autres maladies auto-immunes comme le lupus, polymyosites, connectivites indifférenciées... qui peuvent donner également des arthralgies inflammatoires. [333]

### 2. Anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (anca) :

La recherche des ANCA (anti-neutrophile cytoplasmic antibodies), qui marquent certaines vascularites et glomérulonéphrites, s'inscrit dans la démarche de diagnostic différentiel parce que ces vascularites peuvent être liées, elles aussi, de douleurs articulaires de rythme inflammatoire.

On notera que les vascularites rhumatoïdes ne s'accompagnent pas d'ANCA [333]

3. Protéine réactive C ; vitesse de sédimentation (VS) et l'électrophorèse des protéines sériques (EPP) :

Dans le cadre de douleurs articulaires prolongées dans le temps, un bilan biologique simple à pour but l'apprécier l'inflammation. Il syndrome inflammatoire est exploré au mieux par le dosage sérique de la CRP dont le taux se hausse d'une manière très considérable au cours de la PR. La VS à la 1ère heure est aussi un teste simple et utile. La réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques détecte une augmentation des alpha-2-globulines et permet d'aider à surveiller l'émergence d'un composant monoclonal, complication fréquente des maladies inflammatoires chroniques et auto immune. [333]

---

# CHAPITRE 03 : LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

---

# 1. TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :

Le but du traitement de la PR est d'entraîner une rémission s'il s'agit de PR d'apparition récente. Pour les PR plus anciennes, la rémission est parfois difficile. On doit donc rechercher ce qu'on appelle un faible niveau d'activité ou une maladie suffisamment contrôlée, afin de pouvoir mener une vie normale, grâce à un suivi bien défini de la maladie et un contrôle serré qui permettra de s'assurer de l'efficacité et de la tolérance de la stratégie thérapeutique appliquée. Traitement médicamenteux Il comporte des thérapeutiques à visée symptomatique contre la douleur et l'inflammation (antalgiques, AINS, corticoïdes) et des traitements dits de fond susceptibles de freiner l'évolution de la maladie et qui se divisent en deux groupes : les traitements de fond conventionnels ou classiques et les biothérapies [334].

Les traitements symptomatiques Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) visent uniquement à soulager la douleur et réduire l'inflammation ; leur utilisation est recommandée en association avec un traitement de fond. Ils sont généralement administrés par voie orale à une posologie efficace, en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment la toxicité digestive, cardiovasculaire et rénale, ce qui justifie une surveillance étroite sur le plan clinique et biologique (mesure de la tension artérielle, contrôle de la fonction rénale...). Il faut par ailleurs faire attention aux allergies assez fréquentes dues à l'aspirine et aux AINS. Une corticothérapie peut être utilisée quand ces AINS ne s'avèrent pas assez efficaces pour soulager le patient.

## **En pratique :**

On utilise en première intention la prednisone ; la dose est faible de l'ordre de 5 et 10 mg par jour ; le sevrage doit être planifié dès le départ ; le plus souvent en diminuant progressivement la posologie afin d'éviter tout risque de corticodépendance. le recours à la voie intraveineuse (bolus) ne se conçoit qu'en milieu hospitalier dans des situations particulières (poussée articulaire majeure, manifestations viscérales) [335]. De nombreuses études ont montré un sur-risque d'infections sévères lié aux corticoïdes même en cas de dose faible de prednisone [336], d'autres études récentes ont également montré une augmentation de la mortalité associée à l'utilisation des corticoïdes pour des doses > 5 mg/j [337]. Pour cela, les corticoïdes en monothérapie ne sont pas recommandés et ne doivent être utilisés que dans des cas exceptionnels, lorsque tous les autres traitements de fond sont contre-indiqués [338]. Comme toute corticothérapie au long cours, des

mesures hygiéno-diététiques doivent y être associées permettant de limiter les risques cardiovasculaires, métaboliques et osseux. Elle nécessite une surveillance du patient par la recherche de protéines dans les urines, un régime sans sel, ainsi que la recherche d'une fragilisation osseuse par ostéodensitométrie. Cette dernière peut être prévenue par une supplémentation en vitamine D et calcium ou traitée par l'administration de bisphosphonates.

Traitement de fond conventionnels ou classiques A la différence des traitements symptomatiques, ces thérapeutiques ont en commun la capacité de ralentir l'évolution de la maladie, par divers mécanismes mais leur capacité à réduire ou arrêter la progression structurale reste controversée. Le méthotrexate est le médicament le plus prescrit dans la PR, c'est le traitement de fond le plus ancien. C'est un traitement qui est efficace dans près de 70 % des cas, plutôt bien toléré, il est administré d'une façon hebdomadaire par voie orale, voie sous cutanée ou intramusculaire et agit rapidement en 3 à 4 semaines. C'est le médicament de référence de cette maladie. On prescrit systématiquement avec le méthotrexate l'acide folique qui permet d'en limiter les effets secondaires. Parmi ses principaux inconvénients : nausées, sensation de fatigue, chute de cheveux, hématotoxicité, hépatotoxicité. Des complications pulmonaires peuvent parfois survenir, mais c'est exceptionnel. En cas de désir de grossesse, le méthotrexate doit être arrêté au moins 3 mois avant la conception [339]

Le leflunomide (Arava®) est une alternative au méthotrexate : Il a une efficacité et une tolérance comparable au méthotrexate. Son profil d'effets secondaires rappelle celui du méthotrexate (risques hépatiques, infectieux dont la leucoencéphalite multifocale progressive, hématologique et pulmonaire) . La molécule est tératogène et requiert l'utilisation d'une contraception efficace (Vidal Recos , 2016) .

La sulfasalazine (Salazopyrine®) a également démontré son efficacité dans la PR : La posologie recommandée est de 2 à 3 g par jour ; elle doit être atteinte progressivement, par paliers hebdomadaires de 500 mg. Les effets secondaires sont fréquents mais le plus souvent mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Les plus fréquents sont les effets digestifs, cutanés, et hématologiques (leucopénie). La surveillance comporte habituellement un hémogramme avec plaquettes, les transaminases tous les mois. Contrairement au MTX et au leflunomide, la sulfasalazine peut-être prescrite chez la femme enceinte, en conservant une dose faible [340].

Antipaludéens de synthèse : Le mécanisme d'action reste obscur. On utilise le sulfate d'hydroxychloroquine (plaquenil), la posologie d'attaque conseillée est de 6mg/kg/j soit 2cp/j. Dans certains cas le sulfate de chloroquine (nivaquine) peut être proposé à la posologie de

4mg/kg/j soit 2 à 3cp/j. Le principal effet indésirable est la rétinopathie chlorotique observée avec le sulfate d'hydroxychloroquine [341].

### **Autres traitements :**

Les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et la ciclosporine sont très rarement utilisés [341].

### **Traitements biologiques :**

Ce sont des traitements récents qui ont bouleversé la prise en charge de polyarthrite rhumatoïde. Ces médicaments visent principalement à bloquer les mécanismes importants de l'inflammation, en ciblant précisément une cellule ou une cytokine. La majorité des ces biothérapies sont des anticorps monoclonaux. Nous disposons actuellement de neuf biothérapies pour le traitement de la PR. Il s'agit de Cinq inhibiteurs du TNF alpha (l'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab, le certolizumab, et le golimumab). Le Rituximab qui est un anticorps monoclonal anti CD20 chimérique initialement utilisé dans le traitement des lymphomes B. Un inhibiteur de la co-activation des lymphocytes T (abatacept) et Puis récemment les antagonistes des récepteurs des interleukines dont l'inhibiteur de l'IL6 (Tocilizumab) et l'inhibiteur de l'IL1 anakinra [341]. Ces médicaments ont modifié radicalement la qualité de vie des patients, (Ifezouane et al., 2019). Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Il s'agit d'une part des risques de lymphomes, de cancers cutanés, Manifestations anaphylactiques ou d'hypersensibilité qui peuvent être parfois fatales, réactivations du virus de l'hépatite B (observé avec le rituximab) et surtout d'infections opportunistes dont la tuberculose. Et d'autre part, du risque de non réponse initiale ou d'échappement secondaire. A cela s'ajoute leur coût exorbitant [343].

Les stratégies thérapeutiques de la PR : La société Marocaine de Rhumatologie (SMR) a mis en place des recommandations de bonnes pratiques et des stratégies thérapeutiques. Elle s'est Largement inspiré des recommandations de l'EULAR (European League Against Rheumatism) de 2013. Ainsi, dès que le diagnostic de PR est retenu, le traitement de 1ère intention reste le méthotrexate (MTX). C'est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active [344]. En cas de contre-indications ou d'intolérance précoce au MTX, la sulfasalazine ou le léflunomide devraient être considérés comme une alternative thérapeutique de première ligne [344]. Les corticoïdes à faible dose peuvent être considérés comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale en association avec un ou plusieurs de ces médicaments conventionnels, mais ils doivent être arrêtés le plus tôt possible [344].

Après 6 mois, si l'objectif est atteint on continue le traitement sinon on passe à la deuxième phase de traitement. Si le patient a une PR sans facteurs de mauvais pronostic, un autre traitement de fond synthétique (avec ou sans glucocorticoïdes) serait préférable. Par contre, si le patient a une PR avec des facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un traitement biologique doit être envisagée [344]. Aussi, pour les patients qui n'ont pas répondu de manière suffisante au MTX ou à d'autres traitements de fond, les biothérapies (rituximab, anti-TNF ou tocilizumab) doivent être entrepris avec le MTX [344]. Pour Le choix de la biothérapie, Il n'y'a pas une supériorité d'une molécule sur une autre. Néanmoins, la SMR propose le rituximab en première ligne dans sa stratégie de prise en charge de la PR pour son faible risque de réactivation tuberculeuse par rapport aux autres biothérapies et pour son coût annuel relativement faible (pratiquement 2 fois moins cher que les autres biothérapies) . Une fois cette deuxième phase de traitement faite, au bout de 6 mois si l'objectif est atteint le traitement est poursuivi, sinon, on passe à la 3ème phase de traitement, c'est à dire une autre biothérapie, sans indication de préférence, ou bien on passe au Tofacitinib, nouveau médicament qui n'est pas un biomédicament, mais un composé chimique synthétique (un inhibiteur de JAK) [344].

## 2. Gestion de la rémission sous traitement :

Les recommandations de la SMR disent qu'il faut arrêter les traitements progressivement. D'abord commencer par arrêter les traitements symptomatiques surtout les corticoïdes, puis réduire progressivement, avant d'arrêter les biothérapies. En particulier s'ils sont combinés avec les traitements de fond conventionnels [344]. Les traitements de demain Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique ciblant les voies de signalisation intracellulaires. Les principales voies de signalisation intracellulaire impliquées dans l'inflammation sont les mitogen-activated protein (MAP) kinases, les phosphoinositide 3 (PI3) kinases, les janus kinase (JAK) kinases, le facteur de transcription nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) et bien d'autres encore [345]. Le tableau 1 liste un certain nombre de ces nouveaux médicaments qui vont apparaître sur le marché et qui sont ou déjà approuvés par la FDA ou à l'étude en USA et en Europe [346]. Et puis il y'a d'autres molécules dont on parle ces dernières années comme : l'anticorps anti cytokine à 2 têtes qui bloque à la fois l'IL-17 et le TNFalpha, Anti- IL12, Anti- IL 23/17 (dans le rhumatisme psoriasique), Anti GM CSF, Autres anti IL6, etc. Qui font partie des molécules d'avenir qui auront peut-être un intérêt dans le traitement de la PR.



### 3. Conclusion :

La prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde nécessite une équipe pluridisciplinaire motivée, afin de garantir un diagnostic et un traitement précoces. L'offre thérapeutique est large, mais des recommandations claires sont disponibles et de nouveaux traitements sont en cours de développement, offrant un éventail de choix toujours plus grands et donc adaptés à un plus large panel de patients.

---

# PARTIE PRATIQUE

---

## 1. Les objectifs :

Décrire les caractéristiques démographiques de la polyarthrite rhumatoïde.

Définir les manifestations cliniques extra articulaires des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Définir les marqueurs immunologiques qui s'associent à la polyarthrite rhumatoïde.

## 2. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude cas-témoin portant sur des patients qui ont consulté le laboratoire d'immunologie d'unité hospitalo-universitaire Hassiba Ben Bouali de Blida suite à une suspicion d'être atteints de polyarthrite rhumatoïde durant la période allant de mai 2021 jusqu'à septembre 2021. Cette étude a concerné 993 patients.

## 3. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude les patients atteints d'une PR retenue sur les critères ACR/EULAR 2010 (les cas) et les patients indemnes de cette maladie (les témoins).

**Analyse statistique.**

**Les données recueillies ont été analysées par le logiciel Microsoft EXCEL 2013.**

## 4. Technique de dosage :

### -L'agglutination :

L'agglutination immunologique est un phénomène caractérisé par la réunion en amas de particules à la suite d'une réaction d'antigène -anticorps. la suspension de particules, d'abord homogène, devient alors le siège d'agrégats visible à l'œil nu ou au faible grossissement d'un microscope ordinaire.

Le phénomène d'agglutination nécessite des particules de taille comprise entre quelque dixième à quelques dizaines de microns (globule rouge , globule blanc, plaquettes ,microorganismes, particules de latex ect ).

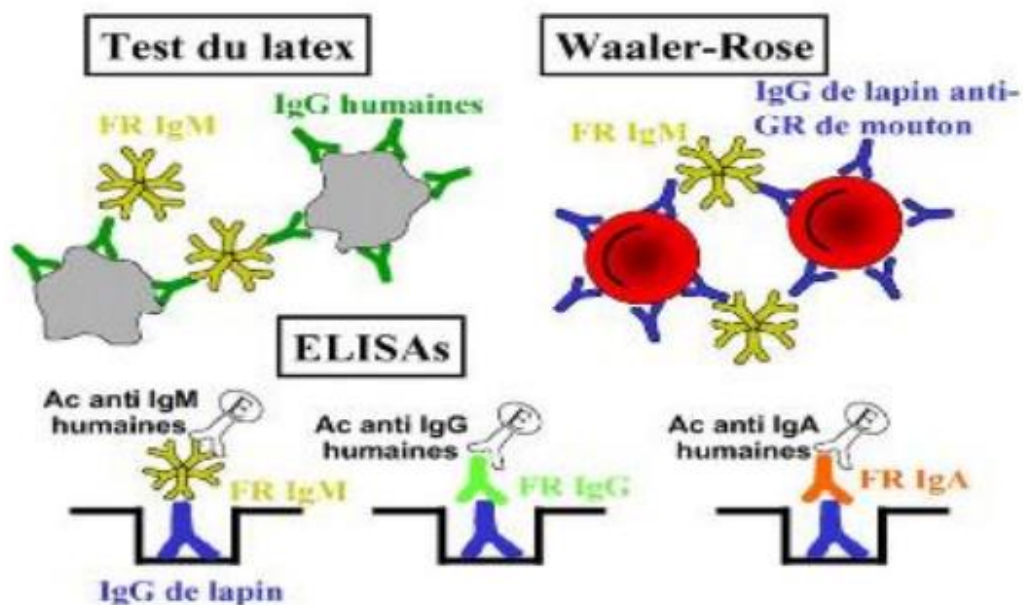
## -Technique d'agglutination indirecte ou passives :

Techniques d'agglutination passives elles sont utilisables qu'après fixation de l'antigène sur une particule qui va servir de support pour la réaction d'agglutination.

On utilise pour cela des hématies résistantes comme les globules rouges d'homme .de mouton ou de dinde. La fixation de l'antigène peut se faire spontanément ou par un procédé physicochimique. Exemple de techniques :

## -Test du latex et Waaler-Rose pour la recherche du facteur Rhumatoïde (FR) :

Tout d'abord, des IGG humaines sont fixées sur des particules de latex (test de latex), et des IgG de lapin sont fixées sur des hématies de mouton (test de Waaler-Rose). Ces supports sont mis à réagir avec le sérum du patient. S'il contient (le sérum du patient) le FR, les particules du latex s'agglutinent sous forme d'agrégats (test du latex), et les hématies sensibilisées s'agglutinent sous forme d'un tapis au fond des puits des microplaques en V (test de Waaler-Rose)



**Figure 1 :** Le test du latex et la réaction de Waaler-Rose mettent en évidence des facteurs rhumatoïdes agglutinant des IgG d'homme dans le premier cas, des IgG de lapin dans le second.

## ANA (anticorps antinucléaires)

### Méthodes de détection

La sensibilité et la spécificité des différents tests utilisés pour la détection des auto-anticorps peuvent varier passablement d'une étude à l'autre, et ce pour plusieurs raisons: Il n'y a pas de standardisation internationale des méthodes de détection, les valeurs normales peuvent donc varier selon les populations étudiées.

Comme leur nom l'indique clairement, les antigènes contre lesquels sont dirigés les ANA se trouvent dans les noyaux cellulaires et font partie des nucléoprotéines qui sont des protéines associées à de l'acide nucléique, ADN ou ARN. Plus précisément, les ribonucléoprotéines sont des protéines associées à de l'ARN.

Deux méthodes sont habituellement utilisées pour rechercher les ANA: l'immunofluorescence indirecte (IFI), et l'enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). De manière générale l'IFI est considérée comme une méthode très sensible, mais peu spécifique, alors que l'ELISA, qui permet de détecter les anticorps spécifiquement dirigés contre des nucléoprotéines bien caractérisées, est plus spécifique mais moins sensible.

Au vu de sa grande sensibilité, l'IFI est utilisée comme test de dépistage; en cas de positivité, des auto-anticorps plus spécifiquement associés à certaines pathologies auto-immunes sont alors recherchés au moyen de l'ELISA .

Pour l'IFI, on utilise des cellules HEP-2 (human epithelial cell line type 2), dérivées d'une lignée tumorale de cellules épithéliales humaines, qui possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation des structures nucléaires reconnues par les anticorps du patient; de plus, toutes ces cellules étant tumorales, elles offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, utiles à l'interprétation et à l'identification d'anticorps particuliers. Les lames sur lesquelles ont été cultivées les cellules HEP-2 sont incubées avec le sérum du patient à des dilutions croissantes. Les anticorps fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome. La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence. La fluorescence observée peut avoir différents aspects, notamment: homogène ou diffus, périphérique, moucheté ou nucléolaire . En cas de résultat positif, le titre des ANA (1/80, 1/160...) correspond à la dilution du sérum à laquelle la fluorescence disparaît. L'interprétation des différents aspects de la fluorescence est parfois délicate et peut varier d'un observateur à l'autre.

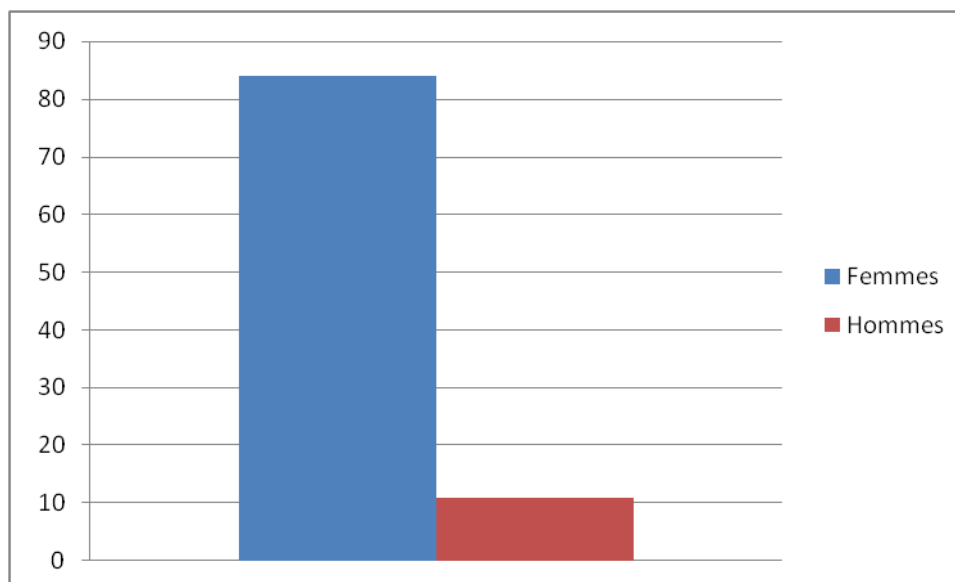
Les différents types de fluorescence correspondent généralement à différentes spécificités (cibles) des anticorps du patient pour des composants cellulaires, qui sont eux-mêmes associés à différentes connectivités. Par exemple, l'aspect homogène est typiquement associé à la présence d'anticorps anti-dsDNA (double-stranded DNA), très évocateurs d'un lupus érythémateux systémique, alors que l'aspect moucheté correspond à la présence d'auto-anticorps connus sous le terme d'ENA (extractable nuclear antigens) rencontrés dans de nombreuses maladies auto-immunes. On décrit parfois aussi une fluorescence de type nucléolaire rencontrée notamment dans un contexte de sclérodermie.

Bien que les cellules HEp-2 aient été développées pour la recherche d'anticorps dirigés contre le noyau cellulaire, on peut occasionnellement observer une fluorescence de type cytoplasmique. Celle-ci peut être associée à la présence d'auto-anticorps spécifiques connus, reconnaissant des structures antigéniques bien définies, et témoins alors de pathologies auto-immunes particulières.

L'ELISA utilise des antigènes purifiés ou recombinants comme substrats sur lesquels est incubé le sérum des patients. Les anticorps sont ensuite révélés par un procédé enzymatique. Contrairement à l'immunofluorescence indirecte, les résultats obtenus sont objectifs et quantitatifs.

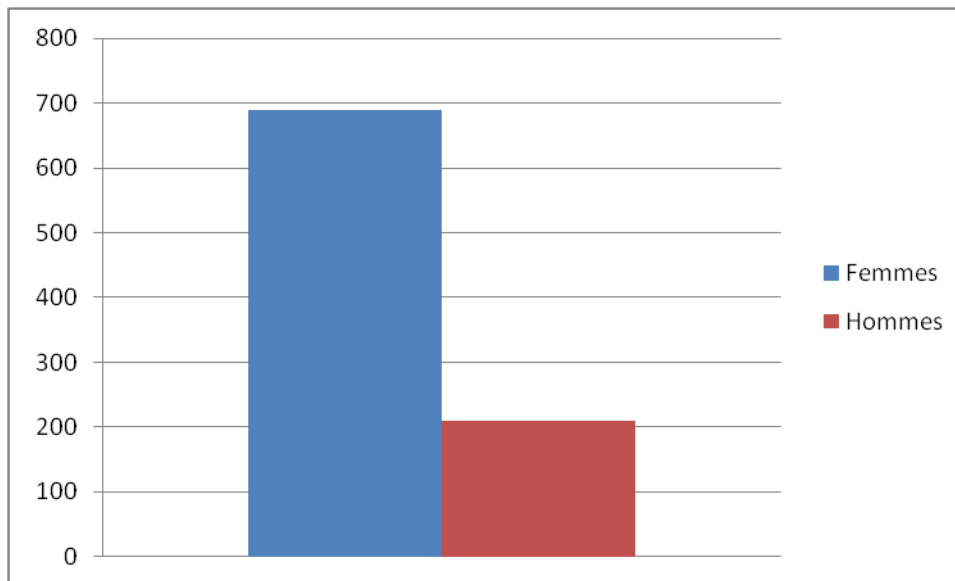
## Resultats :

Les caractéristiques démographiques de nos patients :



**Figure 04 :** Répartition selon le sexe chez les patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde.

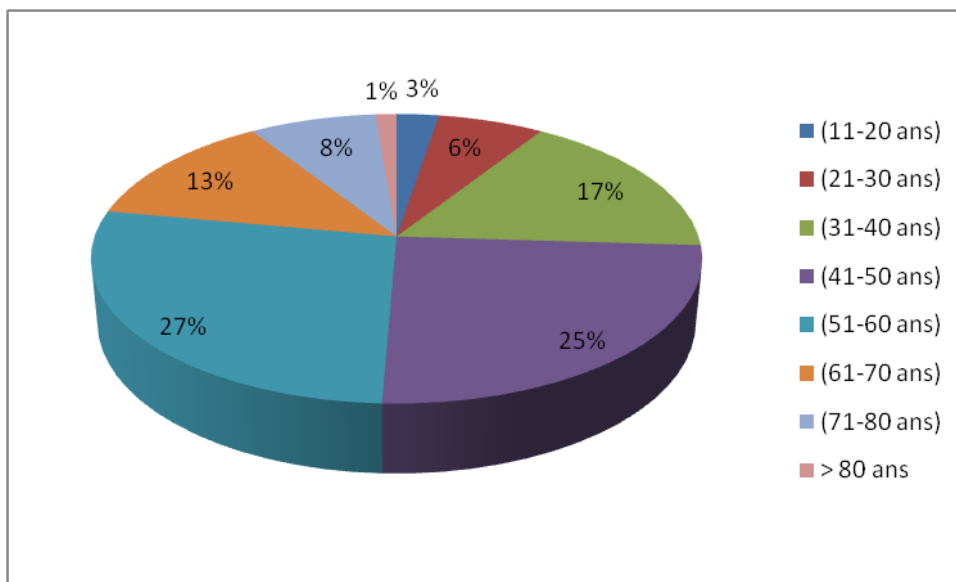
La série des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde est composée de 84 femmes et 11 hommes. Soit respectivement 88,42 % et 11,58 % . ,il y'a une prédominance féminine avec un sex ratio de 0,1 .



**Figure 05** : Répartition selon le sexe chez les patients non atteints de la polyarthrite rhumatoïde (autre).

La série des patients non atteints de la polyarthrite rhumatoïde est composée de 689 femmes et 209 hommes. Soit respectivement 76,73 % et 23,27 %. Il y'a une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,3.



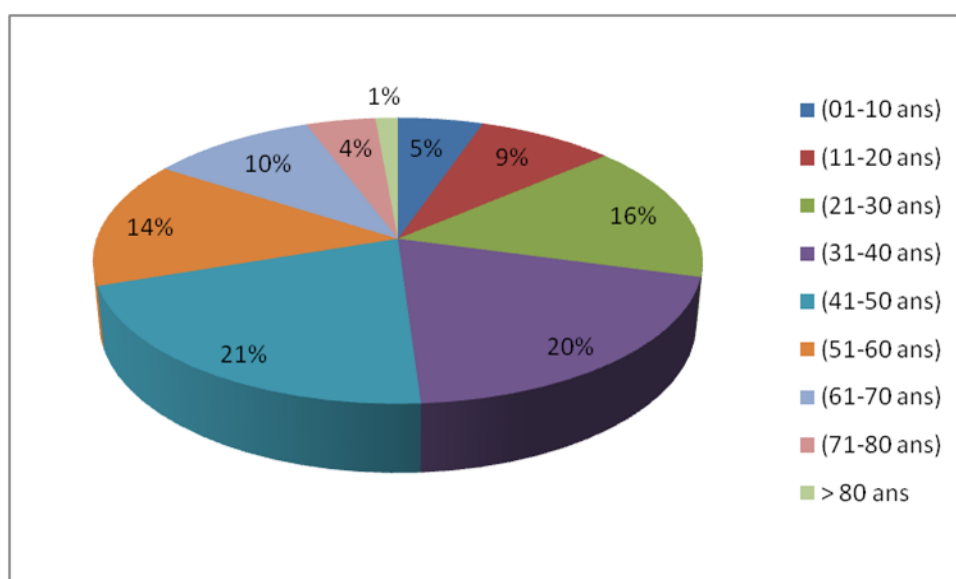


**Figure 06 :** Répartition des cas de PR selon les tranches d'âge

L'âge moyen de nos patients est de 50 ans, avec des valeurs allant de 17 à 86 ans.

La médiane de l'âge est de 50 ans. L'écart type de l'âge est de 14 ans.

Un maximum de fréquences est observé dans la tranche d'âge comprise entre 51 et 60 ans. La fréquence la plus basse est constaté dans la tranche d'âge supérieure à 80 ans.



**Figure 07 :** Répartition des cas indemnes de la PR selon les tranches d'âge

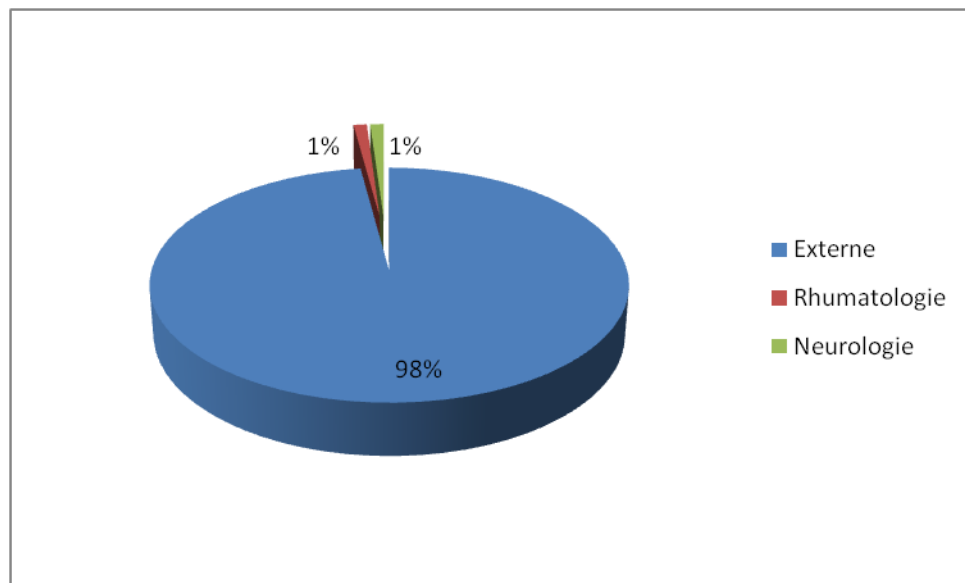
L'âge moyen de nos patients est de 41 ans, avec des valeurs allant de 1 à 89 ans.

La médiane de l'âge est de 41 ans.

L'écart type de l'âge est de 18 ans.

Un maximum de fréquences est observé dans la tranche d'âge comprise entre 41 et 50 ans.

La fréquence la plus basse est constaté dans la tranche d'âge supérieure à 80 ans.

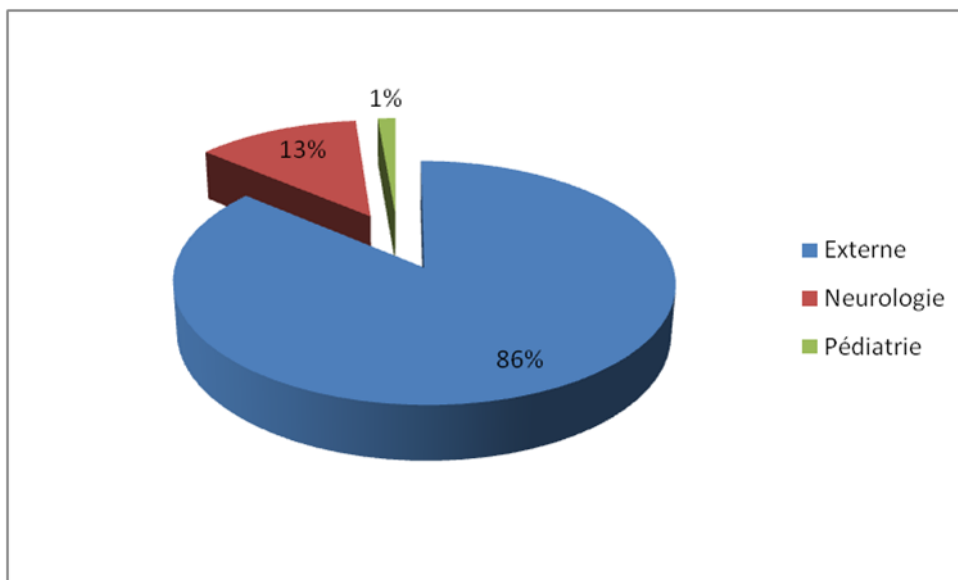


**Figure 08 :** Répartition selon le service des patients atteints de la PR

La fréquence la plus élevée est observée dans le service des externes avec un pourcentage de 98 %.

La fréquence est identique dans les 2 autres services (service de rhumatologie et service de neurologie) et elle est très basse avec un pourcentage de 1%.

\

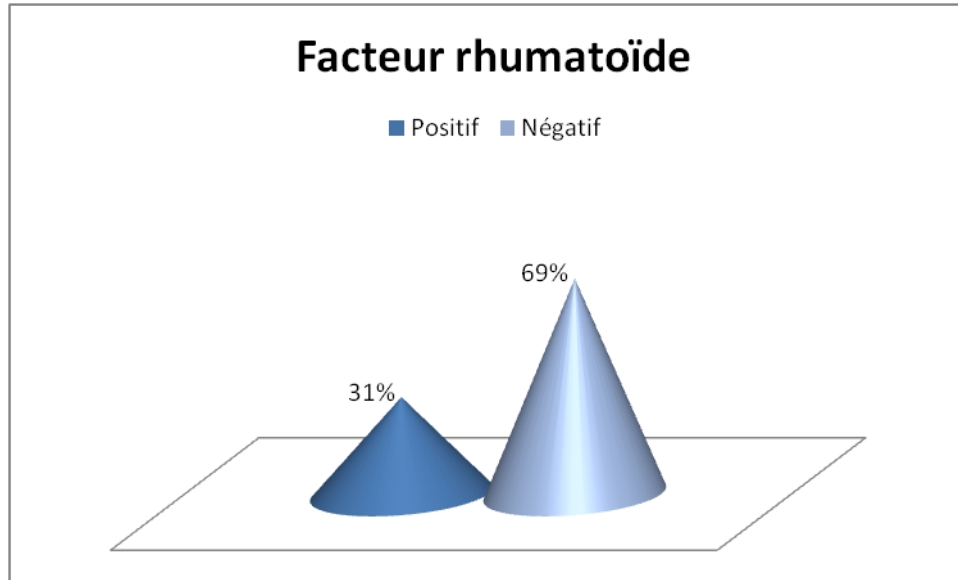


**Figure 09 :** Répartition selon le service des patients non atteints de la PR (autre)

La fréquence la plus élevée est observée dans le service des externes avec un pourcentage de 86 %.

La fréquence la plus basse est observée dans le service de pédiatrie avec un pourcentage de 1 %.

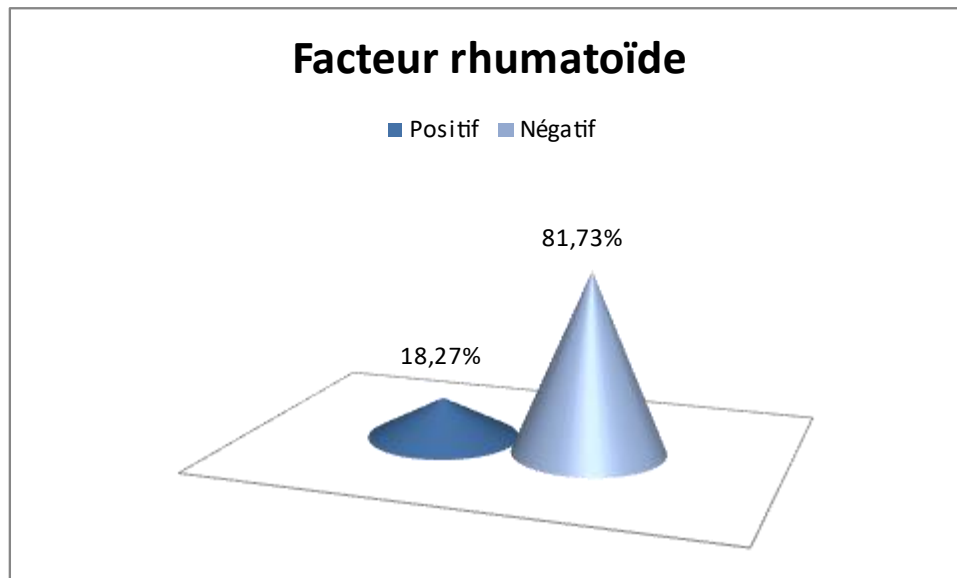
Les caractéristiques immunologiques de nos patients :



**Figure 10 :** Répartition selon la positivité du facteur rhumatoïde chez les patients atteints de la PR

On a fait le dosage du facteur rhumatoïde chez 87 patients atteints de la PR. Le facteur rhumatoïde était positif chez 27 patients (31% des cas) et négatif chez 60 d'entre eux (69% des cas).

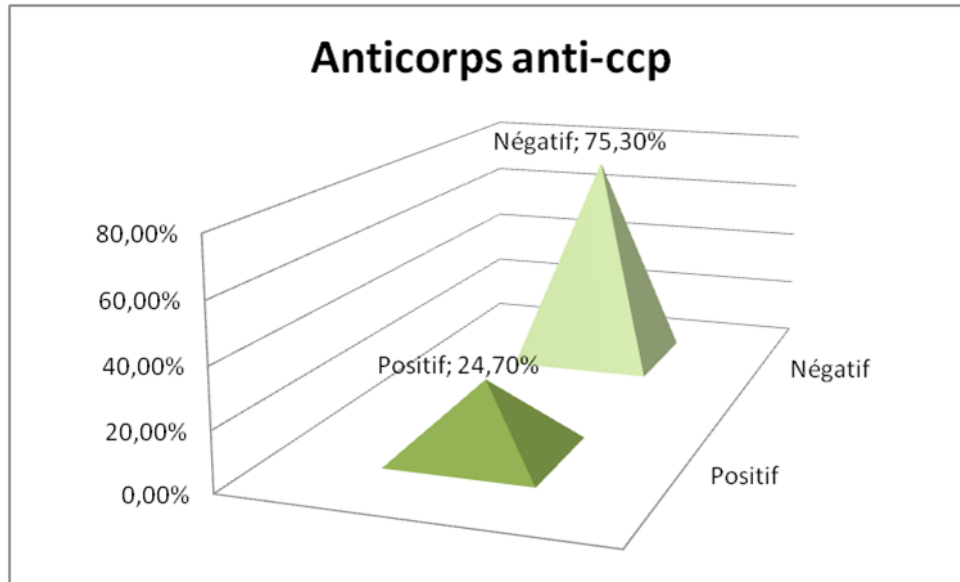
On observe que la majorité des patients ont un facteur rhumatoïde négatif, tandis qu'un petit nombre d'entre eux ont un facteur rhumatoïde positif.



**Figure 11 :** Répartition selon la positivité du facteur rhumatoïde chez les patients non atteints de la PR

On a fait le dosage du facteur rhumatoïde chez 405 patients non atteints de la PR. Le facteur rhumatoïde était positif chez 74 patients (18,27% des cas) et négatif chez 331 d'entre eux (81,73% des cas).

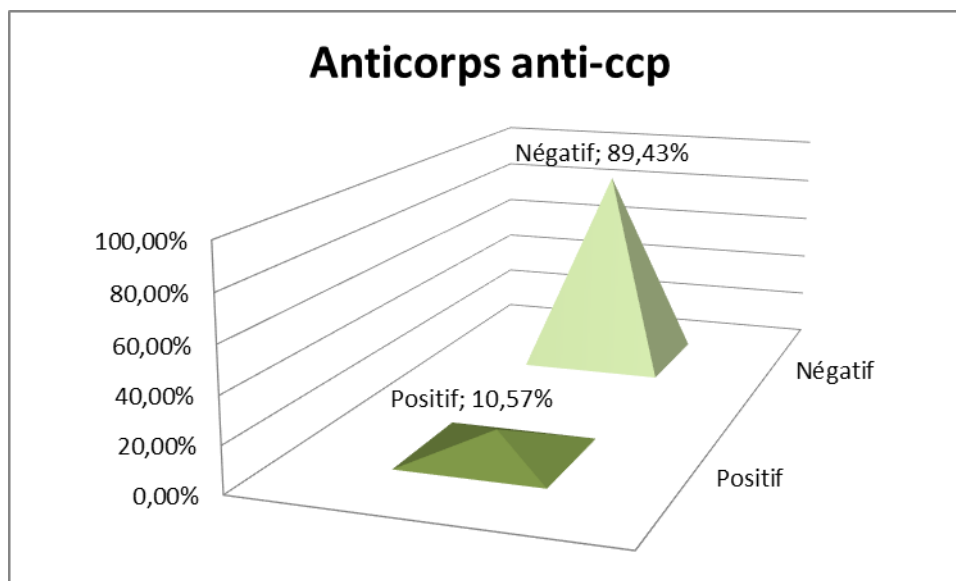
On observe que la majorité des patients ont un facteur rhumatoïde négatif, tandis que un petit nombre d'entre eux ont un facteur rhumatoïde positif.



**Figure 12 :** Répartition selon la positivité de l’anticorps anti-ccp chez les patients atteints de la PR.

On a fait le dosage de l’anticorps anti-ccp chez 89 patients atteints de la PR.

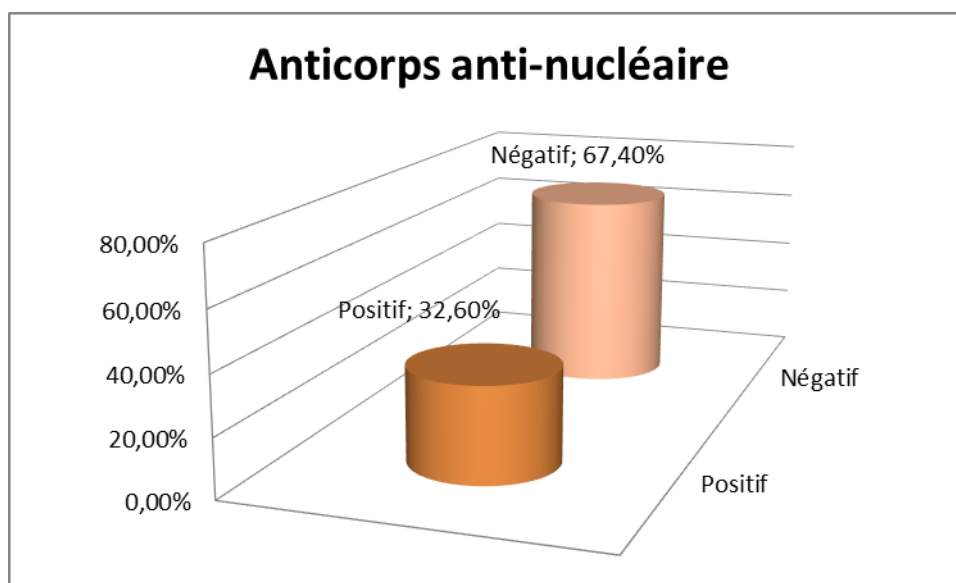
L’anticorps anti-ccp était positif chez 22 patients (24,70 % des cas), et négatif chez 67 d’entre eux (75,30 % des cas).



**Figure 13 :** Répartition selon la positivité de l’anticorps anti-ccp chez les patients non atteints de la PR.

On a fait le dosage de l’anticorps anti-ccp chez 331 patients non atteints de la PR.

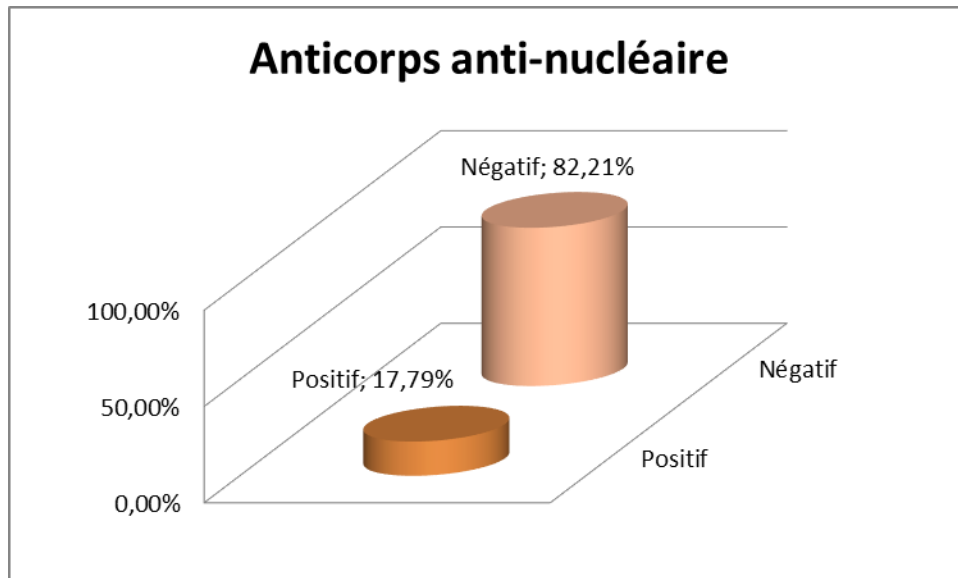
L’anticorps anti-ccp était positif chez 35 patients (10,57 % des cas) et négatif chez 296 d’entre eux (89,43 % des cas) .



**Figure 14 :** Répartition selon la positivité de l'anticorps anti-nucléaire ANA chez les patients atteints de la PR.

On a fait le dosage de l'anticorps anti-nucléaire ANA chez 43 patients atteints de la PR. L'ana était positive chez 14 patients (32,60 % des cas) et négatif chez 29 d'entre eux (67,40 % des cas).



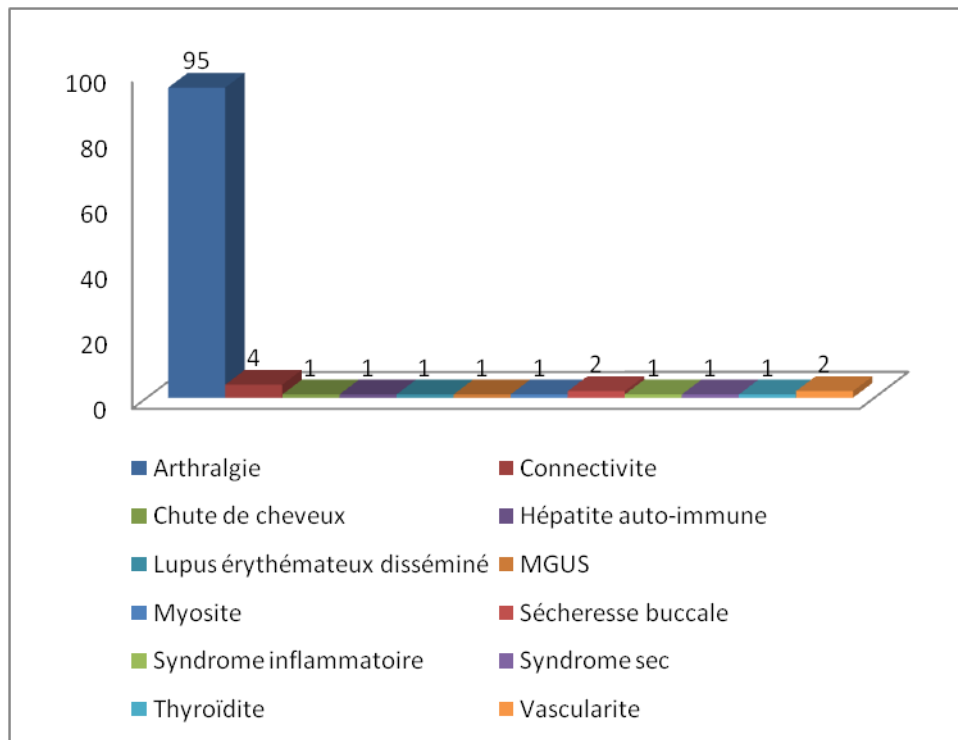


**Figure 15 :** Répartition selon la positivité de l’anticorps anti-nucléaire ANA chez les patients non atteints de la PR.

On a fait le dosage de l’anticorps anti-nucléaire ANA chez 489 patients non atteints de la PR.

L’ana était positive chez 87 patients (17,79 % des cas) et négatif chez 402 d’entre eux (82,21 % des cas).

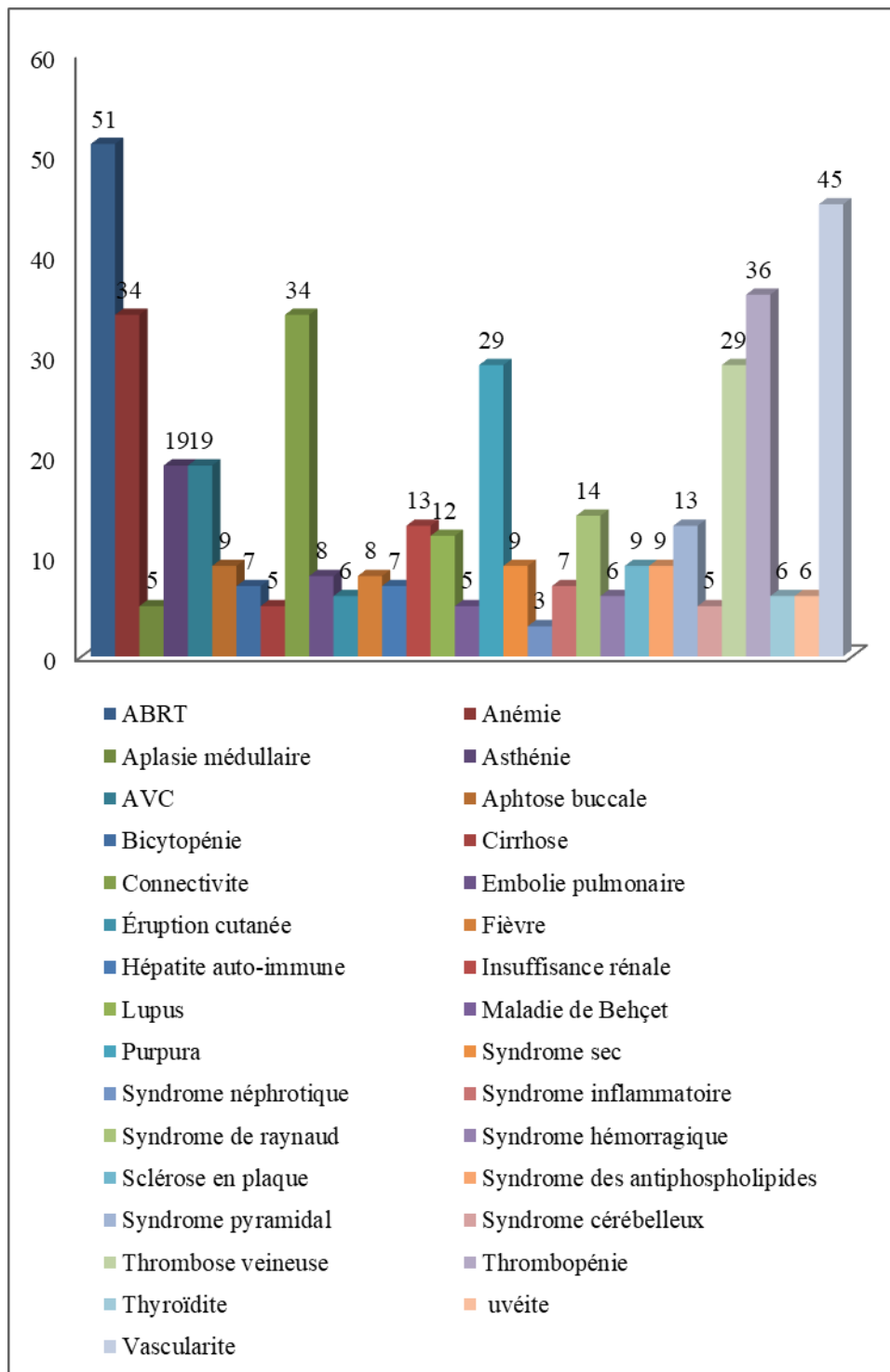
## Les caractéristiques cliniques de nos patients :



**Figure 16 :** Répartition selon les caractéristiques cliniques des patients atteints de la PR .

Tous les patients atteints de la PR souffrent des arthralgies (douleurs articulaires).

Une partie d'entre eux souffrent d'autre maladie en parallèle de la PR comme le syndrome sec, hépatite auto immune, myosite, thyroïdite, vascularite....



**Figure 17 :** Répartition selon les caractéristiques cliniques des patients non atteints de la polyarthrite rhumatoïde

Les patients indemnes de la polyarthrite rhumatoïde présentent différentes maladies : inflammatoire, auto-immunes, et dégénérative de système nerveux central....

## Discussion :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic de PR était de 50 ans. Avec des extrêmes allant de 17 à 86 ans. Ce qui est compatible avec la littérature suivante « Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, inflammatory disorder affecting primarily women with a peak incidence between 30 and 50 years of age and an average age of onset of 55 years » [347] .

La tranche d'âge la plus touchée par la polyarthrite rhumatoïde est comprise entre 51 et 60 ans.

Dans la littérature [348], la prévalence se caractérise également par une importante disparité selon le sexe, Une nette prédominance féminine est rapportée à raison de 3 à 4 femmes pour 1 homme.

Dans notre série, cette prédominance féminine est observée. Le sexe ratio (homme/femme) était de 0,1.

Si on compare le pourcentage de taux de facteur rhumatoïde chez les patients qui souffrent de la polyarthrite rhumatoïde et ceux qui n'en souffrent pas on constate que ce pourcentage est plus élevé chez les patients qui sont atteints de cette maladie par rapport aux personnes sains. Cela nous conduit à penser que le facteur rhumatoïde est un facteur impliqué dans cette maladie. et cela convient avec la littérature « Il existe des preuves à l'appui du concept selon lequel le FR est un autoanticorps pathogène jouant un rôle clé dans la physiopathologie de la PR ». [349]

Le pourcentage des anticorps anti ccp chez les patients atteints de la PR est plus important (plus élevé) que chez les patients qui sont indemnes de la PR . Cela implique l'intervention de ces auto anticorps dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Ce qu'il convient avec la littérature suivante « Les anti-CCP sont les auto-anticorps les plus spécifiques de la PR. Ils sont très certainement des acteurs-clés dans l'auto-entretien de l'inflammation, causant la destruction articulaire [350]

Le pourcentage des anticorps anti nucléaires ANA est plus élevé chez les patients atteints de la PR que chez les patients qui sont indemnes de cette maladie. La littérature. Dis que l'ana est fréquemment retrouvée dans le sérum des patients atteints de connectivites (la polyarthrite rhumatoïde en fait partie) et ce facteur immunologique est retrouvé dans le sérum de 40 à 60 % des personnes souffrant de la pr [351]

***La clinique des patients atteints de la PR :***

Tous les patients qui souffrent de la PR avait des arthralgies (douleurs articulaires), une partie d'entre eux souffre d'autres maladies en plus de la PR (lupus érythémateux disséminée, syndrome sec, myosite, vascularite, hépatite auto immune). D'autres patients présentaient du thyroïdite, sécheresse buccale, chute de Cheuvreux, MGUS).

# Conclusion :

Suite à l'analyse des résultats obtenus par le biais de notre travail, on a pu décrire les caractéristiques démographiques de la polyarthrite rhumatoïde qui sont les suivants :

L'âge : d'après notre étude on a conclu que la polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge

(Elle touche les différentes tranches d'âge) avec un pic de fréquence signalé à partir de 50 ans.

L'âge moyen d'apparition de cette maladie est autour de 50 ans.

Le sexe : la polyarthrite rhumatoïde touche les deux sexes : masculin et féminin avec une prédominance féminine.

Cette étude nous a permis de définir les manifestations cliniques extra articulaires de la PR listées ci-dessous :

- Vascularite rhumatoïde : Elle survient généralement après plusieurs années d'évolution d'une PR.
- Atteinte oculaire (syndrome sec).
- Atteinte musculaire (myosite).
- Atteinte hépatique (hépatite auto-immune).
- Thyroïdite ;
- MGUS ;
- Chute de cheveux.

Notre étude a mis en évidence les marqueurs immunologiques qui sont impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde qui sont les suivants :

***Le facteur rhumatoïde*** : il n'est pas présent dans le sérum de tous les patients souffrants de la PR, cela veut dire qu'on trouve des patients séronégatif sur le plan de FR.

***L'anticorps anti-ccp*** : l'anticorps le plus spécifique de la PR. C'est le marqueur immunologique responsable de l'érosion osseuse et la destruction du cartilage chez les patients qui souffrent de cette maladie inflammatoire. On opte pour le dosage de l'anti-ccp pour aider au diagnostic de la PR et pour déterminer son pronostic vital.

***L'anticorps anti-nucléaire*** : n'est pas spécifique de la PR..il est retrouvé dans d'autres connectivites autres que la PR .

---

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [1] J. S. Smolen, D. Aletaha, and I. B. McInnes, "Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl* 388: 2023–2038." 2016.
- [2] E. A. Littlejohn and S. U. Monrad, "Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis," *Primary Care - Clinics in Office Practice*, vol. 45, no. 2. W.B. Saunders, pp. 237–255, Jun. 01, 2018. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.010.
- [3] J. J. Sacks, Y. Luo, and C. G. Helmick, "Prevalence of specific types of arthritis and other rheumatic conditions in the ambulatory health care system in the United States, 2001–2005," *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 62, no. 4, pp. 460–464, 2010.
- [4] O. Sangha, "Epidemiology of rheumatic diseases," *Rheumatology*, vol. 39, no. suppl\_2, pp. 3–12, 2000.
- [5] E. Myasoedova, C. S. Crowson, H. M. Kremers, T. M. Therneau, and S. E. Gabriel, "Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007," *Arthritis Rheum*, vol. 62, no. 6, pp. 1576–1582, 2010.
- [6] E. Brzustewicz et al., "Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment," *Central European Journal of Immunology*, vol. 42, no. 3, pp. 259–268, 2017.
- [7] D. Aletaha and J. S. Smolen, "Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review," *JAMA*, vol. 320, no. 13, pp. 1360–1372, 2018.
- [8] K. D. Deane and V. M. Holers, "The natural history of rheumatoid arthritis," *Clin Ther*, vol. 41, no. 7, pp. 1256–1269, 2019.
- [9] M. Rydholm, I. Wikström, S. Hagel, L. T. H. Jacobsson, and C. Turesson, "The relation between upper extremity joint involvement and grip force in early rheumatoid arthritis: a retrospective study," *Rheumatol Int*, vol. 39, no. 12, pp. 2031–2041, 2019.
- [10] N. Graudal, B. S. Kaas-Hansen, L. Guski, T. Hubeck-Graudal, N. J. Welton, and G. Jürgens, "Different Original and Biosimilar TNF Inhibitors Similarly Reduce Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis—A Network Meta-Analysis of 36 Randomized Controlled Trials," *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 18, p. 4350, 2019.
- [11] A. M. Bujor, S. Janjua, M. P. LaValley, J. Duran, J. Braun, and D. T. Felson, "Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis," *PLoS One*, vol. 14, no. 9, p. e0221823, 2019.
- [12] T. Bielefeld and D. A. Neumann, "The unstable metacarpophalangeal joint in rheumatoid arthritis: anatomy, pathomechanics, and physical rehabilitation considerations," *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, vol. 35, no. 8, pp. 502–520, 2005.
- [13] WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium., "The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium : report of a WHO scientific group." World Health Organization, Geneva, 2003. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42721>
- [14] E. Minichiello, L. Semerano, and M. C. Boissier, "Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXIe siècle," *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 84, no. 4. Elsevier Masson SAS, pp. 303–310, Sep. 01, 2017. doi: 10.1016/j.monrhu.2017.07.002.



- [15] M. Cross et al., "The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study," *Ann Rheum Dis*, vol. 73, no. 7, pp. 1316–1322, 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204627.
- [16] F. Guillemain et al., "Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 64, no. 10, pp. 1427–1430, Oct. 2005. doi: 10.1136/ard.2004.029199.
- [17] I. Rudan et al., "Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis," *J Glob Health*, vol. 5, no. 1, 2015, doi: 10.7189/jogh.05.010409.
- [18] T. W. J. Huizinga et al., "Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA–DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins," *Arthritis Rheum*, vol. 52, no. 11, pp. 3433–3438, 2005.
- [19] A. H. M. van der Helm-van Mil, K. N. Verpoort, F. C. Breedveld, T. W. J. Huizinga, R. E. M. Toes, and R. R. P. de Vries, "The HLA–DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti–cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 54, no. 4, pp. 1117–1121, 2006.
- [20] A. H. M. van der Helm-van Mil, T. W. J. Huizinga, R. R. P. de Vries, and R. E. M. Toes, "Emerging patterns of risk factor make-up enable subclassification of rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 56, no. 6, pp. 1728–1735, 2007.
- [21] E. A. Stahl et al., "Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci," *Nat Genet*, vol. 42, no. 6, pp. 508–514, 2010.
- [22] K. Ohmura et al., "Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis," *Rheumatology*, vol. 49, no. 12, pp. 2298–2304, 2010.
- [23] M. M. J. Nielen et al., "Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 50, no. 2, pp. 380–386, 2004.
- [24] S. Rantapää-Dahlqvist et al., "Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 48, no. 10, pp. 2741–2749, 2003.
- [25] H. W. van Steenbergen, L. Mangnus, M. Reijniere, T. W. J. Huizinga, and A. H. M. van der Helm-van, "Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 75, no. 10, pp. 1824–1830, 2016.
- [26] R. M. ten Brinck et al., "The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia," *Rheumatology*, vol. 56, no. 12, pp. 2145–2153, 2017.
- [27] A. Willemze, L. A. Trouw, R. E. M. Toes, and T. W. J. Huizinga, "The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 8, no. 3, pp. 144–152, 2012.
- [28] A. H. Hensvold et al., "Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins," *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no. 2, pp. 375–380, 2015.
- [29] C. Terao et al., "Effects of smoking and shared epitope on the production of anti–citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population," *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 66, no. 12, pp. 1818–1827, 2014.
- [30] D. M. Gerlag et al., "Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study," *Ann Rheum Dis*, vol. 78, no. 2, pp. 179–185, 2019.

- [31] M. Al-Laith et al., “Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (the APIPPRA study): a multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial protocol,” *Trials*, vol. 20, no. 1, pp. 1–15, 2019.
- [32] M. M. J. Nielen et al., “Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors,” *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 50, no. 2, pp. 380–386, 2004.
- [33] M. R. Arbuckle et al., “Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus,” *New England Journal of Medicine*, vol. 349, no. 16, pp. 1526–1533, 2003.
- [34] A. H. Hensvold et al., “Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins,” *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no. 2, pp. 375–380, 2015.
- [35] C. Terao et al., “Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 66, no. 12, pp. 1818–1827, 2014.
- [36] S. Tanner et al., “A prospective study of the development of inflammatory arthritis in the family members of Indigenous North American people with rheumatoid arthritis,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 71, no. 9, pp. 1494–1503, 2019.
- [37] A. van Zanten et al., “Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands,” *Ann Rheum Dis*, vol. 76, no. 7, pp. 1184–1190, 2017.
- [38] D. Alpizar-Rodriguez et al., “The prevalence of anticitrullinated protein antibodies increases with age in healthy individuals at risk for rheumatoid arthritis,” *Clin Rheumatol*, vol. 36, no. 3, pp. 677–682, 2017.
- [39] C. Terao et al., “Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 66, no. 12, pp. 1818–1827, 2014.
- [40] T. J. van Wesemael et al., “Smoking is associated with the concurrent presence of multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis rather than with anti-citrullinated protein antibodies per se: a multicenter cohort study,” *Arthritis Res Ther*, vol. 18, no. 1, pp. 1–10, 2016.
- [41] C. Ospelt et al., “Carbamylation of vimentin is inducible by smoking and represents an independent autoantigen in rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 76, no. 7, pp. 1176–1183, 2017.
- [42] D. Alpizar-Rodriguez et al., “The prevalence of anticitrullinated protein antibodies increases with age in healthy individuals at risk for rheumatoid arthritis,” *Clin Rheumatol*, vol. 36, no. 3, pp. 677–682, 2017.
- [43] R. M. ten Brinck et al., “The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia,” *Rheumatology*, vol. 56, no. 12, pp. 2145–2153, 2017.
- [44] H. W. van Steenbergen et al., “EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 76, no. 3, pp. 491–496, 2017.
- [45] C. Terao et al., “Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 66, no. 12, pp. 1818–1827, 2014.
- [46] A. van Zanten et al., “Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands,” *Ann Rheum Dis*, vol. 76, no. 7, pp. 1184–1190, 2017.

- [47] S. Tanner et al., “A prospective study of the development of inflammatory arthritis in the family members of Indigenous North American people with rheumatoid arthritis,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 71, no. 9, pp. 1494–1503, 2019.
- [48] S. Tanner et al., “A prospective study of the development of inflammatory arthritis in the family members of Indigenous North American people with rheumatoid arthritis,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 71, no. 9, pp. 1494–1503, 2019.
- [49] A. H. Hensvold et al., “Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins,” *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no. 2, pp. 375–380, 2015.
- [50] C. Terao et al., “Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 66, no. 12, pp. 1818–1827, 2014.
- [51] A. Muto et al., “The transcriptional programme of antibody class switching involves the repressor *Bach2*,” *Nature*, vol. 429, no. 6991, pp. 566–571, 2004.
- [52] H. U. Scherer, T. W. J. Huizinga, G. Krönke, G. Schett, and R. E. M. Toes, “The B cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis,” *Nat Rev Rheumatol*, vol. 14, no. 3, pp. 157–169, 2018.
- [53] J. Sokolove et al., “Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis,” *PLoS One*, vol. 7, no. 5, p. e35296, 2012.
- [54] D. van der Woude et al., “Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no. 8, pp. 1554–1561, 2010.
- [55] A. Ioan-Facsinay et al., “Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease,” *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 58, no. 10, pp. 3000–3008, 2008.
- [56] K. N. Verpoort et al., “Isotype distribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis reflects an ongoing immune response,” *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 54, no. 12, pp. 3799–3808, 2006.
- [57] Y. Rombouts et al., “Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no. 1, pp. 234–241, 2015.
- [58] T. Kissel et al., “On the presence of HLA-SE alleles and ACPA-IgG variable domain glycosylation in the phase preceding the development of rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 78, no. 12, pp. 1616–1620, 2019.
- [59] L. Hafkenschied et al., “N-linked glycans in the variable domain of IgG anti-citrullinated protein antibodies predict the development of rheumatoid arthritis,” *Arthritis & rheumatology*, vol. 71, no. 10, pp. 1626–1633, 2019.
- [60] R. Pfeifle et al., “Regulation of autoantibody activity by the IL-23–TH17 axis determines the onset of autoimmune disease,” *Nat Immunol*, vol. 18, no. 1, pp. 104–113, 2017.
- [61] J. M. Hayes et al., “Glycosylation and Fc receptors,” *Fc receptors*, pp. 165–199, 2014.
- [62] T. S. Raju, “Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs,” *Curr Opin Immunol*, vol. 20, no. 4, pp. 471–478, 2008.

- [63] Y. Rombouts et al., “Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 75, no. 3, pp. 578–585, 2016.
- [64] L. Hafkenscheid et al., “Structural analysis of variable domain glycosylation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis reveals the presence of highly sialylated glycans,” *Molecular & cellular proteomics*, vol. 16, no. 2, pp. 278–287, 2017.
- [65] F. S. van de Bovenkamp, L. Hafkenscheid, T. Rispen, and Y. Rombouts, “The emerging importance of IgG Fab glycosylation in immunity,” *The Journal of Immunology*, vol. 196, no. 4, pp. 1435–1441, 2016.
- [66] R. D. Vergroesen et al., “B-cell receptor sequencing of anti-citrullinated protein antibody (ACPA) IgG-expressing B cells indicates a selective advantage for the introduction of N-glycosylation sites during somatic hypermutation,” *Ann Rheum Dis*, vol. 77, no. 6, pp. 956–958, 2018.
- [67] R. D. Vergroesen et al., “N-glycosylation site analysis of citrullinated antigen-specific B-cell receptors indicates alternative selection pathways during autoreactive B-cell development,” *Front Immunol*, vol. 10, p. 2092, 2019.
- [68] Y. Gavel and G. von Heijne, “Sequence differences between glycosylated and non-glycosylated Asn-X-Thr/Ser acceptor sites: implications for protein engineering,” *Protein Engineering, Design and Selection*, vol. 3, no. 5, pp. 433–442, 1990.
- [69] F. S. van de Bovenkamp et al., “Adaptive antibody diversification through N-linked glycosylation of the immunoglobulin variable region,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, no. 8, pp. 1901–1906, 2018.
- [70] R. D. Vergroesen et al., “B-cell receptor sequencing of anti-citrullinated protein antibody (ACPA) IgG-expressing B cells indicates a selective advantage for the introduction of N-glycosylation sites during somatic hypermutation,” *Ann Rheum Dis*, vol. 77, no. 6, pp. 956–958, 2018.
- [71] T. Kissel et al., “On the presence of HLA-SE alleles and ACPA-IgG variable domain glycosylation in the phase preceding the development of rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 78, no. 12, pp. 1616–1620, 2019.
- [72] L. Hafkenscheid et al., “N-linked glycans in the variable domain of IgG anti-citrullinated protein antibodies predict the development of rheumatoid arthritis,” *Arthritis & rheumatology*, vol. 71, no. 10, pp. 1626–1633, 2019.
- [73] L. Hafkenscheid et al., “N-linked glycans in the variable domain of IgG anti-citrullinated protein antibodies predict the development of rheumatoid arthritis,” *Arthritis & rheumatology*, vol. 71, no. 10, pp. 1626–1633, 2019.
- [74] T. Kissel et al., “On the presence of HLA-SE alleles and ACPA-IgG variable domain glycosylation in the phase preceding the development of rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 78, no. 12, pp. 1616–1620, 2019.
- [75] D. M. Gerlag et al., “Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study,” *Ann Rheum Dis*, vol. 78, no. 2, pp. 179–185, 2019.
- [76] P. P. Tak et al., “Dominant B cell receptor clones in peripheral blood predict onset of arthritis in individuals at risk for rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, vol. 76, no. 11, pp. 1924–1930, 2017.
- [77] J. Voswinkel, K. Weisgerber, M. Pfreundschuh, and A. Gause, “The B lymphocyte in rheumatoid arthritis: recirculation of B lymphocytes between different joints and blood,” *Autoimmunity*, vol. 31, no. 1, pp. 25–34, 1999.

- [78] P. F. Kerkman et al., "Synovial fluid mononuclear cells provide an environment for long-term survival of antibody-secreting cells and promote the spontaneous production of anti-citrullinated protein antibodies," *Ann Rheum Dis*, vol. 75, no. 12, pp. 2201–2207, Dec. 2016, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208554.
- [79] M. J. H. de Hair et al., "Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis," *Arthritis & rheumatology*, vol. 66, no. 3, pp. 513–522, 2014.
- [80] R. Holmdahl, "Studies of preclinical rheumatoid arthritis synovial histology—a comparison of animal models: comment on the article by de Hair et al," *Arthritis & Rheumatology*, vol. 66, no. 6, pp. 1682–1683, 2014.
- [81] R. Holmdahl, R. Jonsson, P. Larsson, and L. Klareskog, "Early appearance of activated CD4+ T lymphocytes and class II antigen-expressing cells in joints of DBA/1 mice immunized with type II collagen.," *Lab Invest*, vol. 58, no. 1, pp. 53–60, 1988.
- [82] S. Hayer, K. Redlich, A. Korb, S. Hermann, J. Smolen, and G. Schett, "Tenosynovitis and osteoclast formation as the initial preclinical changes in a murine model of inflammatory arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 56, no. 1, pp. 79–88, 2007.
- [83] A. Krabben et al., "MRI of hand and foot joints of patients with anticitrullinated peptide antibody positive arthralgia without clinical arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 72, no. 9, pp. 1540–1544, 2013.
- [84] H. W. van Steenbergen, J. A. B. van Nies, T. W. J. Huizinga, J. L. Bloem, M. Reijnerse, and A. H. M. van der Helm-van, "Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI," *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no. 6, pp. 1225–1232, 2015.
- [85] H. W. van Steenbergen, J. A. B. van Nies, T. W. J. Huizinga, M. Reijnerse, and A. van der Helm-van Mil, "Subclinical inflammation on MRI of hand and foot of anticitrullinated peptide antibody–negative arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 16, no. 2, pp. 1–7, 2014.
- [86] A. Krabben et al., "MRI-detected subclinical joint inflammation is associated with radiographic progression," *Ann Rheum Dis*, vol. 73, no. 11, pp. 2034–2037, 2014.
- [87] A. Kleyer et al., "Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies," *Ann Rheum Dis*, vol. 73, no. 5, pp. 854–860, 2014.
- [88] U. Steffen, G. Schett, and A. Bozec, "How autoantibodies regulate osteoclast induced bone loss in rheumatoid arthritis," *Front Immunol*, vol. 10, p. 1483, 2019.
- [89] S. Bugatti, L. Bogliolo, B. Vitolo, A. Manzo, C. Montecucco, and R. Caporali, "Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 18, no. 1, pp. 1–8, 2016.
- [90] N. Meednu et al., "Production of RANKL by memory B cells: a link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis," *Arthritis & rheumatology*, vol. 68, no. 4, pp. 805–816, 2016.
- [91] G. Schett and G. S. Firestein, "Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no. 5, pp. 787–789, 2010.
- [92] A. Kleyer et al., "High prevalence of tenosynovial inflammation before onset of rheumatoid arthritis and its link to progression to RA—A combined MRI/CT study," in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2016, vol. 46, no. 2, pp. 143–150.
- [93] A. Kleyer et al., "High prevalence of tenosynovial inflammation before onset of rheumatoid arthritis and its link to progression to RA—A combined MRI/CT study," in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2016, vol. 46, no. 2, pp. 143–150.

- [94] W. P. Nieuwenhuis et al., "The course of bone marrow edema in early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis: a longitudinal magnetic resonance imaging study at bone level," *Arthritis & rheumatology*, vol. 68, no. 5, pp. 1080–1088, 2016.
- [95] F. M. McQueen et al., "Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 48, no. 7, pp. 1814–1827, 2003.
- [96] E. A. Haavardsholm, P. Boyesen, M. Østergaard, A. Schildvold, and T. K. Kvien, "Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression," *Ann Rheum Dis*, vol. 67, no. 6, pp. 794–800, 2008.
- [97] M. L. Hetland et al., "MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA)," *Ann Rheum Dis*, vol. 68, no. 3, pp. 384–390, 2009.
- [98] M. Al-Laith et al., "Arthritis prevention in the pre-clinical phase of RA with abatacept (the APIPPRA study): a multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial protocol," *Trials*, vol. 20, no. 1, pp. 1–15, 2019.
- [99] H. W. van Steenberghe, J. A. P. da Silva, T. W. J. Huizinga, and A. van der Helm-van Mil, "Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 14, no. 1, pp. 32–41, 2018.
- [100] A. J. MacGregor et al., "Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 43, no. 1, pp. 30–37, 2000.
- [101] I. Ghozlani, L. Achemlal, A. Rezqi, A. Mounach, A. Bezza, and A. el Maghraoui, "Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde," *Revue Marocaine de Rhumatol*, vol. 19, pp. 6–9, 2012.
- [102] M. Bax, J. van Heemst, T. W. J. Huizinga, and R. E. M. Toes, "Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned?," *Immunogenetics*, vol. 63, no. 8, pp. 459–466, 2011.
- [103] A. I. Catrina, V. Joshua, L. Klareskog, and V. Malmström, "Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis," *Immunol Rev*, vol. 269, no. 1, pp. 162–174, 2016.
- [104] C. M. Weyand, T. G. McCarthy, and J. J. Goronzy, "Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis.," *J Clin Invest*, vol. 95, no. 5, pp. 2120–2126, 1995.
- [105] A. H. M. van der Helm, J. Z. Wesoly, and T. W. J. Huizinga, "Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis," *Curr Opin Rheumatol*, vol. 17, no. 3, pp. 299–304, 2005.
- [106] Vitor Hugo Teixeira, "PHD thesis," 2009.
- [107] C. M. Weyand, T. G. McCarthy, and J. J. Goronzy, "Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis.," *J Clin Invest*, vol. 95, no. 5, pp. 2120–2126, 1995.
- [108] M. L. Burr et al., "PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population," *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no. 4, pp. 666–670, 2010.
- [109] L. Caponi et al., "A family based study shows no association between rheumatoid arthritis and the PADI4 gene in a white French population," *Ann Rheum Dis*, vol. 64, no. 4, pp. 587–593, 2005.
- [110] C. P. Kang, H. Lee, H. Ju, H. Cho, C. Kang, and S. Bae, "A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 54, no. 1, pp. 90–96, 2006.

- [111] R. M. Plenge et al., “Replication of Putative Candidate-Gene Associations with Rheumatoid Arthritis in 14,000 Samples from North America and Sweden: Association of Susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4,” 2005.
- [112] É. Minichiello, L. Semerano, and M.-C. Boissier, “Évolution dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde: incidence, prévalence, gravité. Revue systématique de la littérature,” *Rev Rhum*, vol. 84, no. 1, pp. 9–16, 2017.
- [113] Y. H. Lee, S.-C. Bae, S. J. Choi, J. D. Ji, and G. G. Song, “The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update,” *Mol Biol Rep*, vol. 39, no. 4, pp. 3453–3460, 2012.
- [114] O. Snir et al., “Non-HLA genes PTPN22, CDK6 and PADI4 are associated with specific autoantibodies in HLA-defined subgroups of rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res Ther*, vol. 16, no. 4, pp. 1–12, 2014.
- [115] C. P. Kang, H. Lee, H. Ju, H. Cho, C. Kang, and S. Bae, “A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans,” *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 54, no. 1, pp. 90–96, 2006.
- [116] D. van der Woude et al., “Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis,” *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 60, no. 4, pp. 916–923, 2009.
- [117] T. C. Messemaker, T. W. Huizinga, and F. Kurreeman, “Immunogenetics of rheumatoid arthritis: understanding functional implications,” *J Autoimmun*, vol. 64, pp. 74–81, 2015.
- [118] J. Hammer et al., “Peptide binding specificity of HLA-DR4 molecules: correlation with rheumatoid arthritis association,” *J Exp Med*, vol. 181, no. 5, pp. 1847–1855, 1995.
- [119] P. K. Gregersen, J. Silver, and R. J. Winchester, “The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis,” *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 30, no. 11, pp. 1205–1213, 1987.
- [120] T. W. J. Huizinga et al., “Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins,” *Arthritis Rheum*, vol. 52, no. 11, pp. 3433–3438, 2005.
- [121] K. N. Verpoort et al., “Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis,” *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 52, no. 10, pp. 3058–3062, 2005.
- [122] J. A. Hill, S. Southwood, A. Sette, A. M. Jevnikar, D. A. Bell, and E. Cairns, “Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\* 0401 MHC class II molecule,” *The Journal of Immunology*, vol. 171, no. 2, pp. 538–541, 2003.
- [123] S. W. Scally et al., “A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis,” *Journal of Experimental Medicine*, vol. 210, no. 12, pp. 2569–2582, Nov. 2013, doi: 10.1084/jem.20131241.
- [124] E. A. James et al., “Citrulline-specific Th1 cells are increased in rheumatoid arthritis and their frequency is influenced by disease duration and therapy,” *Arthritis & rheumatology*, vol. 66, no. 7, pp. 1712–1722, 2014.
- [125] S. Raychaudhuri et al., “Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis,” *Nat Genet*, vol. 44, no. 3, pp. 291–296, 2012.
- [126] A. S. B. Kampstra, J. van Heemst, A. K. Moustakas, G. K. Papadopoulos, T. W. J. Huizinga, and R. E. M. Toes, “The increased ability to present citrullinated peptides is not unique to HLA-SE molecules: arginine-to-

- citrulline conversion also enhances peptide affinity for HLA-DQ molecules,*” *Arthritis Res Ther*, vol. 18, no. 1, pp. 1–8, 2016.
- [127] E. Tarcsa, L. N. Marekov, G. Mei, G. Melino, S.-C. Lee, and P. M. Steinert, “Protein unfolding by peptidylarginine deiminase: substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, no. 48, pp. 30709–30716, 1996.
- [128] M. Østensen and P. M. Villiger, “Immunology of pregnancy—pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis,” *Transpl Immunol*, vol. 9, no. 2–4, pp. 155–160, 2002.
- [129] M. Talsania and R. H. Scofield, “Menopause and rheumatic disease,” *Rheumatic Disease Clinics*, vol. 43, no. 2, pp. 287–302, 2017.
- [130] E. Berglin, H. Kokkonen, E. Einarsdottir, Å. Ågren, and S. Rantapää Dahlqvist, “Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case–control study,” *Scand J Rheumatol*, vol. 39, no. 6, pp. 454–460, 2010.
- [131] H. Källberg et al., “Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke,” *Ann Rheum Dis*, vol. 70, no. 3, pp. 508–511, 2011.
- [132] L. Klareskog, V. Malmström, K. Lundberg, L. Padyukov, and L. Alfredsson, “Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis,” in *Seminars in immunology*, 2011, vol. 23, no. 2, pp. 92–98.
- [133] R. Seror, G. Gusto, X. Mariette, and M. C. Boutron-Ruault, “Le tabagisme passif dans l’enfance augmente le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde (PR) à l’âge adulte,” *Rev Rhum*, vol. 1, no. 83, pp. A40–A41, 2016.
- [134] E. Toussirot and J. Roudier, “Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein–Barr virus: an update,” *Joint Bone Spine*, vol. 74, no. 5, pp. 418–426, 2007.
- [135] P. Marteau and J. Doré, “Le microbiote intestinal,” *EMC-Gastro-entérologie*, vol. 12, pp. 1–8, 2017.
- [136] I. Smolik, D. Robinson, and H. S. El-Gabalawy, “Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations,” *Compend Contin Educ Dent*, vol. 30, no. 4, pp. 188–190, 2009.
- [137] A. Jamnitski et al., “The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept,” *Ann Rheum Dis*, vol. 70, no. 2, pp. 284–288, Feb. 2011, doi: 10.1136/ard.2010.135111.
- [138] J.-M. Berthelot and B. le Goff, “Polyarthrites rhumatoïdes et parodontites,” *Rev Rhum*, vol. 77, no. 6, pp. 550–555, 2010.
- [139] G. Hajishengallis, “Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation,” *Nat Rev Immunol*, vol. 15, no. 1, pp. 30–44, 2015.
- [140] X. Zhang et al., “The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment,” *Nat Med*, vol. 21, no. 8, pp. 895–905, 2015.
- [141] M. Breban, “Gut microbiota and inflammatory joint diseases,” *Joint Bone Spine*, vol. 83, no. 6, pp. 645–649, 2016.
- [142] J.-M. Berthelot and B. le Goff, “Rheumatoid arthritis and periodontal disease,” *Joint Bone Spine*, vol. 77, no. 6, pp. 537–541, 2010.
- [143] S. Shivaji, “We are not alone: a case for the human microbiome in extra intestinal diseases,” *Gut Pathog*, vol. 9, no. 1, pp. 1–4, 2017.



- [144] L. Klareskog et al., "A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 54, no. 1, pp. 38–46, 2006.
- [145] L. Yang, L. Wang, X. Wang, C. J. Xian, and H. Lu, "A possible role of intestinal microbiota in the pathogenesis of ankylosing spondylitis," *Int J Mol Sci*, vol. 17, no. 12, p. 2126, 2016.
- [146] Y. Maeda, A. Kumanogoh, and K. Takeda, "Altered composition of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients.," *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, vol. 39, no. 1, pp. 59–63, 2016.
- [147] X. Wu et al., "Molecular insight into gut microbiota and rheumatoid arthritis," *Int J Mol Sci*, vol. 17, no. 3, p. 431, 2016.
- [148] T. W. J. Huizinga et al., "Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA–DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins," *Arthritis Rheum*, vol. 52, no. 11, pp. 3433–3438, 2005.
- [149] A. P. Diamanti, M. Manuela Rosado, B. Laganà, and R. D'Amelio, "Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link," *J Transl Med*, vol. 14, no. 1, pp. 1–12, 2016.
- [150] F. Coutant and P. Miossec, "Altered dendritic cell functions in autoimmune diseases: distinct and overlapping profiles," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 12, no. 12, pp. 703–715, 2016.
- [151] S. L. Jongbloed et al., "Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 8, no. 1, pp. 1–13, 2005.
- [152] G. Page and P. Miossec, "Paired synovium and lymph nodes from rheumatoid arthritis patients differ in dendritic cell and chemokine expression," *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, vol. 204, no. 1, pp. 28–38, 2004.
- [153] E. Segura et al., "Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation," *Immunity*, vol. 38, no. 2, pp. 336–348, 2013.
- [154] M. C. Lebre, S. L. Jongbloed, S. W. Tas, T. J. M. Smeets, I. B. McInnes, and P. P. Tak, "Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83– DC-LAMP– dendritic cells with distinct cytokine profiles," *Am J Pathol*, vol. 172, no. 4, pp. 940–950, 2008.
- [155] A. Tournadre, V. Lenief, A. Eljaafari, and P. Miossec, "Immature muscle precursors are a source of interferon- $\beta$  in myositis: role of Toll-like receptor 3 activation and contribution to HLA class I up-regulation," *Arthritis Rheum*, vol. 64, no. 2, pp. 533–541, 2012.
- [156] J. E. Castañeda-Delgado et al., "Type I interferon gene response is increased in early and established rheumatoid arthritis and correlates with autoantibody production," *Front Immunol*, vol. 8, p. 285, 2017.
- [157] F. A. H. Cooles et al., "The interferon gene signature is increased in patients with early treatment-naïve rheumatoid arthritis and predicts a poorer response to initial therapy," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 141, no. 1, pp. 445–448, 2018.
- [158] G. Page, S. Lebecque, and P. Miossec, "Anatomic localization of immature and mature dendritic cells in an ectopic lymphoid organ: correlation with selective chemokine expression in rheumatoid synovium," *The Journal of Immunology*, vol. 168, no. 10, pp. 5333–5341, 2002.
- [159] K. Chemin, C. Gerstner, and V. Malmström, "Effector functions of CD4+ T cells at the site of local autoimmune inflammation—lessons from rheumatoid arthritis," *Front Immunol*, vol. 10, p. 353, 2019.
- [160] D. A. Hume, "The many alternative faces of macrophage activation. *Front Immunol*. 2015; 6: 370." *Epub* 2015/08/11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00370> PMID: 26257737, 2015.

- [161] S. Romagnani, "T-cell subsets (Th1 versus Th2)," *Annals of allergy, asthma & immunology*, vol. 85, no. 1, pp. 9–21, 2000.
- [162] D. Schmidt, J. J. Goronzy, and C. M. Weyand, "CD4+ CD7-CD28-T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity.," *J Clin Invest*, vol. 97, no. 9, pp. 2027–2037, 1996.
- [163] A. E. R. Fasth, D. Cao, R. van Vollenhoven, C. Trollmo, and V. Malmström, "CD28nullCD4+ T cells—characterization of an effector memory T-cell population in patients with rheumatoid arthritis," *Scand J Immunol*, vol. 60, no. 1-2, pp. 199–208, 2004.
- [164] T. Namekawa, U. G. Wagner, J. J. Goronzy, and C. M. Weyand, "Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis," *Arthritis Rheum*, vol. 41, no. 12, pp. 2108–2116, 1998.
- [165] G. M. Griffiths, S. Alpert, E. Lambert, J. McGuire, and I. L. Weissman, "Perforin and granzyme A expression identifying cytolytic lymphocytes in rheumatoid arthritis.," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 89, no. 2, pp. 549–553, 1992.
- [166] K. Chemin et al., "EOMES-positive CD4+ T cells are increased in PTPN22 (1858T) risk allele carriers," *Eur J Immunol*, vol. 48, no. 4, pp. 655–669, 2018.
- [167] J. Wang et al., "High frequencies of activated B cells and T follicular helper cells are correlated with disease activity in patients with new-onset rheumatoid arthritis," *Clin Exp Immunol*, vol. 174, no. 2, pp. 212–220, 2013.
- [168] J. Ma et al., "Increased frequency of circulating follicular helper T cells in patients with rheumatoid arthritis," *Clin Dev Immunol*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/827480.
- [169] Y. Zhang, Y. Li, T. Lv, Z. Yin, and X. Wang, "Elevated circulating Th17 and follicular helper CD4+ T cells in patients with rheumatoid arthritis," *Apmis*, vol. 123, no. 8, pp. 659–666, 2015.
- [170] S. L. Gaffen, R. Jain, A. v Garg, and D. J. Cua, "The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing," *Nat Rev Immunol*, vol. 14, no. 9, pp. 585–600, 2014.
- [171] R. Cascão et al., "Identification of a cytokine network sustaining neutrophil and Th17 activation in untreated early rheumatoid arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 12, no. 5, pp. 1–8, 2010.
- [172] G. Azizi, F. Jadidi-Niaragh, and A. Mirshafiey, "Th17 Cells in Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis," *Int J Rheum Dis*, vol. 16, no. 3, pp. 243–253, 2013.
- [173] M. J. Kaplan, "Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases," *Arthritis Res Ther*, vol. 15, no. 5, pp. 1–9, 2013.
- [174] M. I. Koenders and W. B. van den Berg, "Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy," *Drug Des Devel Ther*, vol. 10, p. 2069, 2016.
- [175] K. F. Baker and J. D. Isaacs, "Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?," *Ann Rheum Dis*, vol. 77, no. 2, pp. 175–187, 2018.
- [176] H. G. Evans et al., "TNF- $\alpha$  blockade induces IL-10 expression in human CD4+ T cells," *Nat Commun*, vol. 5, no. 1, pp. 1–12, 2014.
- [177] M. Möttönen, J. Heikkinen, L. Mustonen, P. Isomäki, R. Luukkainen, and O. Lassila, "CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis," *Clin Exp Immunol*, vol. 140, no. 2, pp. 360–367, 2005.
- [178] N. Komatsu et al., "Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis," *Nat Med*, vol. 20, no. 1, pp. 62–68, 2014.

- [179] T. Wang et al., "Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood," *Ann Rheum Dis*, vol. 74, no. 6, pp. 1293–1301, 2015.
- [180] H. Nie et al., "Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF- $\alpha$  in rheumatoid arthritis," *Nat Med*, vol. 19, no. 3, pp. 322–328, 2013.
- [181] S. Nadkarni, C. Mauri, and M. R. Ehrenstein, "Anti-TNF- $\alpha$  therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF- $\beta$ ," *J Exp Med*, vol. 204, no. 1, pp. 33–39, 2007.
- [182] F. M. Brennan and I. B. McInnes, "Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis," *J Clin Invest*, vol. 118, no. 11, pp. 3537–3545, 2008.
- [183] H. Ma, M. Xu, Y. Song, T. Zhang, H. Yin, and S. Yin, "Interferon- $\gamma$  facilitated adjuvant-induced arthritis at early stage," *Scand J Immunol*, vol. 89, no. 5, p. e12757, 2019.
- [184] J. M. Dayer, B. Beutler, and A. C. Cerami, "Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts.," *J Exp Med*, vol. 162, no. 6, pp. 2163–2168, 1985.
- [185] D. R. Bertolini, G. E. Nedwin, T. S. Bringman, D. D. Smith, and G. R. Mundy, "Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors," *Nature*, vol. 319, no. 6053, pp. 516–518, 1986.
- [186] A. Marahleh et al., "TNF- $\alpha$  directly enhances osteocyte RANKL expression and promotes osteoclast formation," *Front Immunol*, vol. 10, p. 2925, 2019.
- [187] J. Lam, S. Takeshita, J. E. Barker, O. Kanagawa, F. P. Ross, and S. L. Teitelbaum, "TNF- $\alpha$  induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand," *J Clin Invest*, vol. 106, no. 12, pp. 1481–1488, 2000.
- [188] K. Kobayashi et al., "Tumor necrosis factor  $\alpha$  stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL–RANK interaction," *J Exp Med*, vol. 191, no. 2, pp. 275–286, 2000.
- [189] Y. Azuma, K. Kaji, R. Katogi, S. Takeshita, and A. Kudo, "Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, no. 7, pp. 4858–4864, 2000.
- [190] F. M. Brennan and I. B. McInnes, "Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis," *J Clin Invest*, vol. 118, no. 11, pp. 3537–3545, 2008.
- [191] F. Fossiez et al., "T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines.," *J Exp Med*, vol. 183, no. 6, pp. 2593–2603, 1996.
- [192] N. Borregaard, "Neutrophils, from marrow to microbes," *Immunity*, vol. 33, no. 5, pp. 657–670, 2010.
- [193] M. Robert and P. Miossec, "IL-17 in rheumatoid arthritis and precision medicine: from synovitis expression to circulating bioactive levels," *Front Med (Lausanne)*, vol. 5, p. 364, 2019.
- [194] S. Kotake et al., "IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis," *J Clin Invest*, vol. 103, no. 9, pp. 1345–1352, 1999.
- [195] M. Chabaud, E. Lubberts, L. Joosten, W. van den Berg, and P. Miossec, "IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 3, no. 3, pp. 1–10, 2001.
- [196] R. L. van Bezooijen, S. E. Papapoulos, and C. Löwik, "Effect of interleukin-17 on nitric oxide production and osteoclastic bone resorption: is there dependency on nuclear factor- $\kappa$ B and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B (RANK)/RANK ligand signaling?," *Bone*, vol. 28, no. 4, pp. 378–386, 2001.

- [197] M. Chabaud, P. Garnero, J.-M. Dayer, P.-A. Guerne, F. Fossiez, and P. Miossec, "Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis," *Cytokine*, vol. 12, no. 7, pp. 1092–1099, 2000.
- [198] S. R. Pickens, M. v Volin, A. M. Mandelin, J. K. Kolls, R. M. Pope, and S. Shahrara, "IL-17 contributes to angiogenesis in rheumatoid arthritis," *The Journal of Immunology*, vol. 184, no. 6, pp. 3233–3241, 2010.
- [199] S. Ryu, J. H. Lee, and S. I. Kim, "IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synoviocytes," *Clin Rheumatol*, vol. 25, no. 1, pp. 16–20, 2006.
- [200] Y. D. Xie, L. Jin, and Q. W. Yu, "The role of IFN-gamma, IL-10, IL-12 and TRAIL in sera and synovium fluids from patients with rheumatoid arthritis," *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, vol. 23, no. 6, pp. 536–537, 2007.
- [201] H. Kokkonen, I. Söderström, J. Rocklöv, G. Hallmans, K. Lejon, and S. Rantapää Dahlqvist, "Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 62, no. 2, pp. 383–391, 2010.
- [202] G. Steiner et al., "Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 38, no. 3, pp. 202–213, 1999.
- [203] Y. Morita et al., "Flow cytometric single-cell analysis of cytokine production by CD4+ T cells in synovial tissue and peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 41, no. 9, pp. 1669–1676, 1998.
- [204] S. Thanapati et al., "Impaired NK cell functionality and increased TNF- $\alpha$  production as biomarkers of chronic chikungunya arthritis and rheumatoid arthritis," *Hum Immunol*, vol. 78, no. 4, pp. 370–374, 2017.
- [205] S. A. Olalekan, Y. Cao, K. M. Hamel, and A. Finnegan, "B cells expressing IFN- $\gamma$  suppress Treg-cell differentiation and promote autoimmune experimental arthritis," *Eur J Immunol*, vol. 45, no. 4, pp. 988–998, 2015.
- [206] T. Karonitsch et al., "Interferon signals and monocytic sensitization of the interferon- $\gamma$  signaling pathway in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 64, no. 2, pp. 400–408, 2012.
- [207] E. A. Bach, M. Aguet, and R. D. Schreiber, "The IFN $\gamma$  receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling," *Annu Rev Immunol*, vol. 15, no. 1, pp. 563–591, 1997.
- [208] R. D. Schreiber, M. A. Farrar, G. Khurana Hershey, and J. Fernandez-luna, "THE STRUCTURE AND FUNCTION OF INTERFERON- $\gamma$  RECEPTORS," 1992.
- [209] M. Tang, L. Tian, G. Luo, and X. Yu, "Interferon-gamma-mediated osteoimmunology," *Front Immunol*, vol. 9, p. 1508, 2018.
- [210] H. B. Kwak et al., "Reciprocal cross-talk between RANKL and interferon- $\gamma$ -inducible protein 10 is responsible for bone-erosive experimental arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 58, pp. 1332–1342, 2008.
- [211] A. D. Luster and J. v Ravetch, "Biochemical characterization of a gamma interferon-inducible cytokine (IP-10).," *J Exp Med*, vol. 166, no. 4, pp. 1084–1097, 1987.
- [212] S. A. Olalekan, Y. Cao, K. M. Hamel, and A. Finnegan, "B cells expressing IFN- $\gamma$  suppress Treg-cell differentiation and promote autoimmune experimental arthritis," *Eur J Immunol*, vol. 45, no. 4, pp. 988–998, 2015.
- [213] E. Y. Kim and K. D. Moudgil, "Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines," *Cytokine*, vol. 98, pp. 87–96, 2017.

- [214] K. Fuller, B. Wong, S. Fox, Y. Choi, and T. J. Chambers, "TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts," *J Exp Med*, vol. 188, no. 5, pp. 997–1001, 1998.
- [215] Okamoto K and Takayanagi H, "Regulation of bone by the adaptive immune system in arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 13, no. 3, p. 219, 2011.
- [216] L. Yeo et al., "Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 70, no. 11, pp. 2022–2028, 2011.
- [217] S. M. Jung, K. W. Kim, C.-W. Yang, S.-H. Park, and J. H. Ju, "Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis," *J Immunol Res*, vol. 2014, 2014.
- [218] A. R. Pettit et al., "TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis," *Am J Pathol*, vol. 159, no. 5, pp. 1689–1699, 2001.
- [219] F. G. Goh and K. S. Midwood, "Intrinsic danger: Activation of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis," *Rheumatology*, vol. 51, no. 1, pp. 7–23, Jan. 2012. doi: 10.1093/rheumatology/ker257.
- [220] Z. Chen, A. Bozec, A. Ramming, and G. Schett, "Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 15, no. 1, pp. 9–17, 2019.
- [221] P. Reboul, J.-P. Pelletier, G. Tardif, J.-M. Cloutier, and J. Martel-Pelletier, "The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. A role in osteoarthritis.," *J Clin Invest*, vol. 97, no. 9, pp. 2011–2019, 1996.
- [222] P. Borden, D. Solymar, A. Sucharczuk, B. Lindman, P. Cannon, and R. A. Heller, "Cytokine control of interstitial collagenase and collagenase-3 gene expression in human chondrocytes," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 271, no. 38, pp. 23577–23581, 1996.
- [223] J. M. Dayer, B. Beutler, and A. C. Cerami, "Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts.," *J Exp Med*, vol. 162, no. 6, pp. 2163–2168, 1985.
- [224] K. Redlich and J. S. Smolen, "Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 11, no. 3, pp. 234–250, 2012.
- [225] S. Lefèvre et al., "Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints," *Nat Med*, vol. 15, no. 12, pp. 1414–1420, 2009.
- [226] J. S. Smolen, D. Aletaha, M. Koeller, M. H. Weisman, and P. Emery, "New therapies for treatment of rheumatoid arthritis," *The lancet*, vol. 370, no. 9602, pp. 1861–1874, 2007.
- [227] I. B. McInnes and G. Schett, "The pathogenesis of rheumatoid arthritis," *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 23, pp. 2205–2219, 2011.
- [228] V. M. Holers and N. K. Banda, "Complement in the initiation and evolution of rheumatoid arthritis," *Front Immunol*, vol. 9, p. 1057, 2018.
- [229] D. Aletaha et al., "2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative," *Arthritis Rheum*, vol. 62, no. 9, pp. 2569–2581, 2010.
- [230] J. U. Scher, "B-cell therapies for rheumatoid arthritis," *Bull NYU Hosp Jt Dis*, vol. 70, no. 3, p. 200, 2012.
- [231] K. Nishimura et al., "Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis," *Ann Intern Med*, vol. 146, no. 11, pp. 797–808, 2007.

- [232] F. Ingegnoli, R. Castelli, and R. Gualtierotti, "Rheumatoid factors: clinical applications," *Dis Markers*, vol. 35, no. 6, pp. 727–734, 2013.
- [233] G. Steiner, "Auto-antibodies and autoreactive T-cells in rheumatoid arthritis," *Clin Rev Allergy Immunol*, vol. 32, no. 1, pp. 23–35, 2007.
- [234] N. Wegner et al., "Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis," *Immunol Rev*, vol. 233, no. 1, pp. 34–54, 2010.
- [235] D. M. Gerlag et al., "Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study," *Ann Rheum Dis*, vol. 78, no. 2, pp. 179–185, 2019.
- [236] V. M. Holers and N. K. Banda, "Complement in the initiation and evolution of rheumatoid arthritis," *Front Immunol*, vol. 9, p. 1057, 2018.
- [237] K. Forslind, M. Ahlmén, K. Eberhardt, I. Hafström, and B. Svensson, "Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP)," *Ann Rheum Dis*, vol. 63, no. 9, pp. 1090–1095, 2004.
- [238] J. Rönnelid et al., "Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression," *Ann Rheum Dis*, vol. 64, no. 12, pp. 1744–1749, 2005.
- [239] L. de Rycke et al., "Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations," *Ann Rheum Dis*, vol. 63, no. 12, pp. 1587–1593, 2004.
- [240] F. Coutant, "Pathogenic effects of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis—role for glycosylation," *Joint Bone Spine*, vol. 86, no. 5, pp. 562–567, 2019.
- [241] A. Krishnamurthy et al., "Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss," *Ann Rheum Dis*, vol. 75, no. 4, pp. 721–729, 2016.
- [242] H. U. Scherer et al., "Glycan profiling of anti-citrullinated protein antibodies isolated from human serum and synovial fluid," *Arthritis Rheum*, vol. 62, no. 6, pp. 1620–1629, 2010.
- [243] K. S. Nandakumar et al., "Endoglycosidase treatment abrogates IgG arthritogenicity: importance of IgG glycosylation in arthritis," *Eur J Immunol*, vol. 37, no. 10, pp. 2973–2982, 2007.
- [244] A. Ercan et al., "Aberrant IgG galactosylation precedes disease onset, correlates with disease activity, and is prevalent in autoantibodies in rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 62, no. 8, pp. 2239–2248, 2010.
- [245] R. Pfeifle et al., "Regulation of autoantibody activity by the IL-23-T H 17 axis determines the onset of autoimmune disease," *Nat Immunol*, vol. 18, no. 1, pp. 104–113, Jan. 2017, doi: 10.1038/ni.3579.
- [246] H. A. Elshabrawy, Z. Chen, M. v Volin, S. Ravella, S. Virupannavar, and S. Shahrara, "The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis," *Angiogenesis*, vol. 18, no. 4, pp. 433–448, 2015.
- [247] B. Bartok and G. S. Firestein, "Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis," *Immunol Rev*, vol. 233, no. 1, pp. 233–255, 2010.
- [248] H. G. Fassbender and M. Simmling-Annefeld, "The potential aggressiveness of synovial tissue in rheumatoid arthritis," *J Pathol*, vol. 139, no. 3, pp. 399–406, 1983.
- [249] A. Baier, I. Meineckel, S. Gay, and T. Pap, "Apoptosis in rheumatoid arthritis," *Curr Opin Rheumatol*, vol. 15, no. 3, pp. 274–279, 2003.

- [250] Y. Yamanishi et al., "p53 tumor suppressor gene mutations in fibroblast-like synoviocytes from erosion synovium and non-erosion synovium in rheumatoid arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 7, no. 1, pp. 1–7, 2004.
- [251] Y. Yamanishi, D. L. Boyle, S. Rosengren, D. R. Green, N. J. Zvaifler, and G. S. Firestein, "Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, no. 15, pp. 10025–10030, 2002.
- [252] H. Cha, S. Rosengren, D. L. Boyle, and G. S. Firestein, "PUMA regulation and proapoptotic effects in fibroblast-like synoviocytes," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 54, no. 2, pp. 587–592, 2006.
- [253] F. Coutant and P. Miossec, "Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages," *Curr Opin Rheumatol*, vol. 32, no. 1, pp. 57–63, 2020.
- [254] M. Z. Cader, A. Filer, J. Hazlehurst, P. de Pablo, C. D. Buckley, and K. Raza, "Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: Comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort," *Ann Rheum Dis*, vol. 70, no. 6, pp. 949–955, 2011, doi: 10.1136/ard.2010.143560.
- [255] J. Legrand, T. Kirchgesner, T. Sokolova, B. vande Berg, and P. Durez, "Réponse clinique précoce et progression radiographique à long terme dans la polyarthrite rhumatoïde débutante: la rémission clinique à 6 mois reste l'objectif à atteindre," *Rev Rhum*, vol. 86, no. 4, pp. 367–372, 2019.
- [256] S. Faure and B. Bouvard, "La polyarthrite rhumatoïde, une maladie évolutive," *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 50, no. 509, pp. 12–15, 2011.
- [257] F. Pillon and Y. Michiels, "Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde," *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 52, no. 531, pp. 3–5, 2013.
- [258] F. Morin and L. Rouleau, "La polyarthrite rhumatoïde".
- [259] M. Chammas, "Le poignet rhumatoïde," *Chir Main*, vol. 24, no. 6, pp. 275–298, 2005.
- [260] J. Henry, É. Roulot, and C. Gaujoux-Viala, "La main rhumatoïde," *Presse Med*, vol. 42, no. 12, pp. 1607–1615, 2013.
- [261] M. Bouysset, J.-G. Tebib, C. Cyteval, and F. Coury, "Le pied de la polyarthrite rhumatoïde," *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 81, no. 2, pp. 109–114, 2014.
- [262] C. Turesson, W. M. O'Fallon, C. S. Crowson, S. E. Gabriel, and E. L. Matteson, "Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis.," *J Rheumatol*, vol. 29, no. 1, pp. 62–67, 2002.
- [263] G. Zlatanović, D. Veselinović, S. Cekić, M. Živković, J. Đorđević-Jocić, and M. Zlatanović, "Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency," *Bosn J Basic Med Sci*, vol. 10, no. 4, p. 323, 2010.
- [264] C. Shaw, S. Banik, M. N. Islam, M. C. Biswas, G. Biswas, and S. Biswas, "Rheumatoid arthritis and ocular involvement.," *J Indian Med Assoc*, vol. 101, no. 9, pp. 537–538, 2003.
- [265] F. Schneider, J. Gruden, H. D. Tazelaar, and K. O. Leslie, "Pleuropulmonary pathology in patients with rheumatic disease," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 136, no. 10, pp. 1242–1252, 2012.
- [266] N. Rueth, R. Andrade, S. Groth, J. D'Cunha, and M. Maddaus, "Pleuropulmonary complications of rheumatoid arthritis: a thoracic surgeon's challenge," *Ann Thorac Surg*, vol. 88, no. 3, pp. e20–e21, 2009.
- [267] S. E. Gabriel, "Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis," *Am J Med*, vol. 121, no. 10, pp. S9–S14, 2008.

- [268] D. H. Solomon et al., "Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis," *Circulation*, vol. 107, no. 9, pp. 1303–1307, 2003.
- [269] B. Heidari and M. R. H. Roushan, "Rheumatoid arthritis and osteoporosis," *Caspian J Intern Med*, vol. 3, no. 3, p. 445, 2012.
- [270] D. Vosse and K. de Vlam, "Osteoporosis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis," *Clin Exp Rheumatol*, vol. 27, no. 4, p. S62, 2009.
- [271] D. J. Borah and F. Iqbal, "Anemia in recent onset rheumatoid arthritis," *JK Science*, vol. 9, no. 3, pp. 120–122, 2007.
- [272] S. Chatterjee and W. J. Kupsky, "Severe proximal myopathy and mononeuritis multiplex in rheumatoid arthritis: manifestations of rheumatoid vasculitis," *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 11, no. 1, pp. 50–55, 2005.
- [273] G. P. Balint and P. v Balint, "Felty's syndrome," *Best Pract Res Clin Rheumatol*, vol. 18, no. 5, pp. 631–645, 2004.
- [274] A. Clouzeau et al., "Disparition de nodules rhumatoïdes sous-cutanés sous tofacitinib," *Rev Rhum*, vol. 87, no. 6, pp. 483–485, 2020.
- [275] E. A. Littlejohn and S. U. Monrad, "Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis," *Primary Care: Clinics in Office Practice*, vol. 45, no. 2, pp. 237–255, 2018.
- [276] A. Bezza, I. Ghozlani, A. Rezqi, L. Achemlal, A. Mounach, and A. el Maghraoui, "Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde récente".
- [277] M. Østergaard, B. Ejbjerg, and M. Szkudlarek, "Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography," *Best Pract Res Clin Rheumatol*, vol. 19, no. 1, pp. 91–116, 2005.
- [278] A. Guermazi, B. Taouli, J. A. Lynch, and C. G. Peterfy, "Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis," in *Seminars in musculoskeletal radiology*, 2004, vol. 8, no. 04, pp. 269–285.
- [279] M. Magnani, E. Salizzoni, R. Mule, M. Fusconi, R. Meliconi, and S. Galletti, "Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis," *Clin Exp Rheumatol*, vol. 22, no. 6, pp. 743–748, 2004.
- [280] M. Østergaard and B. Ejbjerg, "Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis," in *Seminars in musculoskeletal radiology*, 2004, vol. 8, no. 04, pp. 287–299.
- [281] F. Ingegnoli, R. Castelli, and R. Gualtierotti, "Rheumatoid factors: clinical applications," *Dis Markers*, vol. 35, no. 6, pp. 727–734, 2013.
- [282] R. A. Moura, L. Graca, and J. E. Fonseca, "To B or not to B the conductor of rheumatoid arthritis orchestra," *Clin Rev Allergy Immunol*, vol. 43, no. 3, pp. 281–291, 2012.
- [283] M. K. Verheul, U. Fearon, L. A. Trouw, and D. J. Veale, "Biomarkers for rheumatoid and psoriatic arthritis," *Clinical Immunology*, vol. 161, no. 1, pp. 2–10, 2015.
- [284] K. Nishimura et al., "Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis," *Ann Intern Med*, vol. 146, no. 11, pp. 797–808, 2007.
- [285] T. Jónsson, K. Steinsson, H. Jónsson, A. J. Geirsson, J. Thorsteinsson, and H. Valdimarsson, "Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis," *Rheumatol Int*, vol. 18, no. 3, pp. 119–122, 1998.



- [286] S. F. Nielsen, S. E. Bojesen, P. Schnohr, and B. G. Nordestgaard, "Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study," *Bmj*, vol. 345, 2012.
- [287] J. C. Edwards and G. Cambridge, "Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes in which antibody is also antigen.," *Br J Rheumatol*, vol. 37, no. 2, pp. 126–130, 1998.
- [288] Y. W. Song and E. H. Kang, "Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies," *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 103, no. 3, pp. 139–146, 2010.
- [289] T. Jonsson et al., "Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis," *Scand J Rheumatol*, vol. 24, no. 6, pp. 372–375, 1995.
- [290] J. Sokolove et al., "Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis," *Arthritis & rheumatology*, vol. 66, no. 4, pp. 813–821, 2014.
- [291] M. K. Verheul, U. Fearon, L. A. Trouw, and D. J. Veale, "Biomarkers for rheumatoid and psoriatic arthritis," *Clinical Immunology*, vol. 161, no. 1, pp. 2–10, 2015.
- [292] W. H. Bos et al., "Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis," *J Rheumatol*, vol. 35, no. 10, pp. 1972–1977, 2008.
- [293] F. BOBBIO-PALLAVICINI, R. Caporali, C. Alpini, R. Moratti, and C. Montecucco, "Predictive value of antibodies to citrullinated peptides and rheumatoid factors in anti-TNF- $\alpha$  treated patients," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1109, no. 1, pp. 287–295, 2007.
- [294] R. Klaasen et al., "The value of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies as predictors of response to infliximab in rheumatoid arthritis: an exploratory study," *Rheumatology*, vol. 50, no. 8, pp. 1487–1493, 2011.
- [295] R. J. Maneiro, E. Salgado, L. Carmona, and J. J. Gomez-Reino, "Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis," in *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2013, vol. 43, no. 1, pp. 9–17.
- [296] "Revue Marocaine de Rhumatologie," no. ISSN : 1113-206 X, 2016.
- [297] G. Valesini, M. C. Gerardi, C. Iannuccelli, V. A. Pacucci, M. Pendolino, and Y. Shoenfeld, "Citrullination and autoimmunity," *Autoimmun Rev*, vol. 14, no. 6, pp. 490–497, 2015.
- [298] J. J. B. C. van Beers, C. M. Schwarte, J. Stammen-Vogelzangs, E. Oosterink, B. Božič, and G. J. M. Pruijn, "The rheumatoid arthritis synovial fluid citrullinome reveals novel citrullinated epitopes in apolipoprotein E, myeloid nuclear differentiation antigen, and  $\beta$ -actin," *Arthritis Rheum*, vol. 65, no. 1, pp. 69–80, 2013.
- [299] Y. W. Song and E. H. Kang, "Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies," *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 103, no. 3, pp. 139–146, 2010.
- [300] R. A. Moura, L. Graca, and J. E. Fonseca, "To B or not to B the conductor of rheumatoid arthritis orchestra," *Clin Rev Allergy Immunol*, vol. 43, no. 3, pp. 281–291, 2012.
- [301] M. Bax, T. W. J. Huizinga, and R. E. M. Toes, "The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis," in *Seminars in immunopathology*, 2014, vol. 36, no. 3, pp. 313–325.
- [302] L. Barra, J. Pope, L. Bessette, B. Haraoui, and V. Bykerk, "Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review," *Rheumatology*, vol. 50, no. 2, pp. 311–316, 2011.

- [303] L. A. van de Stadt et al., "The extent of the anti-citrullinated protein antibody repertoire is associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia," *Ann Rheum Dis*, vol. 70, no. 1, pp. 128–133, 2011.
- [304] A. Willemze, L. A. Trouw, R. E. M. Toes, and T. W. J. Huizinga, "The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 8, no. 3, pp. 144–152, 2012.
- [305] K. Nishimura et al., "Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis," *Ann Intern Med*, vol. 146, no. 11, pp. 797–808, 2007.
- [306] T. Jónsson, K. Steinsson, H. Jónsson, A. J. Geirsson, J. Thorsteinsson, and H. Valdimarsson, "Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis," *Rheumatol Int*, vol. 18, no. 3, pp. 119–122, 1998.
- [307] F. Ingegnoli, R. Castelli, and R. Gualtierotti, "Rheumatoid factors: clinical applications," *Dis Markers*, vol. 35, no. 6, pp. 727–734, 2013.
- [308] S. F. Nielsen, S. E. Bojesen, P. Schnohr, and B. G. Nordestgaard, "Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study," *Bmj*, vol. 345, 2012.
- [309] D. van der Woude et al., "The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no. 6, pp. 1110–1116, 2010.
- [310] Z. Szekanecz et al., "Superior performance of the CCP3. 1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population," *Immunol Res*, vol. 56, no. 2, pp. 439–443, 2013.
- [311] E. Bartoloni et al., "Diagnostic value of anti-mutated citrullinated vimentin in comparison to anti-cyclic citrullinated peptide and anti-viral citrullinated peptide 2 antibodies in rheumatoid arthritis: an Italian multicentric study and review of the literature," *Autoimmun Rev*, vol. 11, no. 11, pp. 815–820, 2012.
- [312] C. Iwaszkiewicz, M. Puszczewicz, and G. Białkowska-Puszczewicz, "Diagnostic value of the anti-Sa antibody compared with the anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis," *Int J Rheum Dis*, vol. 18, no. 1, pp. 46–51, 2015.
- [313] Y.-F. Hou, G.-Z. Sun, H.-S. Sun, W.-P. Pan, W.-B. Liu, and C.-Q. Zhang, "Diagnostic value of anti-Sa and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis," *J Rheumatol*, vol. 39, no. 8, pp. 1506–1508, 2012.
- [314] G. J. Challener et al., "Anti-carbamylated protein antibody levels correlate with anti-Sa (citrullinated vimentin) antibody levels in rheumatoid arthritis," *J Rheumatol*, vol. 43, no. 2, pp. 273–281, 2016.
- [315] G. Valesini, M. C. Gerardi, C. Iannuccelli, V. A. Pacucci, M. Pendolino, and Y. Shoenfeld, "Citrullination and autoimmunity," *Autoimmun Rev*, vol. 14, no. 6, pp. 490–497, 2015.
- [316] S. S. Farid, G. Azizi, and A. Mirshaftey, "Anti-citrullinated protein antibodies and their clinical utility in rheumatoid arthritis," *Int J Rheum Dis*, vol. 16, no. 4, pp. 379–386, 2013.
- [317] L. Klareskog, V. Malmström, K. Lundberg, L. Padyukov, and L. Alfredsson, "Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis," in *Seminars in immunology*, 2011, vol. 23, no. 2, pp. 92–98.
- [318] H. Källberg et al., "Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 80, no. 5, pp. 867–875, 2007.
- [319] J. B. Imboden, "The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis," *Annu Rev Pathol*, vol. 4, p. 417, 2009.

- [320] A. Dissick et al., "Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study," *J Periodontol*, vol. 81, no. 2, pp. 223–230, 2010.
- [321] M. Bax, T. W. J. Huizinga, and R. E. M. Toes, "The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis," in *Seminars in immunopathology*, 2014, vol. 36, no. 3, pp. 313–325.
- [322] M. M. J. Nielen et al., "Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 50, no. 2, pp. 380–386, 2004.
- [323] S. Moez, P. John, and A. Bhatti, "Anti-citrullinated protein antibodies: role in pathogenesis of RA and potential as a diagnostic tool," *Rheumatol Int*, vol. 33, no. 7, pp. 1669–1673, 2013.
- [324] L. de Rycke et al., "Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations," *Ann Rheum Dis*, vol. 63, no. 12, pp. 1587–1593, 2004.
- [325] O. Shovman et al., "The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis," *Clin Dev Immunol*, vol. 12, no. 3, pp. 197–202, 2005.
- [326] H. van Dongen et al., "Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial," *Arthritis Rheum*, vol. 56, no. 5, pp. 1424–1432, 2007.
- [327] K. Visser et al., "A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study," *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no. 7, pp. 1333–1337, 2010.
- [328] A. N. Burska et al., "Autoantibodies to posttranslational modifications in rheumatoid arthritis," *Mediators Inflamm*, vol. 2014, 2014.
- [329] C. Potter et al., "Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis," *Ann Rheum Dis*, vol. 68, no. 1, pp. 69–74, 2009.
- [330] K. Kanbe, J. Chiba, and A. Nakamura, "Immunohistological analysis of synovium treated with abatacept in rheumatoid arthritis," *Rheumatol Int*, vol. 33, no. 7, pp. 1883–1887, 2013.
- [331] J. Pieper, J. Herrath, S. Raghavan, K. Muhammad, R. van Vollenhoven, and V. Malmström, "CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients," *BMC Immunol*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, 2013.
- [332] A. Gardette et al., "High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis," *Joint Bone Spine*, vol. 81, no. 5, pp. 416–420, 2014.
- [333] Sylvain Dubucquoi and Elisabeth Solau-Gervais, "Biologie et polyarthrite rhumatoïde , un point d'actualité en 2007 (2007)," *Spectra biologie*, vol. 26, pp. 52–58, 2007.
- [334] C. K. Kwoh et al., "Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update - American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines," *Arthritis Rheum*, vol. 46, no. 2, pp. 328–346, 2002, doi: 10.1002/art.10148.
- [335] "Vidal recos ," no. 6 ème édition, 2016.
- [336] W. G. Dixon et al., "Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case–control analysis," *Ann Rheum Dis*, vol. 71, no. 7, pp. 1128–1133, 2012.

- [337] I. del Rincón, D. F. Battafarano, J. F. Restrepo, J. M. Erikson, and A. Escalante, "Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis," *Arthritis & rheumatology*, vol. 66, no. 2, pp. 264–272, 2014.
- [338] R. Niamane et al., "Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde: mise à jour du référentiel de 2011," *Rev Mar Rhum*, vol. 30, pp. 3–13, 2014.
- [339] B. Bannwarth, L. Labat, Y. Moride, and T. Schaefferbeke, "Methotrexate in rheumatoid arthritis," *Drugs*, vol. 47, no. 1, pp. 25–50, 1994.
- [340] "Résumé des Caractéristiques du Produit sulfasalazine," European Medicine Agency, 2011, [Online]. Available: <http://www.ema.europa.eu>
- [341] Ait Mbarek K, "Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde par le médecin généraliste au Maroc," Marrakech, 2017. Accessed: Apr. 15, 2022. [Online]. Available: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2017/these41-17.pdf>
- [342] J. Ifezouane, I. Zakariya, and J. Lamsaouri, "Mise au point La prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde Management of Rheumatoid Arthritis," *J Med Sci*, vol. 6, no. 2, pp. 82–86, 2019, doi: 10.48087/BJMS.
- [343] el RHARRAS S, "Efficacité et tolérance de la biothérapie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde," Marrakech, 2014. Accessed: Apr. 15, 2022. [Online]. Available: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2014/these69-14.pdf>
- [344] R. Niamane et al., "Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde: mise à jour du référentiel de 2011," *Rev Mar Rhum*, vol. 30, pp. 3–13, 2014.
- [345] Combe B, Lukas C, and Morel J, "Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques," *EMC-Appareil locomoteur*, pp. 1–23, 2016.
- [346] D. M. Schwartz, Y. Kanno, A. Villarino, M. Ward, M. Gadina, and J. J. O'Shea, "JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 16, no. 12, pp. 843–862, 2017.
- [347] A. J. Silman and A. J. MacGregor, "Rheumatoid arthritis: classification and epidemiology In: Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology*." Mosby, Philadelphia, 1998.
- [348] A. Finckh, "Facteurs de risque pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde," *Rev Med Suisse*, vol. 10, pp. 581–584, 2014.
- [349] J. C. Edwards and G. Cambridge, "Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes in which antibody is also antigen.," *Br J Rheumatol*, vol. 37, no. 2, pp. 126–130, 1998.
- [350] C. Charpin, M. Martin, N. Balandraud, J. Roudier, and I. Auger, "Autoantibodies to BRAF, a new family of autoantibodies associated with rheumatoid arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 12, no. 5, pp. 1–7, 2010.
- [351] A. Pardon, V. Aubert, and P. A. Bart, "Biomarqueurs en immunologie," *Rev Med Suisse*, vol. 9, pp. 1982–1991, 2013.