



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



République Algérienne Démocratique Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعد دحلب البليدة 1

Université Saad Dahleb Blida1

Faculté des Sciences de la nature et de la vie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**Intérêt de la recherche de l'auto-anticorps anti-peptides cycliques
citrullinés (anti CCP) dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.**

Présenté par :

Date de soutenance : 12-09-2022

***M me Benslimane Dalila**

***M lle Benaouda Houria**

Devant le jury :

Mme BOUKRETA .S	MCB	Université Blida1	Présidente
Mme RAHIM. I	MCA	Université Blida1	Examinatrice
Mr BOUCHEDOUB.Y	Professeur	Université Blida1	Promoteur
Mme BENCHAAABANE .S	MCA	Université Blida1	Co-promotrice

Promotion : 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, nous voudrions remercier Dieu Tout-Puissant qui nous a donné la force et la patience pour accomplir cette humble œuvre.

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre Promoteur **Professeur Bouchedoub.y** de l'Unité de CHU de Blida pour nous avoir accueillis au laboratoire, nous avoir guidés et aidés avec beaucoup de gentillesse et de tact.*

*Ainsi pour notre Co-promotrice **Dr Ben Chaabane**, pour ce que vous nous avez donné et vous n'avez ménagé aucun effort à cet égard.*

*Nos sincères remerciements aussi à **Dr. Boukréta S, Dr Rahim I**, d'avoir accepté de juger notre modeste travail*

Nous tenons à remercier tous les employés du Laboratoire centrale CAC - Blida - l'Unité d'Immunologie pour leur patience et leur aide, et leur intérêt qu'ils ont montré à se tenir à nos côtés pour faire ce travail.

*Nos sincères remerciements au **Dr Saadi**. Maître de conférences à l'Université de Blida 1 pour son aide et son intérêt et pour partager avec nous ses connaissances et son expérience scientifique.*

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nous exprimons nos sincères remerciements et notre gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette mémoire.



« Dédicace »

Je dédie ce travail à ma chère famille qui m'a soutenu tout au long de mon parcours universitaire.

Mon mari Mohamed et mes enfants Maha, Rama et Abdul Mohsen Hammam pour leur soutien tout le temps qui n'a jamais cessé de m'encourager

À la Belle-mère Mariem, ma sœur Zahra et tous mes frères Mohamed, Abdelkader, Abdelhak, Tarik et Ahmed, à mes nièces Sahar et Noor el-Houda pour leurs encouragements constants .

A ma belle-mère, Yamina, pour ses prières constantes et son soutien moral.

. A mes chers amis : Imen, Ahlam, Siham, Amina, pour la Gentillesse et pure amitié, merci d'être à mes côtés la plupart du temps.

À Karima et Rayan pour m'aider et me soutenir.

A mon maître de sciences , en terminale de lycée Msr Bouacherie, pour son soutien et son accompagnement avec tout ce qu'il a pu.

À tous mes camarades étudiants en biologie cellulaire et moléculaire de la promotion 2022.

Benslimane Dalila



« Dédicace »

A l'Eternel, mon Dieu, le Tout puissant de m'avoir aidé à arriver au bout de mes études de biologie.

*A mes très chers parents, Qui m'ont toujours poussée et motivé dans mes études. A l'âme de **mon père** (que dieu lui fasse miséricorde) qui a toujours été à mes cotes pour me soutenir et m'encourager et qui j'ai appris que dans cette vie il faut croire en ses rêves et ne jamais abandonner et rien c'est impossible à réaliser et quand on veut on peut. Ce travail exprime ma gratitude à son affection, son soutien, son amour et sa confiance. A **ma mère**, dont l'amour, les encouragements et les sacrifices, sans qui je n'aurais pas pu et ne serais pas arrivé ici.*

*A mes frères : **YAKOUB, MOHAMED, BACHIR** et **ADEL** sans oublier leur épouses . A mes sœurs : **AMINA, SAFIA** et **FATIHA** sans oublier mes neveux . A ma famille et mes proches et à ceux qui m'ont donné amour et soutien pour que ce travail se réalise.*

A mes collègues et collaborateur (LABORATOIRE D'AFFROUN ,LABORATOIRE DE MOUZAJA et LABORATOIRE D'OUAD-DJER) pour leur aide et leur soutien dans les moments difficiles.

*A mes amis hors travail pour leur soutien moral et leurs vœux de réussite. Sans oublier mon amie **Dalila** pour le soutien moral pour sa patience et sa compréhension et pour tout durant ce projet.*



Benaouda Houria

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Cette maladie auto-immune se manifeste par des poussées d'arthrite, en particulier des mains.

Nous avons réalisé une étude prospective afin d'évaluer l'apport de dosage de l'auto-anticorps anti-peptides cycliques citrullinés dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Notre étude épidémiologique a été effectuée sur 46 patients, avec des extrêmes d'âge variant entre 5 à 71 ans, et une moyenne de 43 ± 20.23 ans. Une prédominance féminine a été nettement remarquée avec 83% des femmes touchées.

Selon nos résultats, la polyarthralgie est considérée comme le principal motif de consultation.

Les anti-CCP ont été identifiés par la technique d'électro-chimiluminescence et les facteurs rhumatoïdes et les protéines C réactive par le test d'agglutination, alors que les Anticorps anti-nucléaires par l'immunofluorescence indirecte.

Il en ressort de notre étude que 2 patients étaient positifs pour l'anti CCP (4%), et 44 patients étaient négatifs (96%). Il en ressort de notre étude que 15 (33%) de nos patients présentent une PR selon les critères d'Collège américain de rhumatologie/Ligue européenne contre le rhumatisme. et 31 (67%) Ils n'ont pas la maladie.

Le FR s'est révélé quant à lui positif chez 11% de notre cohorte de patients, l'Anticorps anti-nucléaires s'est révélé quant à lui positif chez 79%, le protéine C réactive positif chez 57%.

L'incidence de l'anti-CCP et le facteur rhumatoïde dans la PR nous a confirmé que le facteur rhumatoïde n'était pas toujours le signe prédictif de la polyarthrite rhumatoïde.

L'association de les auto- anti nucléaires avec le facteur rhumatoïde et l' Anti-CCP donne des résultats plus précis.

Il ressort que la réalisation d'un seul test uniquement ne paraît pas suffisante pour diagnostiquer la PR. Le diagnostic peut être renforcé à l'aide de facteur rhumatoïde et, Les anticorps Auto- anti nucléaires.

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-protéine citrulline, auto-anticorps anti-nucléaires.

Summary

Rheumatoid arthritis is the most common chronic inflammatory arthritis. This autoimmune disease is manifested by flare-ups of arthritis, particularly of the hands.

We conducted a prospective study to assess the contribution of autoantibodies to cyclic citrullinated peptides dosage in the diagnosis of rheumatoid arthritis.

Our epidemiological study was carried out on 46 patients, with age extremes varying between 5 to 71 years, and an average of 43 ± 20.23 years. A female predominance was clearly noticed with 83% of women affected.

According to our results, polyarthralgia is considered the main reason for consultation.

Anti-CCPs were identified by the electro-chemiluminescence technique and rheumatoid factors and C-reactive proteins by the agglutination test, while anti-nuclear antibodies by indirect immunofluorescence.

Our study shows that 2 patients were positive for anti-CCP (4%), and 44 patients were negative (96%).

Our study shows that 15 (33%) of our patients have RA according to the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria and 31 (67%) do not have the disease.

The RF was found to be positive in 11% of our patient cohort, the Antibody anti-nuclear was found to be positive in 79%, C-reactive protein positive in 57%.

The incidence of anti-CCP and rheumatoid factor (RF) in RA confirmed to us that rheumatoid factor was not always the predictive sign of rheumatoid arthritis.

It appears that carrying out a single test alone does not seem sufficient to diagnose RA. The diagnosis can be reinforced using rheumatoid factor and, Auto-anti nuclear antibodies.

Key words: rheumatoid arthritis, rheumatoid factors, anti-citrulline protein antibodies, anti-nuclear auto-antibodies.

ملخص

التهاب المفاصل الروماتويدي هو أكثر أنواع التهاب المفاصل الالتهابي المزمن شيوعًا. يتجلى مرض المناعة الذاتية هذا من خلال تفجر التهاب المفاصل ، وخاصة في اليدين

أجرينا دراسة استباقية لتقييم مساهمة الأجسام المضادة الذاتية للبيتيدات الحلقية في تشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي.

تم إجراء دراستنا الوبائية على 46 مريضًا ، مع تفاوت درجات العمر القصوى بين 5 و 71 عامًا ، ومتوسط 20.23 ± 43 عامًا. لوحظ وجود غلبة للإناث مع تأثر 83٪ من النساء

وفقًا لنتائجنا ، يعتبر التهاب المفاصل هو السبب الرئيسي للاستشارة

تم التعرف على مضاد CCP بواسطة تقنية المعان الكهربائي وعوامل الروماتويد والبروتينات المتفاعلة C عن طريق اختبار التراص ، بينما تم تحديد الأجسام المضادة النووية عن طريق التألق المناعي غير المباشر .

تظهر دراستنا أن مريضين كانا إيجابيين لمضادات الذاتية للبيتيدات الحلقية (4٪) ، وكان 41 مريضًا سلبيًا (96٪) من مجموعة المرضى لدينا.

تظهر دراستنا أن 15 (33٪) من مرضانا مصابون بالتهاب المفاصل الروماتويدي وفقًا لمعايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم / الرابطة الأوروبية لمكافحة الروماتيزم و 31 مريض (67٪) لا يعانون من المرض.

تم العثور على RF لتكون موجبة في 11٪ من مجموعة المرضى لدينا ، وجد ان الأجسام المضادة النووية موجبة في 79٪ والبروتين سي التفاعلي إيجابي في 57٪ ..

وجود تأثير مضادات CCP والعامل الروماتويدي (RF) في التهاب المفاصل الروماتويدي ، أكد لنا أن العامل الروماتويدي لم يكن دائمًا العلامة التنبؤية للحسابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي.

يبدو أن إجراء اختبار واحد وحده لا يبدو كافيًا لتشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي. يمكن تعزيز التشخيص باستخدام عامل مل الروماتويد والأجسام المضادة النووية المضادة الذاتية.

الكلمات المفتاحية: التهاب المفاصل الروماتويدي ، عوامل الروماتويد ، الأجسام المضادة لبروتين السيترولين ، الأجسام

المضادة الذاتية للنووية.

Listes des Figures

Figures	Titre	page
Figure1	Tolérance centrale et périphérique aux antigènes de soi	4
Figure2	La combinaison des modifications génétiques, environnementales, épigénétiques et post-traductionnelles entraîne une perte de tolérance du système immunitaire et le développement d'une pathologie.	12
Figure3	Modèle d'extravasation des lymphocytes T au niveau de la synovite rhumatoïde	15
Figure4	Schéma général récapitulatif de la physiopathologie de la PR	17
Figure 5	Les voies de signalisation de la PR	18
Figure 6	Destruction ostéoarticulaire au cours de la PR	19
Figure7	Processus de citrullination catalysé par les PAD humaines. PAD : peptidylarginine désiminase	22
Figure 8	Le rôle de citrullination catalysé par les PAD	23
Figure 9	Un mécanisme montrant comment les protéines d'anticorps produites localement peuvent aider à perpétuer l'inflammation et l'arthrite chronique	24
Figure10	Aspect radiographique typique d' une PR évoluée ; importantes lésions bilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques des MCP et IPP	29
Figure 11	analyseur COBAS e411	36

Figure12	principe de dosage de Anti-CCP par technique ECLIA	37
Figure13	Principe de IFI sur cellules HEp-2	38
Figure14	Fluorescence du noyau :cellules Hep-2	39
Figure15	principe de réaction d'agglutination de FR	40
Figure 16	Répartition des patients selon le sexe	41
Figure 17	Catégorisation des patients selon la tranche d'âge	42
Figure18	La fréquence des patients selon les signes cliniques	43
Figure 19	Répartition les patients selon la présence des anti-CCP	44
Figure 20	Patients répondants aux critères ACR/EULAR	44
Figure 21	Des patients positifs et négatifs pour l' Anti-CCP diagnostiqués par critères ACR/EULAR	45
Figure 22	Répartition des patients PR selon la présence du FR	47
Figure 23	Répartition des patients PR selon la présence de AAN	48
Figure 24	Répartition des patients PR selon la présence de CRP	49

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Les 10 principaux gènes de susceptibilité pour le développement d'une PR.	08
Tableau2	Critères de la classification de PR selon les collèges américains et européens ACR/EULAR	28
Tableau 3	Les trousse des réactifs et les principes analytiques des différents paramètres étudiés.	35
Tableau4	Répartition des patients selon la présence de l' auto-Ac anti- CCP et le FR.	50
Tableau 5	Répartition des patients selon la présence des antinucléaire et des anti-CCP	50

Glossaire

Angiogenèse:est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants.

Chondrocyte:cellules arrondies et volumineuses (d'un diamètre de 10 à 40 μm) présentes dans le cartilage, pourvues d'un noyau arrondi et volumineux. Elles synthétisent le collagène et les protéoglycanes.

Chondrocytes qui sont des cellules à très faible taux de prolifération/renouvellement. Ces chondrocytes, déterminants majeurs du métabolisme cartilagineux, sont à l'origine de la balance locale entre anabolisme et catabolisme par production ou destruction des protéines de la matrice cartilagineuse.

Immunosuppresseurs :sont des traitements qui limitent l'action du système immunitaire. On les utilise lorsque le système immunitaire ne fonctionne pas correctement (maladies auto-immunes) ou que l'on souhaite le mettre au repos (chez les personnes transplantées, pour prévenir le rejet de la greffe). Les plus connus sont les dérivés de la cortisone, mais il y en a de nombreux autres.

La cellule auto-réactif:Les cellules qui portent des récepteurs pour les auto-antigènes sont dites autoréactives.les cellules T autoréactives sont éliminées dans le thymus ou « anergisées ».

L'épitope partagé:l'hypothèse de l'épitope partagé ou shared epitope (SE) est avancée comme explication à l'association constatée entre la région de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et la susceptibilité à la PR.

Métalloprotéinases:les métalloprotéases matricielles (MMP) constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire mais aussi de protéines non matricielles.

.Membrane de synoviocytes. Ce sont des cellules de type fibroblaste dont la croissance forme une monocouche cellulaire jointive.

Le cartilage est une structure double avec une surface non minérale riche en collagène de type II et en protéoglycanes et une zone plus profonde de type minérale.

Les ostéoblastes:sont des cellules d'origine mésenchymateuse responsables de la formation osseuse.

Les ostéoclastes:sont des cellules d'origine monocyttaire responsables de la résorption osseuse. Un défaut quantitatif ou qualitatif des ostéoclastes engendrera une ostéopétrose. Leur surnombre entraîne une ostéoporose.

Pannus: formation pathologique constituée de tissu inflammatoire et provenant de la synoviale des articulations

le système RANK-RANK ligand: le RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*) et son antagoniste naturel, l'ostéoprotégérine (OPG), protéines exprimées par les ostéoblastes et leurs précurseurs, agissent comme des médiateurs physiologiques essentiels de la différenciation et de la fonction des ostéoclastes.

Liste des abréviations

AC : anticorps.

Ag : antigène.

AKA: anticorps anti-kératine.

Anti-CCP (ACPA) : anti-protéine cyclique citrullinée.

ACR : Association des Rhumatologue Américains

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

BCR : B-cell Receptor (Récepteur des lymphocytes B)

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

CPA: cellules présentatrices d'antigène.

CRP : protéine C réactive.

DC: cellule dendritique.

DMARD : Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs

ELISA : Enzyme Linked immunoassay

EULAR: European League Against Rheumatism.

FR : Facteur Rhumatoïde

FGF: Fibroblast Growth Factors.

HLA: Human leucocyte antigen.

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IFI : immunofluorescence indirecte.

IFN- γ : Interféron gamma.

INF: interféron gamma.

IPD : Inter-Phalangiennes Distales

IPP : Inter-Phalangiennes Proximales

IFN γ : Interféron γ

IRM: Imagerie par résonance magnétique.

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LT reg: Lymphocyte T régulatrice.

LTc : Lymphocyte T cytotoxique.

MCP : Les articulations Métacarpo-Phalangiennes

MTP : Les articulations Métatarso-Phalangiennes

NK : Cellule Natural killer

OMS : organisation mondial de la santé

PDG: Platelet-Derived Growth Factor.

PGE2 : Prostaglandine

PN : Polynucléaire Neutrophile

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PCE : polyarthrite chronique évolutive

PAD:péptidylarginie désiminase enzyme

PADI4: péptidylarginie désiminase enzyme type 4 gène

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand.

TCD4: Lymphocyte T helper.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

VS : Vitesse de Sédimentation

Sommaire

INTRODUCTION.....	01
CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	
I.1.Généralité sur les maladies auto immunes.....	02
I.1.1.L'auto immunité	02
I.1.2. La tolérance et rupture de tolérance	02
I.1.2.1. Tolérance du soi.....	03
I.1.2.2. Rupture de tolérance de soi.....	04
I.1.2.3. Dérégulation du système immunitaire	05
I.2.La polyarthrite rhumatoïde	05
I.3. Epidémiologie de la maladie.....	05
I.4. Facteurs de prédisposition.....	06
I.4.1.Facteurs génétiques	06
I.4.2.Facteurs épigénétiques.....	08
I.4.3.Facteurs hormonaux	09
I.4.4..les facteurs environnementaux.....	09
I.4.5. Les infections virales et bactériennes.....	10
I.4.6.L' alimentation	11
I.4.7. Facteurs psychologiques	11
I.4.8. Facteur socio-économique	12
I.5.Physiopathologie de la PR	13
I.5.1 .Description de l'articulation physiologique.....	13
I.5.2.Phase d'initiation	13
I.5.3.Phase de recrutement et inflammation.....	14
I.5.4.Acteurs cellulaires.....	15
I.5.5..Acteurs intracellulaires.....	16

I.5.4.Phase de destruction articulaire	19
I.5.6.Phase de réparation.....	19
I.6. Evolution de la maladie.....	20
I.7. Signes biologiques et signes immunologiques	20
I.7.1.Les signes biologiques	21
I.7.2.signes immunologiques.....	21
I.7.2.1. Anticorps antinucléaires (AAN).....	21
I.7.2.2. Facteur Rhumatoïde (FR)	21
I.7.2.3.Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés	22
I.7.2.3.1.La citrullination	22
I.7.2.3.2.Citrullination et la polyarthrite rhumatoïde	23
I.7.2.3.3.l'intérêt diagnostique et pronostic d'anticorps anti-CCP.....	25
I.7.2.3.4.Les cibles des anti-CCP	26
I.7.2.3.5.Autres marqueurs immunologiques.....	26
I.8.Critères diagnostiques	27
I.9.Signes radiologiques	28
I.10.Traitement de polyarthrites rhumatoïdes	29
I.10.1.Médicamenteux.....	29
I.10.2 .Non médicamenteux.....	33

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE

II. Matériel et Méthodes.....	34
II.1 Matériels	34
II.1.1.Matériel Biologique.....	34
II.2.Méthodes	35
II.1.Dosage d'Auto anti CCP par la technique Elctrochemiluminescence immunoassays (ECLIA)	35

II.2.Recherche de dosage des anticorps anti-nucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule Hep-2.....	37
II.3.Les testes d’agglutination	39

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Répartition des patients selon le sexe.....	41
III.2.Répartition des patients selon la tranche d’âge.....	42
III.3. Répartition des patients selon les signes cliniques.....	42
III.4.Répartition des patients selon la présence des anti –CCP.....	43
III.5.Répartition des patients selon les critères ACR/EULAR.....	44
III.6.Répartition des patients PR diagnostiqués par critères ACR/EULAR en fonction de la présence ou absence des anti CCP.....	45
III.7.Répartition des patients selon la présence du FR.....	46
III.8.Répartition des patients selon la présence des anticorps anti nucléaire (AAN).....	47
III.9.Répartition des patients selon la présence du CRP.....	48
III.10. Répartition des patients selon la présence de l’ anti- CCP et du FR.....	49
III.11.Répartition des patients selon la présence des antinucléaire et des anti-CCP.....	50
Conclusion.....	51
Références bibliographiques.....	53

ANNEXES

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est l'un des rhumatismes inflammatoires chroniques les plus fréquents; faisant intervenir des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques(**Guffroy et al.,2020**). Elle est caractérisée par une atteinte inflammatoire des articulations qui touche d'abord la membrane synoviale, provoque la destruction progressive du cartilage et des os, et entraînant des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves.

La polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge, mais elle apparaît surtout chez des personnes âgées de 40 à 60 ans ; elle est quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Cette différence entre les sexes s'atténue progressivement pour disparaître au-delà de 70 ans (**El Houhi,2018**).

Depuis 2010, des nouveaux critères de classification ont été proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) et qui ont permis une prise en charge rapide et efficace des patients atteintes de PR. Selon ACR/EULAR, le diagnostic immunologique de la PR est basé sur la recherche des auto-anticorps, plus particulièrement le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti -protéine citrullinée(ACPA) (**Le Loët et al.,2014**).

Les ACPA sont générés par la désamination (citrullination) de résidus arginyl catalysé par une peptidyl-arginine désiminase (PAD). De nombreux arguments suggèrent un rôle important des ACPA dans la physiopathologie de la PR (**Foulquier et al.,2007**).

Dans cette présente étude, nous avons eu pour objectifs dans un premier temps de présenter les différents marqueurs liés à cette maladie. Dans un second temps ; nous avons étudié la place des Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (Anti-CCP) pour le diagnostic de la PR. Aussi , l'intérêt de (FR) et (AAN) dans le diagnostic de PR.

Chapitre I
Rappels
bibliographiques

I.1. Généralité sur les maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont des pathologies liées à un dysfonctionnement du système immunitaire (Bannotte, 2004). Elles sont classées en deux groupes; les maladies auto-immunes spécifiques d'organe qui se définissent par l'atteinte d'un seul organe et les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes « systémiques » qui touchent différents organes (Goujard, 2018).

Parmi les maladies auto-immunes systémiques, la polyarthrite rhumatoïde qui a fait l'objet du plus grand nombre de progrès scientifiques au cours des vingt dernières années. Ces progrès ont commencé au cours des années 1980 par une meilleure connaissance des mécanismes à l'origine de la maladie. Ensuite, le développement de traitements ciblés a apporté une amélioration de la qualité de vie des patients (Puren, 2020).

I.1.1. L'auto-immunité :

L'auto immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis à vis constituants naturels de l'organisme et l'apparition d'une maladie dite auto-immune. (Bannotte, 2004)

Les maladies auto-immunes (MAI) ont une prévalence estimée entre 4,5 % et 9 % dans la population mondiale. (Guffroy, 2020) Elles résultent classiquement de la combinaison de deux facteurs : prédispositions génétiques et facteurs environnementaux. L'interaction de ces facteurs se traduit par une perte de l'homéostasie immunitaire, entraînant une rupture de la tolérance (Guffroy, 2020).

I.1.2. La tolérance du soi et la rupture de tolérance du soi :

La tolérance immunologique est définie comme un état dans lequel le système immunitaire ne répond pas positivement aux auto-antigènes (Yamamoto, 2004). La tolérance du soi ou auto-tolérance qui implique les lymphocytes T et, à un moindre degré, les lymphocytes B. La rupture de cette tolérance pour les Ag de soi, pourrait conduire au développement des maladies auto-immunes (MAI).

I.1.2.1. Tolérance du soi

La tolérance du soi implique l'absence des cellules immunitaires auto-réactives (absence de réponse aux Ag du soi). Néanmoins, il existe une auto-immunité physiologique non dommageable pour l'organisme et indispensable au maintien d'un état permanent de vigilance par des auto-Ac naturels non pathogènes de faible affinité, généralement poly réactifs car reconnaissant des Ag du soi mais également des Ag étrangers ou des antigènes très conservés entre les espèces.

L'expansion anormale de clones auto-réactifs au cours d'une MAI pourrait être la conséquence : soit d'une stimulation du système immunitaire par un auto-Ag qui se comporterait comme un immunogène ; soit d'une dérégulation des processus moléculaires et cellulaires qui contrôlent normalement les LB et les LT auto-réactives (Chemseddine et al., 2019).

a. Tolérance liée aux LT

La première sélection positive du répertoire T, élimine tous les LT incapables de reconnaître les complexes HLA-peptide autologue exprimés au niveau du thymus (non reconnaissance du soi).

Les lymphocytes ayant survécu à cette première sélection, subissent une deuxième sélection. Ceux qui établissent une interaction de trop forte affinité avec les complexes HLA-peptide autologue sont éliminés par délétion clonale (sélection négative).

Dans la périphérie, la présentation d'un auto-Ag par les molécules HLA d'une cellule présentatrice d'Ag (CPA) peut déclencher l'inactivation des LT auto-réactifs, c'est l'anergie.

Enfin, les LT auto-réactifs peuvent être bloqués par des LT suppresseurs producteurs d'interleukines (IL) à activité inhibitrice : IL10 en parallèle à l'action du réseau idiotypique.

b. Tolérance liée aux LB

Dans la moelle osseuse (MO), les LB qui expriment des récepteurs de haute affinité pour des Ag de soi sont détruits au cours de leur différenciation (délétion clonale).

En périphérie, les LB matures qui rencontrent des auto-Ag présents à fortes concentrations dans les tissus lymphoïdes périphériques subissent une anergie clonale (inhibition de l'expression des récepteurs membranaires).

La tolérance des LB est moins efficace que celle des LT. Cependant, la pleine activation des LB nécessite, dans la majorité des cas, la coopération des LT. Donc, en l'absence de LT auto-réactifs

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

fonctionnels, les LB auto-réactifs seront peu activés et ne sécréteront, au mieux, que des Ac dits naturels, d'isotype IgM, de faibles titres, polyspécifiques et non pathogènes.(Figure1)

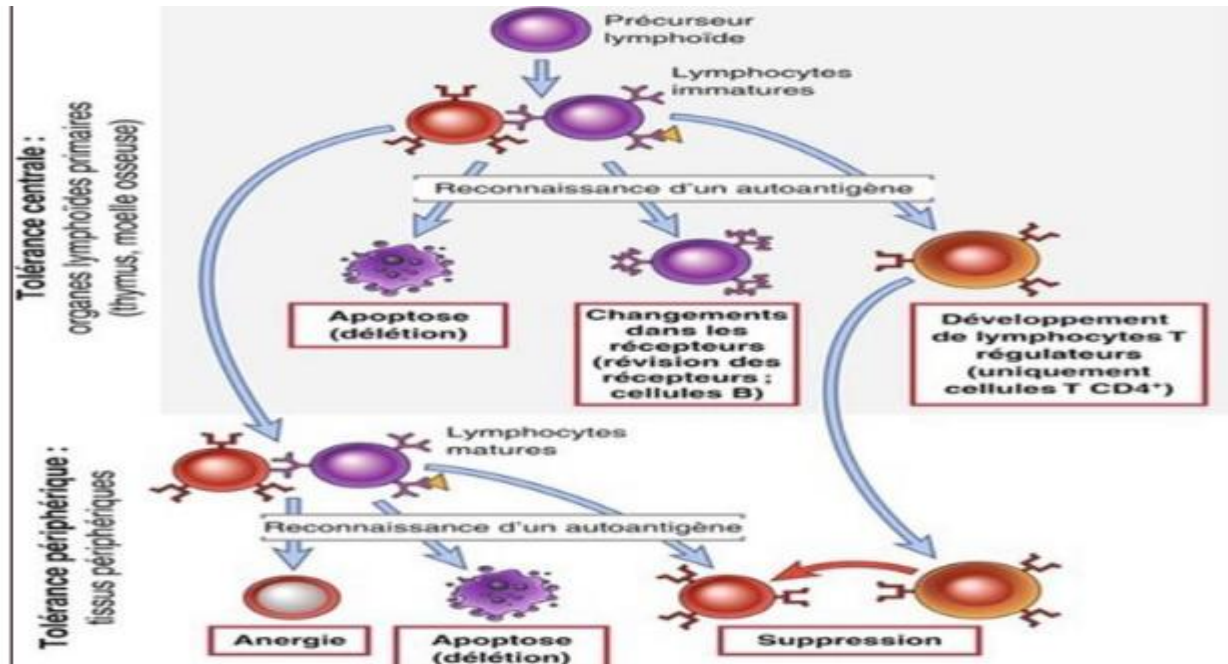


Figure 1: Tolérance centrale et périphérique aux antigènes de soi

I.1.2.4. Rupture de tolérance de soi

Elle est due à une défaillance des mécanismes centraux ou périphériques d'induction ou de maintien de la tolérance vis-à-vis des constituants de soi, et cela peut favoriser l'émergence des MAI. Parmi les mécanismes de rupture de tolérance on note :

- Défaut de mise en place de la tolérance .
- Défaut génétique des mécanismes de tolérance.
- Défaut de mise en place des mécanismes de tolérance pendant le développement(Chemseddine et al.,2019).

I.1.2.5. Dérégulation du système immunitaire :

- Perte de la fonction suppressive des LT.
- Fonctionnement excessif des LT.
- Hyper-réactivité intrinsèque des LB.
- Reconnaissance d'auto-Ag modifiés ou en réaction croisée avec un Ag étranger
- Altération des mécanismes de contrôles.

I.2. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR), appelée autrefois polyarthrite chronique évolutive (PCE), est un rhumatisme inflammatoire chronique ; faisant partie de maladie auto-immune systémique qui touche principalement les articulations (**Delay, 2018**). C'est une pathologie articulaire qui s'accompagne d'une inflammation chronique de la membrane synoviale . (**Baclé, 2012**)

En moyenne La PR affecte les femmes trois fois plus souvent que les hommes ; elle débute généralement vers 45-50 ans, mais elle peut toucher des sujets de 20 ans et, à l'opposé, des personnes âgées de 70 ou 80 ans (**Le goux, 2013**). La polyarthrite rhumatoïde commence le plus souvent par un enraidissement douloureux de plusieurs articulations, généralement les poignets, les mains, les doigts. Les articulations se mettent à gonfler.

La polyarthrite rhumatoïde pose un problème de santé publique car c'est une affection parfois très invalidante, pouvant contraindre les malades à abandonner leur activité professionnelle.

I.3. Épidémiologie de la maladie

Les constatations épidémiologiques de PR sont difficiles et variables selon la répartition géographique et le nombre d'études menées dans le monde. La PR touche 0,5 à 1 % des adultes avec une fréquence plus élevée chez les femmes. (**Morel , 2004**)

une prévalence mondiale de la PR de 0,46 % pour la période de 1980 à 2018 a été révélée, ce qui est presque deux fois plus élevé que la prévalence de la PR estimée à 0,24 % par l'étude sur la charge mondiale de morbidité (**Almutairi, 2020**).

une prévalence de 0.8% a été relevée en Europe du Nord et en Amérique du Nord, et entre 0.3 et 0.8% en Asie.

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

En Algérie, la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est estimée à environ 0,15 % de la population adulte, et le nombre d'adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde en Algérie est estimé à environ 30 000 cas(**Kevin,2017**).

I.4. Facteurs de prédisposition

Les mécanismes de déclenchement du processus pathologique restent encore mal établis.

Cependant, de nombreux facteurs génétiques, environnementaux (tabagisme ,infection, ...), psychologiques, économique ,hormonaux ,et épigénétiques interviennent .

I.4.1.Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques jouent un rôle important lors du développement de cette pathologie(Figure 2). De plus, le risque de la sévérité de la PR augmente chez les apparentés de premier degré. Ainsi, 2 à 12 % des patients ont un apparenté du premier degré atteint.

Le taux de concordance(Le deuxième jumeau est affecté lorsque le premier est atteint), varie de 12 % à 15 % chez les jumeaux monozygotes, et il est de 2 % à 5 % chez les jumeaux dizygotes.(**Chaouqui ,2018**)

La PR est polygénique et le plus important allèle à risque de développement d'une PR se trouve au sein de la région du CMHII.(**Chaouqui ,2018**)

➤ Le système HLA

En 1978,Peter Stastny et place les gènes HLA-DR au cœur du développement de la PR, avec 2/3 des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde appartiennent au groupe tissulaire HLA-DR4 .

Les molécules HLA-DR sont exprimées à la surface des macrophages et des lymphocytes B. Elles sont formées d'une chaîne alpha non polymorphe et d'une chaîne bêta 1 polymorphe.On distinguait alors dix groupes alléliques, d'HLA-DR1 à HLADR10.

Depuis le début des années 1990, il est défini par la séquence du gène HLA-DRB1 qui permet de définir plusieurs centaines d'allèles ,ces allèles HLA-DR qui prédisposent à la polyarthrite rhumatoïde ont en commun un motif de structure situé sur leur chaîne B1. Ce motif, défini par une séquence d'acides aminés (QKRAA ou QRRAA ou RRRAA) est appelé« épitope

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

partagé». L'allèle HLA-DRB1*0401, associé aux formes les plus sévères, a une propriété originale : c'est un super « apprêteur d'antigène » (**Roudier et al., 2005**).

Les mécanismes moléculaires responsables de la sensibilité induite par HLA-DRB1 à la PR ne sont pas clairs, mais comprennent des modifications de la liaison à l'antigène, entraînant la liaison d'antigènes du soi ou de l'environnement, l'initiation de la maladie par la liaison spécifique de super antigènes aux molécules HLA ou la modulation de répertoire lymphocytaire T par sélection clonale positive ou tolérance (**Taylor et Narayan., 2018**).

➤ **Autres facteurs génétiques**

D'autres facteurs génétiques ont été déterminés et qui présente une association de 5% avec la PR. (**Taylor et Narayan., 2018**).

En 2017, le nombre total de gènes non-HLA associé à un risque de PR s'élevait à 106 pour la PR-ACPA+. Le Tableau ci-dessous, présente les 10 gènes ayant les scores DisGeNET les plus élevés pour la susceptibilité à la PR (**Delay, 2018**).

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Tableau 1 : Les 10 principaux gènes de susceptibilité pour le développement d'une PR (Delay,2018).

Gène	Nom
PTPN 22	Protein tyrosine phosphatase, non recepteur de type 22
TNF	Facteurs de nécrose tumorale
HLA-DRB 1	Antigènes de leucocytes humains DRB1
IL-1 β	Interleukine1 bêta
CRP	Protéine C réactive
CTLA4	protéine associée au lymphocytes Tcytoxiques
PADI4	peptidylarginine désiminase 4
IL6	Interleukine 6
MTHFR	méthylènetétrahydrofolate réductase
IL10	Interleukine 10

I.4.2.Facteurs épigénétiques

Les principaux mécanismes épigénétiques (méthylation de l'ADN, les modifications des protéines histones et les modifications de l'expression des gènes causés par les micro-ARN et autres ARN non codants) contribuent à la pathogenèse de PR(Figure 2) . De plus, une altération de l'acétylation des histones et de la méthylation de l'ADN peut activer les fibroblastes synoviaux et des leucocytes. . Ces modifications sont réversibles et peuvent être modifiées par l'alimentation, les médicaments et d'autres facteurs environnementaux.(**Dieudé, 2009; Marina et al.,2019**) .

I.4.3. Facteurs hormonaux

La polyarthrite rhumatoïde concerne majoritairement les femmes qui sont 2 à 3 fois plus touchées que les hommes. on distingue un pic d'apparition entre 40 et 50 ans (**Deshons, 2022**). La sévérité de la maladie élevée chez les femmes ayant eu une menstruation précoce ou qui souffrent de cycles menstruels irréguliers (**Deshons, 2022**).

Les études sur l'effet des pilules contraceptives sont contradictoires ainsi que sur la gravité de la maladie pendant la grossesse (**Deshons, 2022**), de sorte qu'une étude au moins a démontré que les femmes utilisant la pilule présentent moins souvent des facteurs rhumatoïdes dans le sérum. Par ailleurs, les patientes souffrant de PR décrivent typiquement une amélioration de leur maladie pendant le troisième trimestre de leur grossesse et des poussées d'arthrite dans la période du post-partum (**Finckh, 2014**).

I.4.4. les facteurs environnementaux

Il a été démontré que de nombreux facteurs environnementaux sont associés à la PR (Figure 2), parmi lesquels on retrouve :

➤ .Le tabagisme

Le tabac est un facteur de risque de développement de la PR. Une étude rapporte une association entre le tabagisme actif et le degré de dommages structuraux mesurés à deux ans ou de progression radiative à 1 an (**Vittecoq et al., 2017**). L'exposition au tabac représenterait un risque environnemental d'environ 30 % pour la PR. On estime que l'exposition au tabac représente environ 20 à 30 % du risque environnemental de PR.

Il existe une relation entre le tabac et les facteurs génétiques, en particulier les personnes qui détectent un épitope commun dans leur sang, ou les personnes qui présentent un déficit génétique en enzymes impliquées dans la détoxification des cancérigènes et la protection contre le stress oxydatif.

Le tabagisme favorise une modification post-translationnelle (citrullination) des protéines pulmonaires, qui induit la genèse d'anticorps anti-peptides citrullinés (AC anti-CCP) favorisant

ainsi la production d'AC anti-CCP, anticorps qui semblent avoir un rôle pathogène dans la polyarthrite (Finckh, 2014).

➤ La pollution

Plusieurs études ont également montré une association constante entre l'exposition professionnelle à la silice/poussière et la polyarthrite rhumatoïde, en particulier chez les patients ACPA+.

Les résultats ont également établi un lien entre l'exposition accrue à la pollution atmosphérique inhalée et risque accru de développer une PR. Cependant, les conclusions sont mitigées, peut-être en partie en raison de la complexité de l'évaluation de l'exposition réelle à la pollution atmosphérique et de la prise en compte d'autres facteurs tels que les composants spécifiques de la pollution qui peuvent varier selon le lieu. (Deane et al., 2017).

➤ L'obésité

L'obésité est un facteur de risque de PR, en particulier chez les femmes ACPA négatives. Une étude hollandaise a également montré qu'un IMC > 25 était associé au développement de la PR chez les patients souffrant de douleurs articulaires et ayant des immunoglobulines (RF et/ou ACPA) positives (Ottaviani, 2016).

I.4.5. Les infections virales et bactériennes

Certains microorganismes peuvent jouer un rôle dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde (Figure 2). Les espèces *Anaeroglobus geminatus* et *Prevotella copri* se trouvent chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce. De plus, des anticorps dirigés contre la leucotoxine A dans le sérum des patients atteints de PR ont été retrouvés, suggérant un lien possible entre l'infection par certains microorganismes et la PR. (Deane et al., 2017). Les infections virales jouent également un rôle, bien que rare, dans le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde comme le VIH et l'hépatite B ; C ; E, Parvovirus B19, Virus émergents, Alphavirus, Flavovirus, Virus d'Epstein-Barr (EBV), Entérovirus, Oreillons, Rubéole, Herpès. (Zambaz et Dan., 2018).

I.4.6.L' alimentation

Une consommation excessive de macronutriments (sucre, sodium, protéines, viande rouge, et protéines) ainsi qu' un apport plus faible en micronutriments (vitamines, antioxydants et matières minérales) entraîne un risque de PR .Les vitamines ont des rôles structuraux et fonctionnels importants. Ce sont des coenzymes, elles sont donc impliquées dans de nombreuses réactions enzymatiques et métaboliques. Ces composés interfèrent dans la formation des enzymes et des hormones, ils sont des cofacteurs de leur bon fonctionnement.

Ils jouent un rôle clé dans la formation des os et des dents, ils contribuent également au maintien du rythme cardiaque, de la contraction musculaire, de la conductivité neuronale et de l'équilibre acido-basique(**Gwendoline,2016**).

➤ La vitamine D

La déficience en vitamine D est plus fréquente dans la PR par rapport à la population générale, mais il est difficile de déterminer s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie. Il a été rapporté qu' un régime plus riche en vitamine D, évalué par un questionnaire diététique, était corrélée avec un risque moindre de PR (**Guillot et al.,2011**).

les métabolites de la Vit-D via leur interaction avec le VDR (est exprimé dans la synovite rhumatoïde humaine) sont capables de réguler la transcription de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme de ces cellules et peuvent moduler la synthèse des protéoglycanes, du collagène, et l'expression de métalloprotéinases matricielles spécifiques(**Guillot et al.,2011**).

I.4.7. Facteurs psychologiques

Il n'y a pas de base psychologique particulière qui prédispose à la PR. Cependant, l'apparition ou la provocation de la maladie elle-même peut être causée par un choc psychologique important (deuil, accident, accouchement, etc.)(**Baclé,2012**).

I.4.8. Facteur socio-économique

L'environnement socio-économique joue un rôle important dans le développement de la PR. Ce risque peut être deux fois plus élevé chez les individus ayant terminé leurs études que chez ceux sans diplôme, et 40 % plus élevé chez les individus n'ayant pas terminé leurs études supérieures(Elodie,2020).

Dans une autre étude, il a été rapporté que les personnes pratiquant un travail manuel étaient 20 % plus susceptibles de développer une PR que les personnes travaillant au bureau(Elodie,2020).

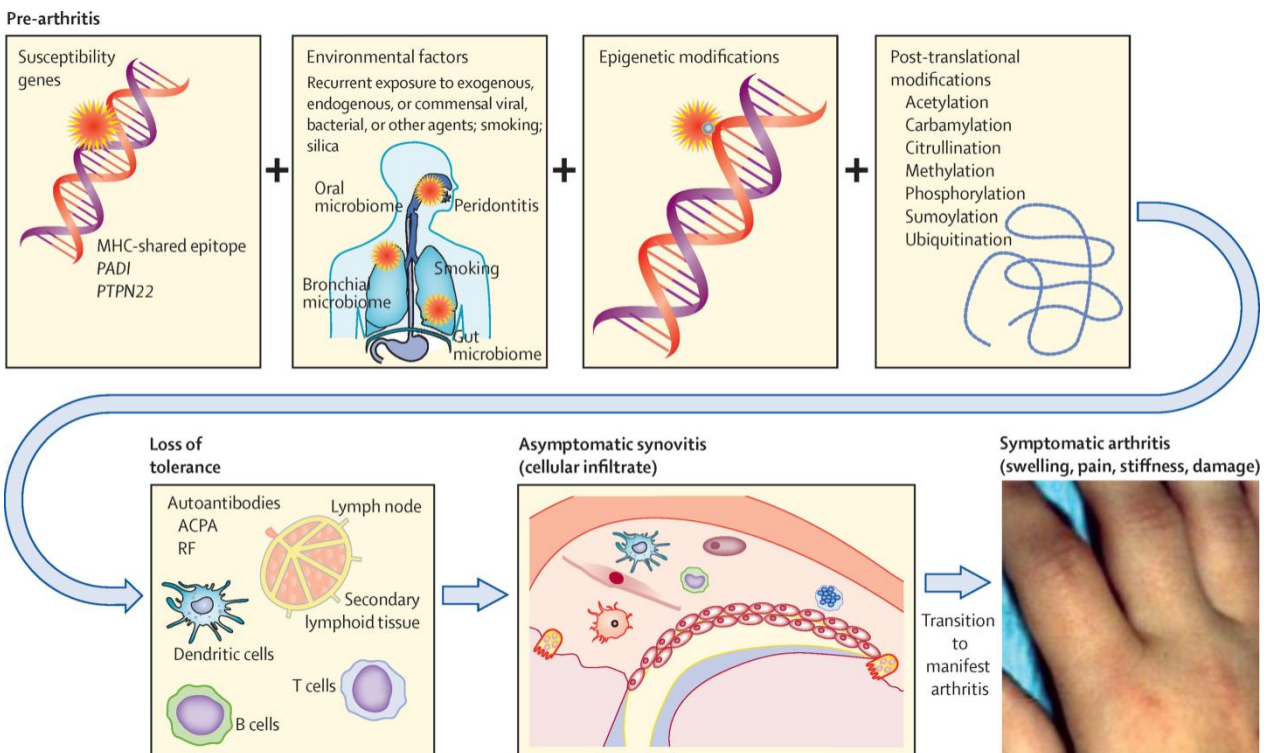


Figure2: La combinaison des modifications génétiques, environnementales, épigénétiques et post-traductionnelles entraîne une perte de tolérance du système immunitaire et le développement d'une pathologie(Smolen *et al.*, 2016).

I.5. Physiopathologie de la PR

I.5.1 .Description de l'articulation physiologique: Une articulation physiologique est constituée de trois couches :

-La couche supérieure est composée d'une fine membrane de synoviocytes. Les synoviocytes synthétisent le liquide articulaire pour limiter les contraintes physiques de l'articulation. et libèrent également de nombreux facteurs de croissance et de survie indispensables aux chondrocytes adjacents.

-Sous cette membrane synoviale, on retrouve une couche cartilagineuse. qui joue un rôle physiologique très important de « tampon » physique limitant l'érosion de l'os sous-articulaire. Ils sont complètement envahis par les chondrocytes.

-Enfin, l'os minéral est situé sous le cartilage articulaire. Il existe une réorganisation permanente à ce niveau liée à l'équilibre ostéoclastes/ostéoblastes. Un déséquilibre quantitatif ou qualitatif des ostéoclastes conduira à l'ostéoporose. Son excès conduit à l'ostéoporose, soulignant leur rôle central dans l'homéostasie osseuse (**Dumonteta et Bigot-Corbel.,2012**).

Plusieurs phases caractérisent le développement de la PR, et celle-ci passe par plusieurs étapes très intriquées:

- phase d'initiation .
- Phase de recrutement et inflammation
- Phase de destruction articulaire
- phase de réparation.

I.5.2.Phase d'initiation: La physiologie normale du synoviale est constituée d'un tissu conjonctif lâche avec une mono-couche adjacente de cellules synoviales qui peuvent être de type fibroblaste (rôle nutritionnel du cartilage) ou de macrophage (rôle de phagocytose).

Le déclenchement pourrait être dû à une réponse inflammatoire "non spécifique" à un stimulus ,avec une accumulation locale de monocytes/macrophages Les cellules dendritiques, les

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

polynucléaires neutrophiles, les mastocytes sont attirés dans la membrane synoviale par des chimiokines (MCP-1, MIP-1, le CCL-5 (RANTES) et IL-8).

Cette accumulation cellulaire aboutit à une production de cytokines pro-inflammatoires comme (IL-1, TNF- α , IL-6).

Les lymphocytes T-CD4 (LT) seraient grandement impliqués dans cette étape.

Un antigène est présenté aux LT CD4 via une CPA en faisant intervenir le système HLA de classe II (DR4 ou DR1 comme exposé précédemment) situé sur sa membrane cellulaire. Le complexe ainsi formé (Molécule de HLA-AntigèneLT) serait alors l'initiateur de physiopathologie de la PR.

les LT ainsi activés vont stimuler d'autres types de cellules à produire de l'IFN- γ et de l'IL-2, qui renforcent la réponse immunitaire et amplifiant ainsi le phénomène inflammatoire. Les fibroblastes, les macrophages et les lymphocytes B seront activés par l'IFN- γ et l'IL-2, et ils seront par la suite responsables de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Cette production de cytokines spécifiques va déclencher l'inflammation et, presque à long terme, la détérioration des os et du cartilage (Gerhard, 2014).

I.5.3. Phase de recrutement et inflammation:

I.5.3.1. Migration cellulaire:

L'inflammation de la synovie requiert l'intervention de cellules présentes dans le sang et plus précisément des leucocytes (LT, LB, monocytes, granulocytes neutrophiles). on peut observer l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la synovie, pour faciliter cette migration cellulaire du sang vers la synovie, et cela, dès les stades précoces de la PR.

Cette création de nouveaux vaisseaux ou angiogenèse est dépendante de plusieurs acteurs, à savoir : le VEGF, l'endothéline, ou l'angiostatine. Les cellules concernées de la migration du sang vers la synovie disposent de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium des capillaires de la synovie avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale. Une fois la migration cellulaire en cours, on retrouve principalement dans une synovie rhumatoïde : des lymphocytes T, des granulocytes neutrophiles et des macrophages (Figure 3). (Gerhard, 2014).

I.5.3.2. Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde

Les nouvelles cellules ayant migré dans la synovite constituent l'infiltrat synovial qui est à l'origine de l'inflammation articulaire, et provoque ainsi les premiers symptômes de la PR. La synovite présente alors un nombre important de cellules différentes toutes impliquées dans des interactions complexes (Figure 3) (Gerhard, 2014).

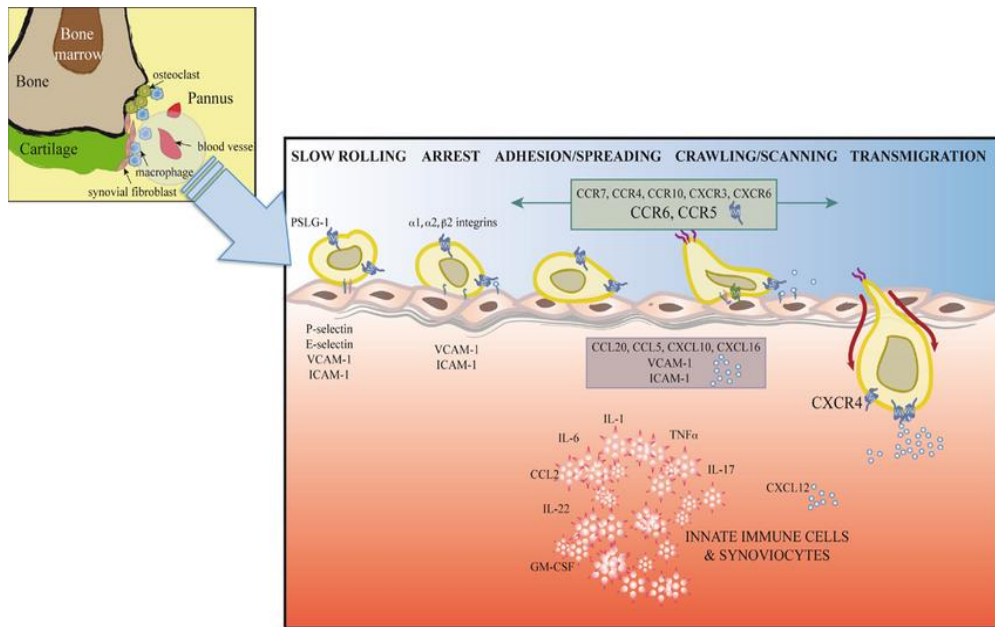


Figure 3: Modèle d'extravasation des lymphocytes T au niveau de la synovite rhumatoïde. (Mellado, 2015).

L'inflammation de la synoviale, implique de nombreux acteurs cellulaires, et intracellulaires.

I.5.4. Acteurs cellulaires

➤ **Role de cellule présentatif d'antigène (CPA)**

CPA sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T. Les CPA ne sont pas toutes dotées de la capacité de phagocytose, mais elles ont en commun leur capacité à l'endocytose des molécules extracellulaires et à la protéolyse de ces molécules à l'intérieur des lysosomes. Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et on pense qu'elles sont les principales cellules présentatrices d'antigène aux cellules

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

T dans la PR. les CD sont trouvées dans la synoviale rhumatoïde, et principalement dans les agrégats lymphocytaires et en périphérie des vaisseaux (**Ghozlani et al .,2012**).

➤ **Role de lymphocyte T**

Chez les patients atteints de PR, la proportion de ces lymphocytes T autoréactifs serait plus élevée que chez les sujets normaux et serait due à une anomalie de la sélection thymique(**Ghozlani et al .,2012**).

Au niveau synovial, les CPA interagissent in situ avec les lymphocytes T en leur présentant des peptides antigéniques associés aux molécules du CMH. La réaction lymphocytaire CD4+ induit une réponse immunitaire de type Th1 à forte production d'IFN γ , d'IL-2,IL-17 et active les lymphocytes B en plasmocytes. Les LB participent ainsi à la présentation antigénique, à l'interactivation des lymphocytes T, à la production d'autoanticorps comme le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-protéines citrullinées ; et à la production de cytokines inflammatoires (**Totoson,2015**).

➤ **Synoviocytes**

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale. Stimulés par l'IL1 et le TNF α , elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires. Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un pannus.(**Ghozlani et al .,2012**).

I.5.5..Acteurs intracellulaires

➤ **Rôle de cytokines**

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique primordial sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe, dans l'articulation rhumatoïde, un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire,(TNF α , l'IL-1 et l'IL-6) présentes en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, qui, en quantité insuffisante, ne peuvent bloquer l'action des premières.

Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également présentes dans la membrane synoviale : (TGF) β , VEGF, PDGF et FGF 1 et 2. Cette angiogenèse est

indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et poly nucléaires neutrophiles sanguins (Pillonet Michiels., 2013).

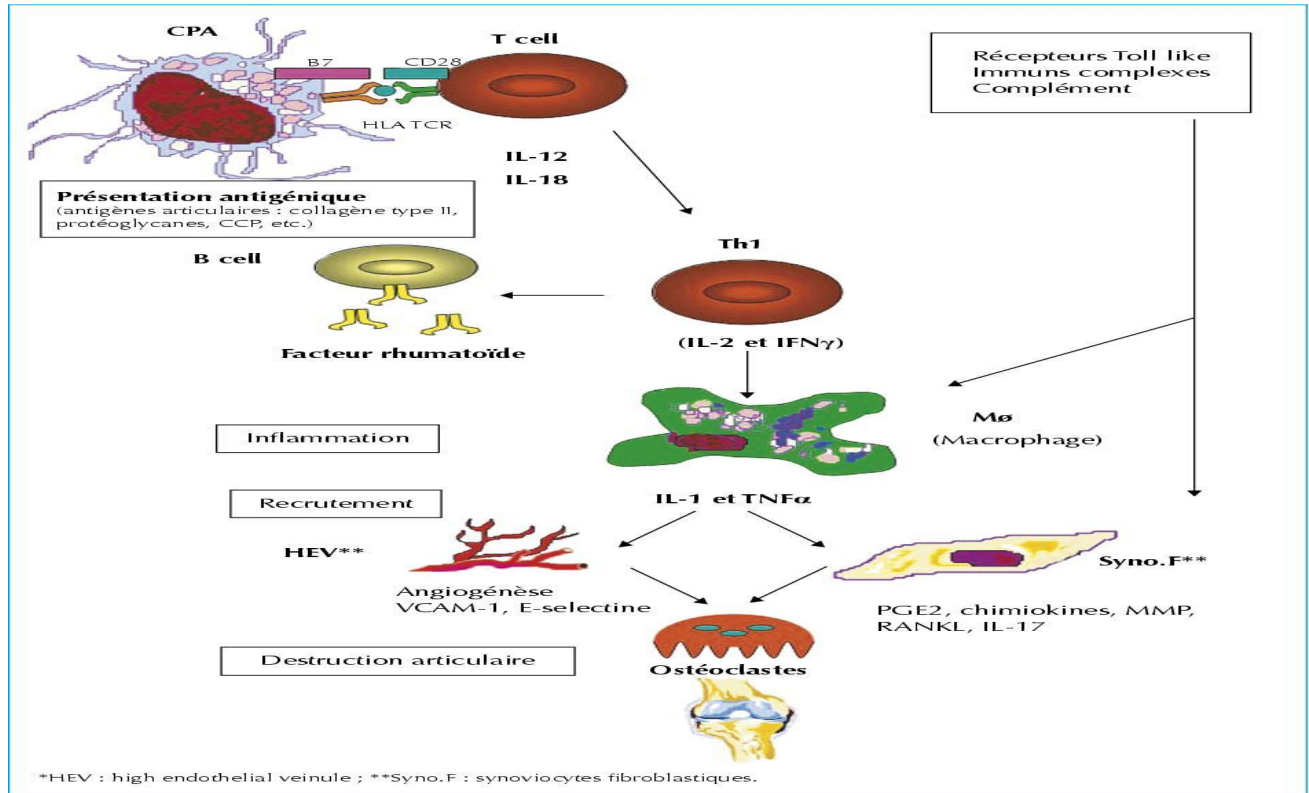


Figure 4: Schéma général récapitulatif de la physiopathologie de la PR (Totoson, 2015).

➤ les voies de signalisation

La transduction du signal permet l'activation de certains gènes qui vont permettre la production de messagers (cytokines, chimiokines), la prolifération cellulaire ou encore le déclenchement de l'apoptose. Sans ces messagers intracellulaires, la cellule pourrait difficilement s'adapter à l'environnement.

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle entraîne une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur. Cette phosphorylation entraîne l'activation en cascade des protéines kinases qui activent à leur tour des facteurs de transcription, qui régulent la synthèse des protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes cibles.

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

La phosphorylation du facteur de transcription permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel.

Les principales voies de signalisation intracellulaire impliquées dans la PR sont les voies du janus thyrusine kinase (JAK), des mitogen activated protein (MAP) kinases, qui entraîne la phosphorylation des lipides membranaires. Ces voies de phosphorylation contribuent à la fin à une synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases.(Figure 5)

L'inhibition des voies de signalisation intracellulaires empêche donc l'activation d'une cellule en réponse à un stimulus et la sécrétion de nouveaux médiateurs pro-inflammatoires et constitue une excellente cible thérapeutique (tofacitinib, baricitinib, inhibiteurs de PI-3 kinase et Syk).(Figure 5)

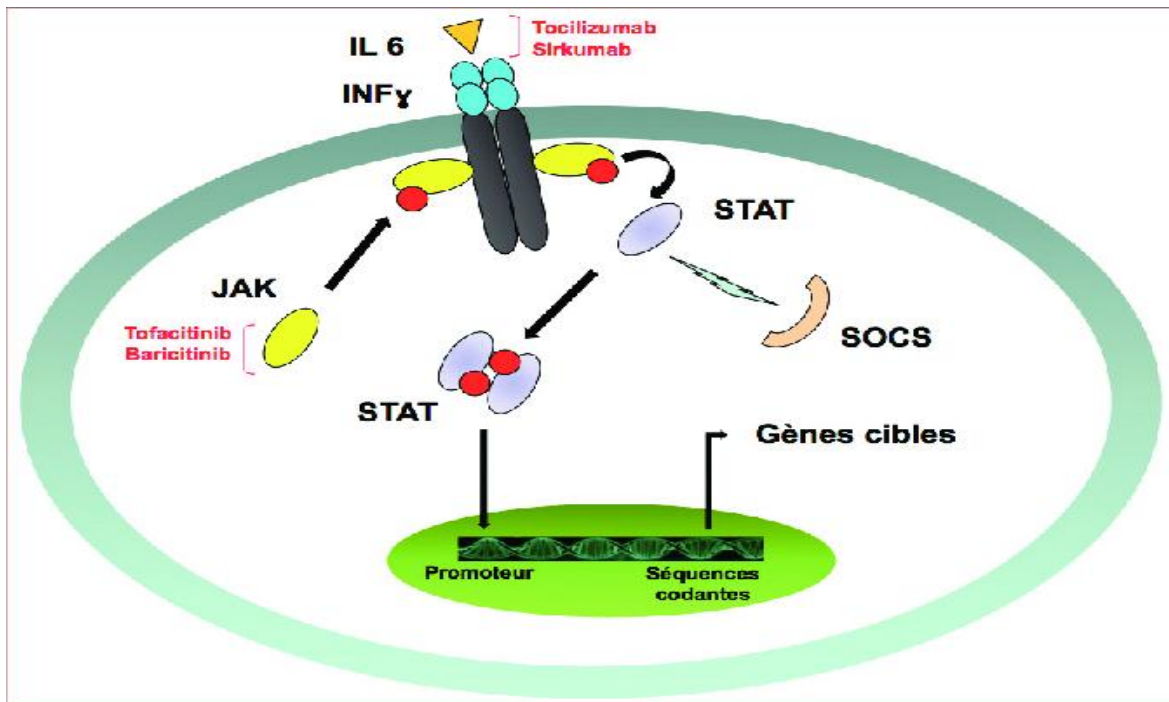


Figure 5 : Les voies de signalisation de la PR (Ghozlani et al., 2017).

I.5.4. Phase de destruction articulaire

La chondrolyse qui se traduit en clinique par un pincement du cartilage, est activée sous l'influence des métalloprotéases MMP-1 et MMP-3 secrétées par le pannus synovial. Ensuite, le système RANK-RANK ligand (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B) est activé au niveau des pro-ostéoclastes sous régulation de TNF- α , l'IL-1 et l'IL-17 entraînent progressivement une érosion osseuse.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, une vascularite segmentaire ou focale, inclue une microthrombose et une néovascularisation. L'ensemble de l'infiltrat de cellules myéloïdes associé à l'hyperplasie des synoviocytes, appelé « pannus » (Figure 6) (Totoson, 2015).

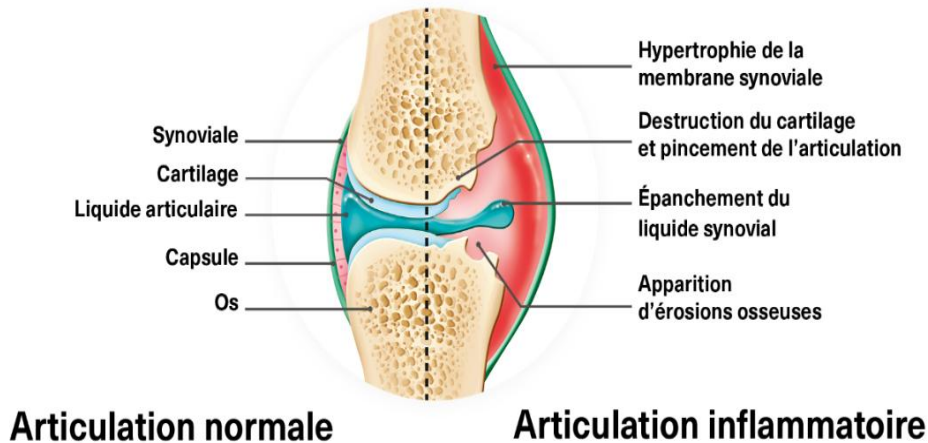


Figure 6: Destruction ostéoarticulaire au cours de la PR.

I.5.6. Phase de réparation

La phase de réparation, responsable de la fibrose articulaire, a lieu parallèlement à la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction (Pillon et Michiels, 2013).

I.6. Evolution de la maladie

Sans traitement, l'évolution de la PR est très variable et difficile à prédire, mais la tendance générale s'aggrave. Elle se traduit souvent par un handicap voire voire à un multi-handicap important.

On observe généralement une espérance de vie inférieure entre 5 et 10 ans par rapport à la population générale. Certains éléments ont une valeur prédictive de la gravité de la maladie :

Un début aigu de la maladie

- L'existence d'une atteinte extra-articulaire
- Le sexe féminin
- L'apparition précoce d'érosions radiologiques
- Un syndrome inflammatoire biologique important (une CRP supérieur à la normale)
- La positivité précoce du facteur rhumatoïde et surtout un titre élevé
- La présence d'anticorps anti-CCP à taux élevés
- Une mauvaise réponse au traitement médicamenteux
- Un statut socio-économique défavorisé(**Goubé ,2017**).

I.7. Signes biologiques et signes immunologiques

un bilan sanguin, certaines analyses immunologiques et un examen du liquide synovial, doivent être systématiquement réalisés pour diagnostic d'une PR ou au contraire d'une autre pathologie. (**Baclé,2012**).

I.7.1. Les signes biologiques

un premier bilan biologique simple à pour but l'appréciation du syndrome inflammatoire. Il est exploré au mieux par le dosage sérique de la CRP dont le taux peut s'élever considérablement 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 note une augmentation des alpha-2-globulines (en lien avec les protéines de l'inflammation)(**El Bakkouri et Fellah.,2014**), la recherche d'une variation de la numération de la formule sanguine (NFS).et la recherche d'une élévation des transaminases hépatiques(**Baclé,2012**).

I.7.2. signes immunologiques

I.7.2.1. Anticorps antinucléaires (AAN)

Les AAN ou ANA ou FAN ont été découverts pour la première fois en 1957 dans le sérum de patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LES)(**Vincent et Bart .,2013**).

Les AAN sont plus fréquemment retrouvés chez les femmes enceintes, les femmes de plus de 40 ans et les personnes âgées. Ils peuvent également être positifs dans certaines pathologies (**Brito et al.,2021**).

Si la présence d'anticorps SSA pouvait être associée à la PR dans le cadre du syndrome de Sjögren secondaire, d'autres caractéristiques des ANA permettraient généralement d'identifier d'autres connectivités (lupus, polymyosites, connectivités indifférenciées...etc.) qui pourraient être détectées des arthralgies inflammatoires(**El Bakkouri et Fellah.,2014**).

I.7.2.2. Facteur Rhumatoïde (FR)

Les facteurs rhumatoïdes sont des autoanticorps dirigés contre le fragment cristallisable (Fc) des immunoglobulines G humaines et animales, découverts en 1940 par Waaler dans le sérum de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Les FR sont des immunoglobulines d'isotypes IgG, IgA et IgM dirigées contre des déterminants antigéniques situés sur les chaînes lourdes du fragment cristallisable (Fc) des IgG. Il s'agit le plus souvent d'IgM.

La plupart des patients présentant une PR ont un FR positif. Le FR est produit dans l'articulation par les plasmocytes situés dans les follicules lymphoïdes de la synovite rhumatoïde . Les complexes immuns constitués d'IgG et de FR rendent compte d'une part importante de la

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

pathogénie de la PR : par leur dépôt et la fixation du complément , ils contribuent aux phénomènes inflammatoires et participent aux destructions articulaires caractéristiques de la PR. (Dubrous *et al.*, 2003 ; Charpin, 2011). Les FR sont peu sensibles avec 50 % des PR débutantes et 25 % des PR anciennes sont séronégatives et peu spécifiques)

I.7.2.3. Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés

I.7.2.3.1. La citrullination

La citrullination, ou désamination, est une modification post-traductionnelle des protéines qui consiste en la transformation de résidus peptidyl-arginyl en résidus peptidyl-citrullyl avec libération d'ammonium. Elle est réalisée par des enzymes (PAD). La citrullination est due à deux isotypes PAD 2 et PAD 4. (Figure 7)

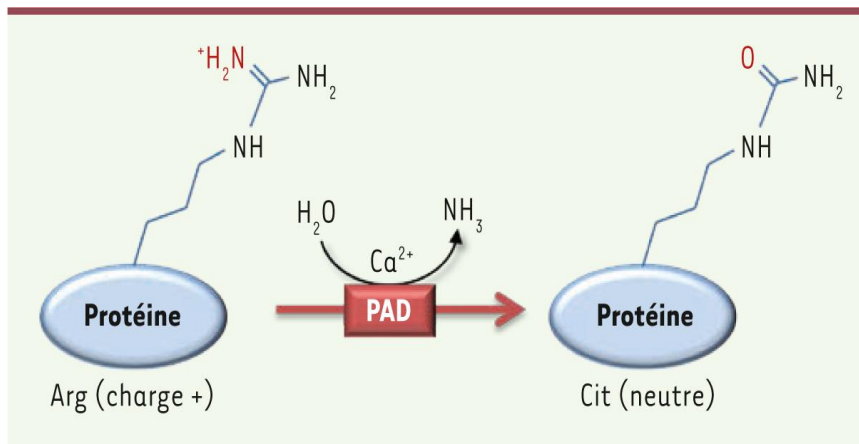


Figure 7: Processus de citrullination catalysé par les PAD

humaines. PAD : peptidylarginine désiminase.

La citrullinisation joue un rôle important dans la kératinisation de la peau, la protection des neurones, la plasticité du système nerveux central, la régulation des gènes, mais aussi dans le fonctionnement du système immunitaire. Un dysfonctionnement peut aboutir au développement de pathologies, tels que la formation de tumeurs, le psoriasis, etc. Dans le cas de la PR, ce sont des peptides présents au niveau des articulations, enrichis en citrulline, qui deviennent des auto-antigènes à l'origine de la réponse inflammatoire. (Figure 8)

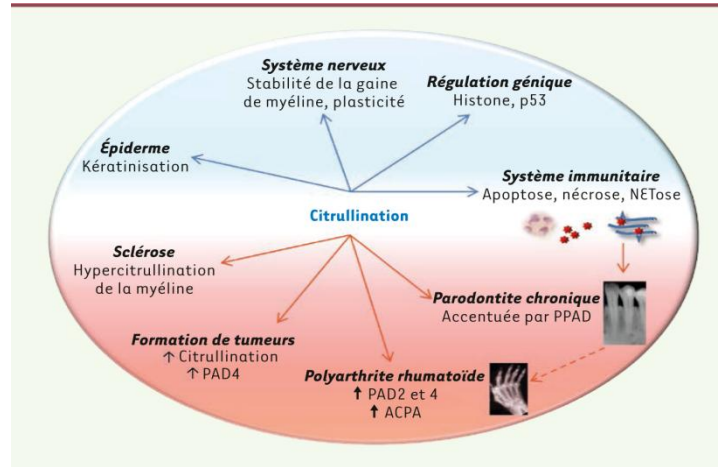


Figure 8: Processus de citrullination catalysé par les PAD
(Desclos-Theveniau et al., 2020).

I.7.2.3.2. Citrullination et la polyarthrite rhumatoïde

- **Les anticorps antiprotéines citrullinées et des protéines citrullinées**

Ils sont présents dans l'articulation rhumatoïde. Les anticorps antiprotéines citrullinées sont synthétisés et sécrétés localement par les plasmocytes du pannus rhumatoïde, et dans ce tissu, leurs principales cibles sont des formes citrullinées des chaînes α et β de la fibrine.

- **PAD 4**

Le gène PAD 4 est polymorphe, il existe deux allèles prédominants dont l'un est associé à la PR. L'ARN messager de l'allèle associé est plus stable que celui de l'allèle non associé, ce qui aboutirait chez les sujets porteurs de cet allèle à une production plus importante d'enzyme, et donc de protéines citrullinées.

- **Relation possible entre certains haplotypes d'HLA-DR4 et la synthèse d'anticorps antiprotéines citrullinées**

La synthèse d'anticorps antiprotéines citrullinées dans le tissu synovial rhumatoïde joue un rôle important dans la physiopathologie de la PR. La citrullination des protéines synoviales n'apparaît pas comme étant spécifique de la PR mais serait plutôt la conséquence d'un processus

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

inflammatoire (Bas,2005). Il a été montré que les peptides citrullinés étaient liés avec plus d'affinité que les peptides non citrullinés par les allèles de HLA-DR portant l'épitope partagé mais non par ceux ne comportant pas cet épitope. Les complexes HLA-peptides citrullinés conduiraient à une réponse immunitaire inappropriée, s'accompagnant d'inflammation chronique (Bas,2005). (Figure9)

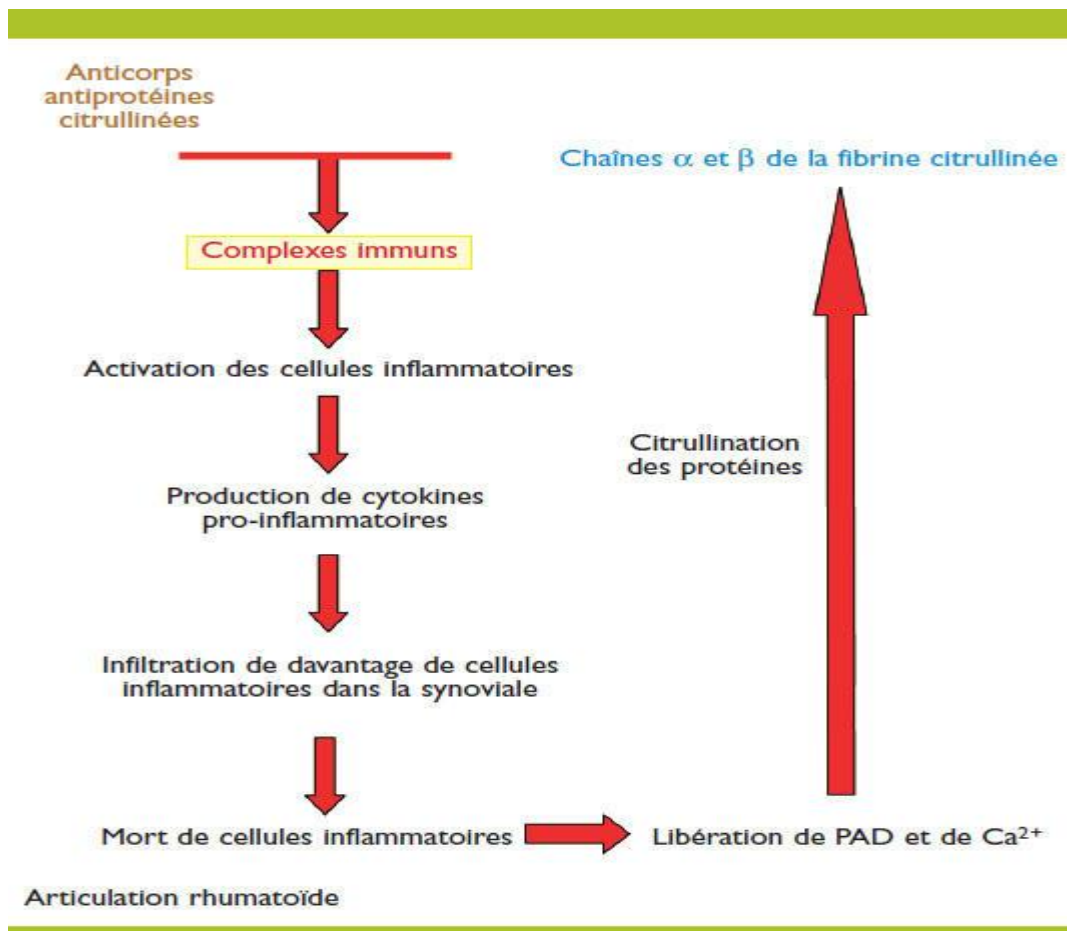


Figure9: Un mécanisme montrant comment les protéines d'anticorps produites localement peuvent aider à perpétuer l'inflammation et l'arthrite chronique (Bas,2005).

I.7.2.3.3. l'intérêt diagnostique et pronostic d'anticorps anti-CCP

Les anti-CCP sont des biomarqueurs équivalents au FR en sensibilité mais plus spécifiques que le FR. De plus, on retrouve rarement une augmentation des anticorps anti-CCP dans d'autres pathologies. Cela permet une distinction plus facile entre la PR et les autres pathologies arthritiques où généralement les anticorps anti-CCP sont négatifs mais pour lesquelles le FR est positif (rares cas de LES avec arthrite érosive, arthropathie liée à l'hépatite C chronique, par exemple). Il est important d'ajouter que les patients souffrant d'une PR avec un FR négatif ont fréquemment des anticorps anti-CCP positifs (jusqu'à 30% des cas), ce qui prouve l'indépendance entre ces deux biomarqueurs. Les anticorps anti-CCP doivent être considérés à la fois comme un marqueur diagnostique et pronostique car ; La présence des anticorps anti-CCP est corrélée au degré d'activité de la maladie et au développement d'érosions osseuses. Plusieurs études ont montré que les anti-CCP sont souvent présents avant même l'apparition des symptômes de PR (jusqu'à quatorze ans). Par conséquent, ce marqueur permet l'identification précoce de la maladie . Le dosage peut être répété lorsque le patient présente des symptômes sévères malgré un premier dosage d'anti-CCP négatif. Il faut cependant se rappeler qu'un taux d'anticorps anti-CCP négatif (tout comme un FR négatif) n'exclut pas une PR, du fait de leur sensibilité imparfaite. Il est recommandé dans ce contexte de contrôler les anticorps anti-CCP à 3-6 mois (Vincent et Bart.,2013).

I.7.2.3.4. Les cibles des anti-CCP

a. Les auto-anticorps anti-fibrine citrullinée

La fibrine est présente dans les articulations. Il a été montré que la cible majeure des ACPA dans le tissu synovial des patients atteints de PR est la fibrine citrullinée (chaînes a et b) . La fibrine est donc un auto-antigène naturel de la PR. Deux épitopes au sein de la fibrine ont été précisés par la suite. Il s'agit sur la chaîne B de la région 60-74 (comprenant 3 citrullines en position 60, 72 et 74), et sur la chaîne a la région 36-50 (comprenant 2 citrullines en 38 et 42). La combinaison de ces épitopes identifie 100% des patients PR qui ont des ACPA .

b. Les auto-anticorps anti-vimentine citrullinée ou anti-Sa

ont été décrits dans la PR en 1994 pour un patient dont les initiales étaient "Sa". Ces anticorps reconnaissent une protéine de 50 kDa sur des extraits de placenta, rate, et tissu synovial humains . Il a été montré ensuite que les auto-anticorps anti-Sa reconnaissent la vimentine citrullinée . La vimentine est une protéine des filaments intermédiaires(Charpin,2011).

c. Anticorps anti-kératine

La recherche des AKA a depuis longtemps son indication dans le diagnostic de la PR. Elle est réalisée par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de rat.

Cependant, ces tests sont moins sensibles que la recherche d'anti-CCP pour diagnostiquer la PR. Aussi, ils ne permettent pas d'établir le pronostic d'évolution de la maladie .Les performances des AKA étant donc inférieures à celle des anti-CCP(Charpin,2011).

I.7.2.3.5. Autres marqueurs immunologiques

a- Un nouveau peptide viral citrulliné nommé VCP2 (Viral citrullinated peptide) dérivé du virus d'Epstein-Barr protéine codée par le virus EBNA-2 a été identifié. Il a été démontré que les trois isotypes des anticorps anti-VCP2 sont de bons et sensibles outils diagnostique, étant détectés presque exclusivement chez les patients atteints de PR par rapport à des sujets témoins et des patients souffrant d'autres maladies auto-immunes.

b- Anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA)

La recherche des ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), observés dans certaines vascularites et glomérulonéphrites, s'inscrit dans la même démarche de diagnostic différentiel car ces vascularites peuvent s'accompagner, elles aussi, de douleurs articulaires de rythme inflammatoire(El Bakkouri et Fellah.,2014).

I.8. Critères diagnostiques

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie dont l'évolution est extrêmement variable d'une personne à l'autre. Son diagnostic débutant est difficile et se fait essentiellement à partir des symptômes cliniques dont les deux principaux sont :

Critères établis par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR) datant de 1987 (Tableau). Mais ces critères étaient critiqués pour leur manque de spécificité, principalement pour des PR précoces.

C'est pourquoi, en 2010, de nouveaux critères ont été proposés par le Collège Américain de Rhumatologie (l'ACR) et la ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR), afin de diagnostiquer la PR de manière plus précoce et par conséquent d'augmenter les chances d'efficacité thérapeutique ; ces critères ne sont applicables que chez des personnes avec au moins une synovite clinique au niveau d'une articulation (Delay, 2018). (Tableau 2)

Tableau 2: Critères de la classification de PR selon les collèges américains et européens ACR/EULAR

Les rhumatismes inflammatoires chroniques	
Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif ET ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 x normale) OU ACPA faiblement positif (1 à 3 x normale)	2
FR fortement positif (> 3 x normale) OU ACPA fortement positif (> 3 x normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale ET VS normale	0
CRP anormale OU VS anormale	1
PR : score ≥ 6	

*Les essentiels d'après les congrès 2013
D'après Aletaha D et al., Ann Rheum Dis 2010;69(9):1580-8*

Selon ces nouveaux Critères de classification le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde est posé si le Score est > 6 .

Ce score prend en compte les atteintes articulaires, la sérologie, la durée des symptômes et la biologie.

I.9. Signes radiologiques

La présence de signes radiologiques est le dernier élément du diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. Pour cela, le rhumatologue prescrira une radiographie des os. Ce sont des signes de progression de la maladie, et leur présence précoce indique une exacerbation sévère de la maladie. Les anomalies parfois constatées au début de la maladie peuvent être variées : un épaissement des parties molles juxta-articulaires, une déminéralisation épiphysaire, ou encore de minimes érosions osseuses ou des pincements articulaires traduisant l'amincissement du cartilage (des éléments qui deviendront des indices de sévérité de la maladie durant la phase d'état). L'échographie couplée au doppler haute performance permet de détecter les synovites actives et les érosions débutantes à un stade très précoce de la maladie et est maintenant couramment utilisée en routine. (Figure 10)

D'autres examens d'imagerie peuvent être pratiqués, notamment l'IRM qui permet aussi de dépister l'œdème inflammatoire épiphysaire (Goubé, 2017).

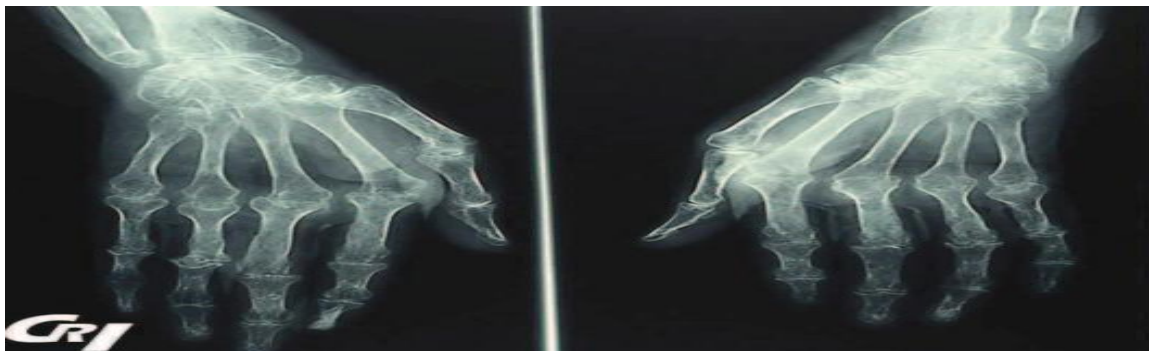


Figure 11: Aspect radiographique typique d'une PR évoluée ; importantes lésions bilatérales de carpite à tendances fusionnantes, multiples arthropathies globalement bilatérales et symétriques

des MCP et IPP (Baclé, 2012).

I.10. Traitement de polyarthrites rhumatoïdes

En fonction de la certitude diagnostique, de la présence de marqueurs biologiques et des données de la radiographie, on distingue généralement les polyarthrites rhumatoïdes : « certaines / possibles » « séropositives / séronégatives », « érosives/ non érosives » , « destructrices /non destructrices »). Et comme la PR est une maladie auto-immune qui évolue de façon chronique, avec des phases de poussées et de rémission ; Cette classification est importante à considérer pour estimer le pronostic de la maladie et adapter au mieux les propositions de traitement (**Cantagrel et al.,2018**).

Les objectifs de la thérapeutique actuelle sont :

- * Le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire.
- * La prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires.
- * Le maintien de la qualité de la vie, et de la fonction.

Il existe plusieurs modalités de traitement :

I.10.1.Médicamenteux

❖ Le traitement symptomatique (traitements de crise)

Les médicaments antidouleur interviennent dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde ; ils ne traitent que les symptômes de la maladie, dont les principaux sont la douleur et la raideur des articulations ; ce sont des médicaments qu'ils n'empêchent pas l'évolution de la PR, dans le sens où ils n'en traitent pas la cause. Ils sont surtout utilisés au début de maladie, et ensuite de façon intermittente, en cas de douleurs afin de soulager . Parmi eux, on retrouve :

- **un antalgique** : la plus utilisé est le paracétamol ; et on peut utiliser des antalgiques de palier 2 s'il est insuffisant. Les morphiniques sont exceptionnellement utilisés sauf en cas de phénomène aigu. Ils seront utilisés en cure courte(**Combe,2006**).

- **un anti-inflammatoire** :

➤ les anti-inflammatoire non stéroïdien

Les AINS utilisés dans la PR sont nombreux, ils sont très utiles du fait de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique. Ils peuvent être prescrits en association avec le traitement de fond

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

lorsque les AINS ne soulagent pas suffisamment les symptômes. On peut citer les plus connus le Voltarène®, Feldène®, Célébrex® au bien L'ibuprofène (par exemple, Advil® et Motrin®), le naproxène (par exemple, Anaprox® et Naxen®).

-les anti-inflammatoire stéroïdien (corticoïdes) : Les corticoïdes (cortisone, prednisone, prednisolone) sont des médicaments très efficaces pour diminuer l'inflammation et soulager les douleurs et les raideurs articulaires. Ils pourraient aussi retarder l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde, surtout lorsqu'ils sont utilisés en association avec un antirhumatismal de fond **(Berner et Gabay.,2014).**

-Les traitements de fond de la PR : Les traitements de fond c'est le traitement de la cause de la maladie; ont pour rôle de ralentir, voire d'arrêter les anomalies de l'inflammation responsables *de la progression de la maladie **(Luong Ba et Gabay.,2014).** Il existe deux classes majeures de traitement de fond de la PR :

-les traitements de fond dits «synthétiques» (sDMARD pour synthetic modifying antirheumatic drugs) qui se divisent en traitements «conventionnels» (csDMARD) et «ciblés» (tsDMARD) . Ces derniers incluent les traitements ciblant les voies de signalisation intracellulaire tels que les inhibiteurs de kinase.

-les traitements de fond «biologiques» (bDMARD) se divisent en biologiques originaux et biosimilaires (boDMARDs et bsDMARDs, respectivement) **((Luong Ba et Gabay.,2014).)**

➤ **Traitements conventionnels (csDMARD) :** cette classe comprend différents médicaments tels que :

- **Le méthotrexate :** il s'agit d'un médicament de "synthèse", immunosuppresseur, utilisé fréquemment en première intention. et en cas d'intolérance ou d'inefficacité, d'autres choix thérapeutiques sont possibles tels que l'hydroxychloroquine

➤ **Traitement synthétique ciblé (tsDMARD)**

Le tofacitinib est un inhibiteur de la kinase JAK, bloquant ainsi notamment la transmission de signaux par les récepteurs de certaines cytokines participant normalement à l'activation, la prolifération et la fonction des lymphocytes, ainsi qu'à d'autres activités inflammatoires,

provoquant ainsi une modulation de différents aspects de la réponse immunitaire ((**Luong Ba et Gabay.,2014**)).

➤ **Les traitements de fond biologiques ou les biothérapies** : Les biothérapies ont une efficacité remarquable sur l'inflammation articulaire et sur la progression des lésions radiologiques.

Ces molécules sont des immunoglobulines qui ressemblent un peu à ceux présents naturellement dans notre corps : ils luttent contre les virus, les bactéries. (**Cantagrel et al.,2018**)

- Les anti-TNF-alpha

Les anti-TNF sont les agents biologiques les plus efficaces actuellement, le TNF-alpha est une cytokine qui contrôle la production de nombreux médiateurs de l'inflammation et de la destruction osseuse et cartilagineuses. Les effets de cette protéine sont conditionnés à son interaction avec des récepteurs spécifiques à la surface des cellules. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, les récepteurs ne sont pas suffisants pour équilibrer le nombre de TNF-alpha libres. Cet excès va déclencher la cascade infernale d'effets inflammatoires et dommageables pour les articulations.

Développer des molécules capables de bloquer l'action des TNF-alpha est ainsi apparu comme un moyen privilégié de traiter des malades. Les effets secondaires des anti-TNF sont surtout infectieux avec des infections communes et opportunistes. Trois anti-TNF-alpha sont utilisés actuellement dans le traitement de PR.

- L'etanercept (Enbrel®)
- L'infliximab (Remicade®)
- L'adalimumab (Humira®)

-Les inhibiteurs de l'interleukine 1

L'interleukine 1 a démontré un rôle clé dans le développement de l'inflammation et la destruction de l'articulation dans le processus de la polyarthrite rhumatoïde.

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Il existe à ce jour une molécule anti-interleukine-1 commercialisées contre la polyarthrite rhumatoïde : l'anakinra (Kineret®) .

-Les inhibiteurs de l'interleukine-6

L'interleukine 6 est une cytokine clé dans la régulation de l'inflammation aiguë et chronique et joue un rôle de messenger biologique entre les cellules impliquées dans ce processus. Une hyperproduction d'IL-6 et de son récepteur (IL-6R) provoque l'inflammation et les lésions articulaires associées à la polyarthrite rhumatoïde, mais également les manifestations générales comme la fatigue, l'anémie, l'augmentation du risque cardiovasculaire...

Le traitement déjà commercialisé est le tocilizumab (RoActemra®) , d'autres sont en phase de développement ou font l'objet de discussions avec les autorités de santé : le sarilumab (Kevzara ®), le sirukumab (Plivensia ®), l'olokizumab... **.(Candil et Zufferey.,2017)**

➤ **Les traitements de fond biosimilaire**

Le biosimilaire est une biothérapie dirigée contre une cible particulière (par exemple le TNF), mais fabriquée par une firme pharmaceutique différente de celle qui a développé la molécule pour la première fois. On appelle cette molécule traitement « parental » ou « original » ou « bioréfèrent ».

➤ **Traitements locaux**

On utilise les traitements locaux lorsqu'une articulation reste douloureuse et /ou inflammée alors que le reste de la maladie est bien contrôlée.

L'objectif de ce traitement est d'agir directement sur l'articulation par :

- Les infiltrations de corticoïdes au sein de l'articulation cible.
- Les orthèses, qui immobilisent l'articulation.
- Les interventions chirurgicales telles que la synovectomie pour retirer la partie enflammée et nettoyer les tendons ou l'arthrodèse pour bloquer l'articulation dans une position (ce qui supprime la douleur).
- La pose de prothèses pour remplacer tout ou partie de l'articulation **(Chemseddine et al .,2019).**

I.10.2 .Non médicamenteux.

- La Chirurgie : Synovectomie , Remplacement de l'articulation
- Exercice physique
- Physiothérapie et rééducation
- Alimentation
- Soutien psychologique(**Gherci,2019**)

CHAPITRE II :
MATERIEL
ET
METHODE

II. Matériel et Méthodes

Notre étude a pour objectifs d'étudier l'apport de la recherche d'auto-anticorps anti CCP dans le diagnostic de la maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde). Pour atteindre ces objectifs nous avons réalisé une étude au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer (C.A.C) Blida « laboratoire central » ; portant sur 46 patients externes et internes sur une période de 4 mois allant de la fin Février 2022 jusqu'à la fin juin 2022.

II.1 Matériels

II.1.1. Matériel Biologique

➤ Le type de l'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude prospective portée sur l'interrogatoire des patients à l'aide d'une fiche questionnaire (voir l'annexe) au niveau du laboratoire du centre anti cancer, les réponses aux questions sont représentées par des codes binaire (oui-non /présent-absent) .

Cette étude a ciblé des patients de différentes tranches d'âges, répartis entre les deux sexes et qui répondent aux différents critères, basée sur le dosage principalement de l'anti-CCP et des différents paramètres (FR, AAN, CRP) .

➤ Le critère d'inclusion:

Des patients présentant des signes cliniques et radiologiques en faveur la PR.

➤ Recueil des sérums

Le sérum des patients a été prélevé à partir d'échantillons de sang veineux dans des tubes secs après centrifugation pendant 10 minutes à 3000 tr/min.

Les sérums sont transférés dans des tubes Eppendorf et préparés le jour même ou conservés à -20°C et utilisés ultérieurement.

Réactifs

Les trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres étudiés dans ce travail sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau 3: Les trousse des réactifs et les principes analytiques des différents paramètres étudiés.

Paramètre à doser	Anti-CCP	FR : LATEX FR	AAN	CRP
Nom de la trousse	Elecsys Anti-ccp		IFI sur cellule Hep-2	LATEX CRP
Principe analytique	Méthode sandwich Technique ECL	Méthode D'agglutination	Photométrie d'absorbance	Méthode D'agglutination
Automate utilisé	Cobas e411		Microscope à fluorescent	

II.2.Méthode

Les sujets de notre cohorte ont bénéficié des explorations suivantes :

Technique Electrochemiluminescence immunoassays (ECLIA) : permettant la détection et le dosage des auto -anticorps CCP .

-IFI sur cellule Hep-2 : permettant la recherche d'auto-anticorps anti-nucléaire (AAN).

-Test d'agglutination : permettant le dosage d'immunoglobulines sériques (FR).

Toutes les méthodes utilisées pour le dosage des auto-anticorps reposent sur la réaction spécifique « Antigène-Anticorps (Ag-Ac) ».

II.1.Dosage d'Auto anti CCP par la technique Electrochemiluminescence immunoassays (ECLIA) :

Le dosage d'Auto anti CCP est réalisé sur l'analyseur Cobas e411(Figure12) basé sur un test d'électrochimiluminescence (ECL), qui est une technologie de détection très sensible destinée aux immuno-essais hétérogènes, associés à des résultats précis et fiables. Le principe est basé sur une réaction de chimiluminescence qui entraîne l'émission de lumière qui est précédée par une réaction électrochimique.



Figure 11: analyseur COBAS e411.

Principe

▪ **1ère incubation :** les échantillons sont incubés avec des peptides cycliques citrullinés biotinylés et un anticorps monoclonal anti-IgG humaine (ruthénylée). Il se forme un complexe (sandwich) si des anticorps anti-CCP sont présents dans l'échantillon.

2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

▪ Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

▪ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

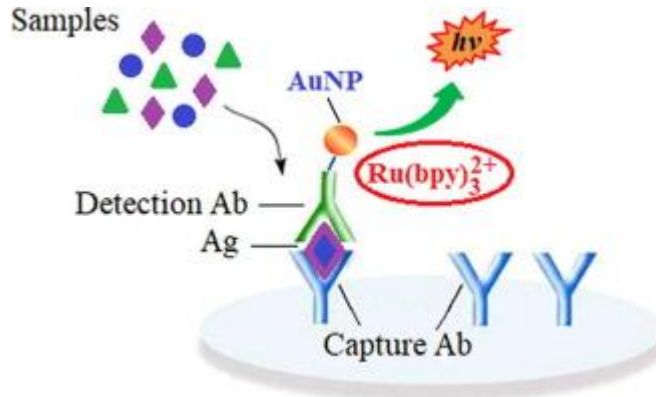


Figure 12: principe de dosage de Anti-CCP par technique ECLIA

II.2. Recherche de dosage des anticorps anti-nucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule Hep-2:

Les anticorps antinucléaires, appelés encore auto-anticorps sont des anticorps spécifiques de différents composants nucléaires : acides nucléiques, histones, ribonucléoprotéines qui s'attaquent les noyaux des cellules normales de l'organisme, que ces anticorps considèrent comme étrangers et agressifs.

Les anticorps antinucléaires sont mis en évidence par l'immunofluorescence indirecte ; puis, si le dépistage est positif, il se poursuit par une étape d'identification par la technique ELISA dont l'objectif est la caractérisation du ou des antigènes cibles reconnus par l'ANA dépisté. .

Dans ce cas, l'IFI est un examen microscopique d'un échantillon de sérum du sang, effectué au laboratoire, qui permet de mettre en évidence les anticorps , après contact avec la fluorescéine (colorant spécifique). C'est pour détecter le noyau cellulaire cible et spécifier le type d'anticorps mis en évidence, car il existe plusieurs types d'anticorps antinucléaires correspondant à chacune des maladies en cause.

Principe de l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2

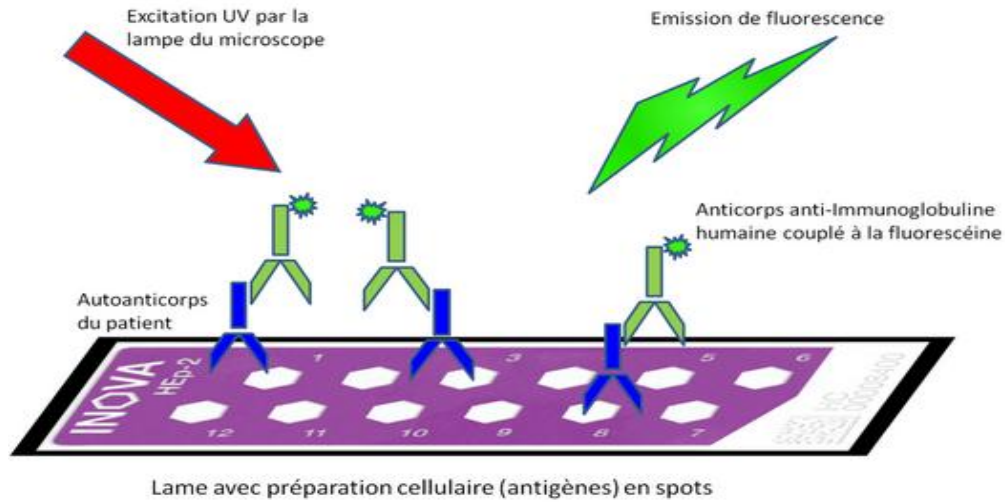
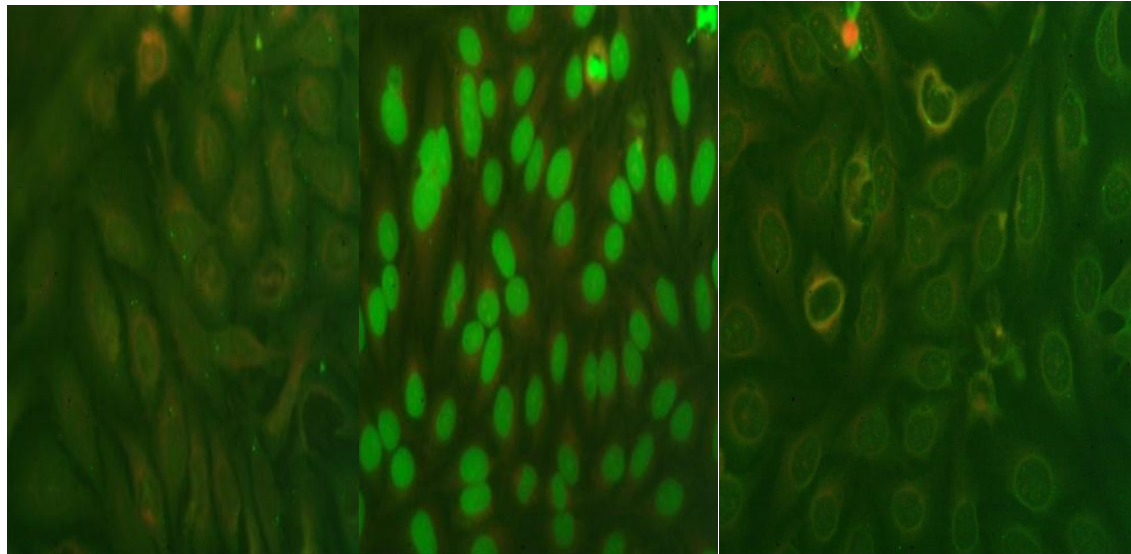


Figure 13: Principe de IFI sur cellules HEp-2

le sérum du patient est incubé à des dilutions croissantes avec des cellules HEp-2 («human epithelial cell line type 2»). Les anticorps fixés sur ces cellules sont révélés grâce à un conjugué anti-IgG humain marqué par un fluorochrome (les anticorps non liés sont éliminés au lavage) . Ce dernier permet ainsi de mettre en évidence les anticorps du patient liés aux antigènes présents dans la cellule. L'aspect de la fluorescence dépend de la localisation de l'antigène auquel se lie l'anticorps, et est ainsi un indicateur du type de connectivité sous-jacente. Cet aspect sera décrit comme nucléolaire, (homogène, moucheté, centromère) .

-Interprétation des résultats

Les différents aspects observés dépendent du type et de la quantité des Auto-Ac présents dans l'échantillon. Les aspects suivants peuvent être observés :



Négatif

Homogène

Moucheté

Figure 14: Fluorescence du noyau : cellules Hep-2

II.3. Les tests d'agglutination :

- Facteur Rhumatoïde (FR) :

Les FR est une famille hétérogène d'auto-anticorps réagissant avec le fragment Fc des IgG humaines et animales. Classiquement, ils sont d'isotope IgM, mais il peuvent être de classe IgA et IgG (en absence de précision sur la prescription ou le résultat, ce sont toujours les FR IgM qui sont concernés).

Les facteur rhumatoïde sont présent dans nombreuses pathologie rhumatologiques et infectieuses (présent dans 80 % environ des polyarthrites rhumatoïdes).

Le FR a d'abord été mis en évidence par des tests d'agglutination d'un support saturé d'IgG (réaction de Waaler-Rose, test au latex).

Latex :

Principe :

basée sur la réaction d'agglutination entre le facteur rhumatoïde (FR) de l'échantillon du patient ou du sérum de contrôle et l'immunoglobuline humaine G (IgG), qui est enrobée sur des

particules de latex de polystyrène. Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant le FR conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible. Une réaction positive est indiquée par une agglutination marquée et visible des particules de latex dans la zone de la plaque.

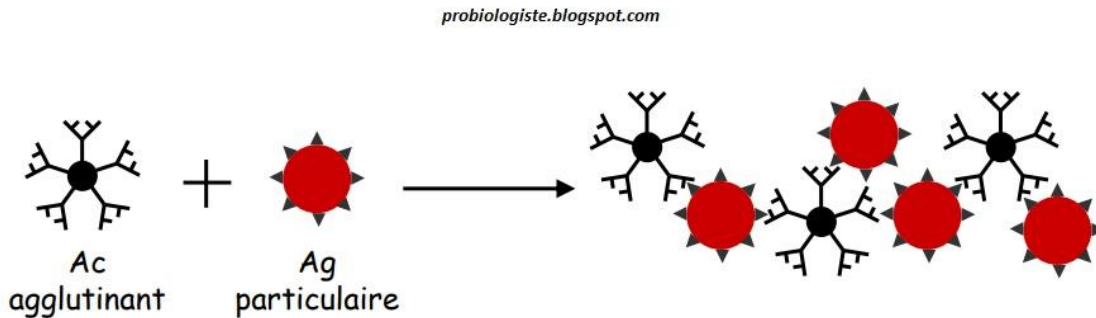


Figure15 : principe de réaction d'agglutination de FR

Protéine C Réactif (CRP) : C'est un test d'agglutination au latex sur lame qui permet la détermination qualitative et semi-quantitative de la Protéine C-réactive (CRP) dans le sérum humain

Principe:

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine.

Le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes.

La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de CRP dans le spécimen.

Chapitre III
RESULTATS
ET
DISCUSSION

CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. Répartition des patients selon le sexe

Parmi nos 46 patients suspects de la PR, 38 patients sont de sexe féminin, soit 83%, et seulement 8 patients de sexe masculin, soit 17%, le sex-ratio est donc de 1H/5F(Figure16).

L'analyse de nos résultats montre une large prédominance féminine qui peut être expliquée par la relation étroite entre le système immunitaire et le facteur hormonal (des œstrogènes et de la progestérone). Les œstrogènes régulent des processus physiologiques variés. En outre, ils représentent un facteur de risque durant l'auto-immunité, comme en témoigne la prévalence plus élevée des pathologies auto-immunes chez les femmes en âge de procréer, et une réponse accrue à l'interféron de type I, la différenciation des lymphocytes T auxiliaires CD4+ et la survie des lymphocytes B auto-réactifs(Le Guern, 2020).

Contrairement aux femmes, la sécrétion persistante de testostérone chez l'homme protège contre le développement de la polyarthrite rhumatoïde.

En effet, la testostérone a des effets suppresseurs sur le système immunitaire, en inhibant la production de cytokines pro inflammatoires, la différenciation Th1, la production d'anticorps et d'immunoglobulines, l'activité cytotoxique des cellules NK, et potentialise l'expression de cytokines anti-inflammatoires. et cela peut être lié, au moins en partie, à la capacité de la testostérone à moduler le développement d'anticorps contre la polyarthrite rhumatoïde(Le Guern, 2020).

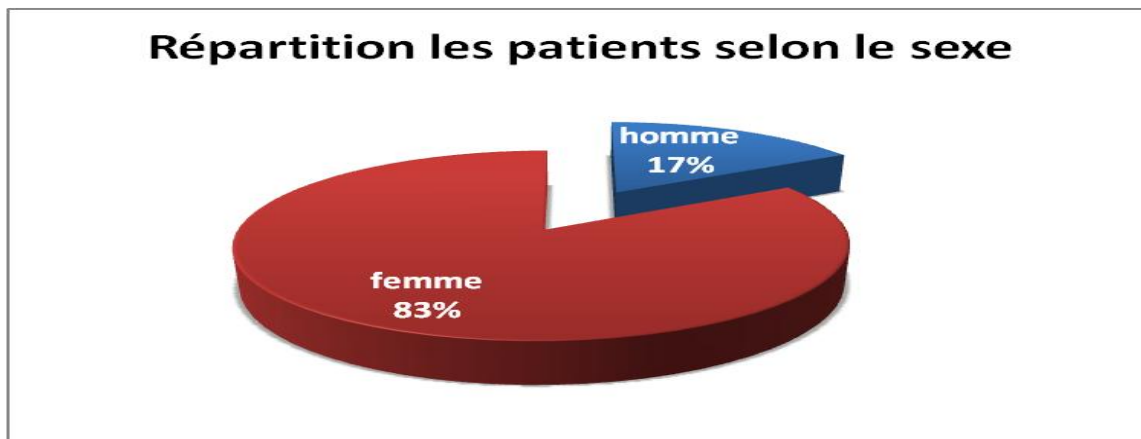


Figure16 : Répartition des patients selon le sexe

-III.2. Répartition des patients selon les tranches d'âges

À partir de ces données, il en ressort que cette pathologie peut être rencontrée à différentes tranches d'âge, mais la tranche d'âge la plus touchée est celle se situant entre 38 et 48 ans représentant 28% de notre population, suivie par la tranche d'âge se situant entre (27 et 37 ans) qui représente 18 % des patients, et entre (49-59) qui représente 18 % des patients avec une moyenne d'âge de 42.5 ± 27.17 ans pour les hommes et 43.88 ± 13.30 ans pour les femmes (Figure 17).

Il a été estimé dans une étude précédente que l'âge de survenu de la PR varie entre 45 et 55 ans (Krams et al., 2017).

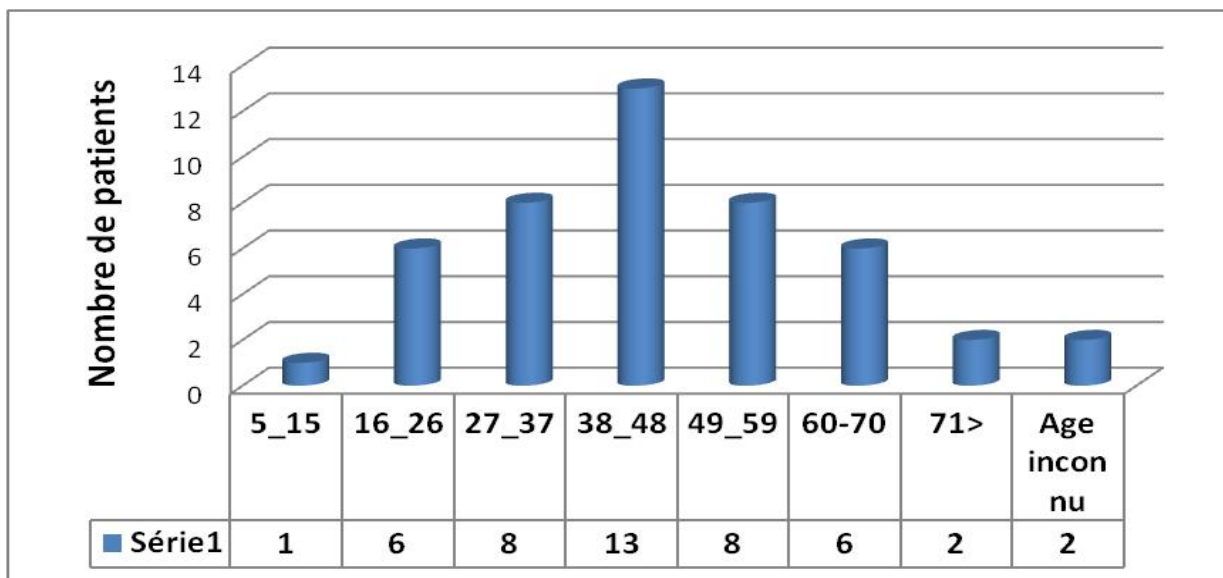


Figure 17: Catégorisation des patients selon les tranches d'âges

III.3. Répartition des patients selon les signes cliniques

Selon la figure 18 : 39% de nos patients souffrent d'arthralgies, alors que l'arthrite touche 20% de nos patients. Les manifestations extra-articulaires sont faiblement retrouvées.

La PR est une maladie inflammatoire rhumatismale touchant plusieurs articulations dont les polyarthralgies (en particulier les poignets, les mains et les doigts), les arthrites, la raideur matinale sont les symptômes les plus abondants. De plus, des manifestations extra-articulaires

CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSION

peuvent apparaître dans certains cas, ce qui est compatible avec les données internationales (Daïen *et al.*,2018).

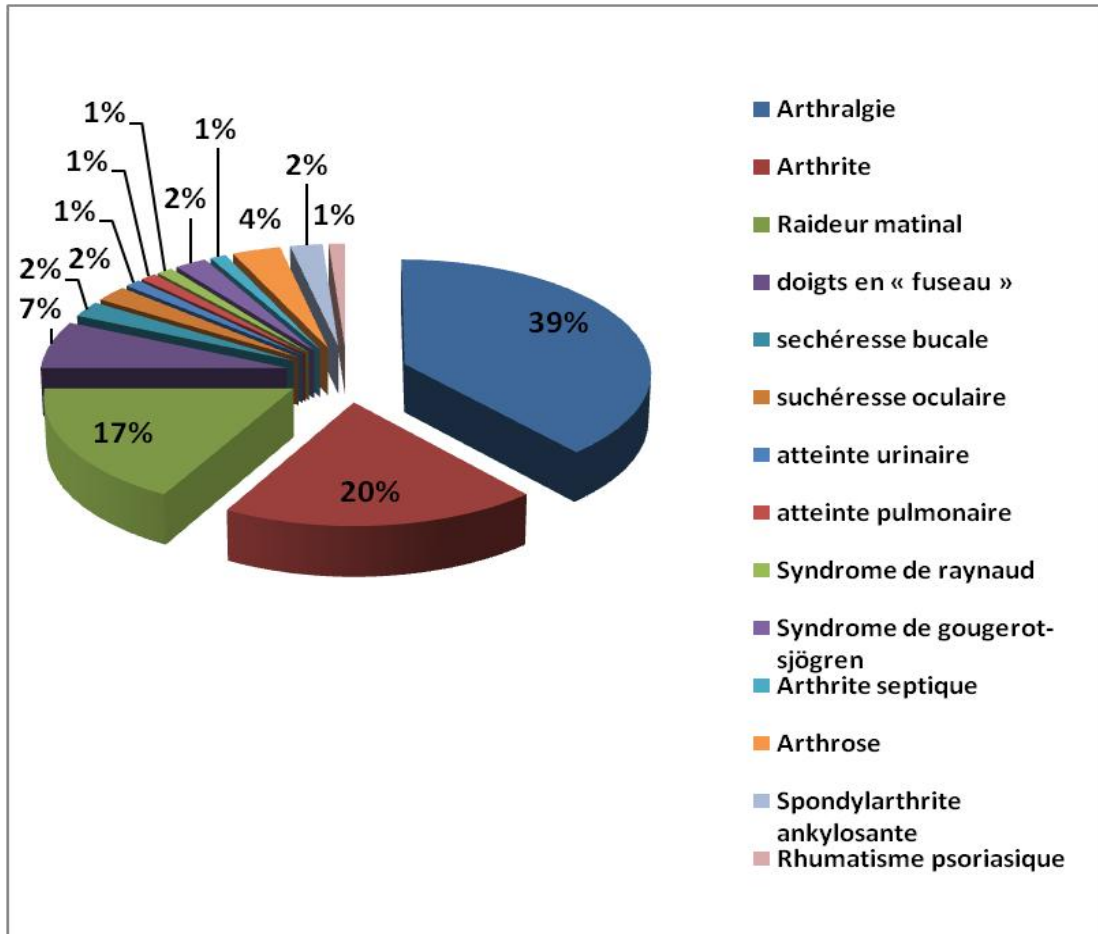


Figure18: La fréquence des patients selon les signes cliniques

III.4.Répartition des patients selon la présence des anti –CCP

Nos résultats montrent que 2 patients ont été positifs pour cet auto-anticorps avec un pourcentage de 4%, et 44 patients n'exprimaient pas cet auto-anticorps(Figure19). La séronégativité de l'anti-CCP pour ce grand nombre de patients pourrait s'expliquer par la mauvaise sélection des patients adressés au laboratoire pour suspicion de PR,ou les patients sont au stade débutantes de PR (< 6 mois), le CCP a une sensibilité moyenne, ne dépassant pas 50 %, mais détecté dans 75 % des PR sur 2 ans(Dubucquoi,2004).Donc, si les sérums des patients sont réanalysés après 6 mois, ils peuvent être positifs.

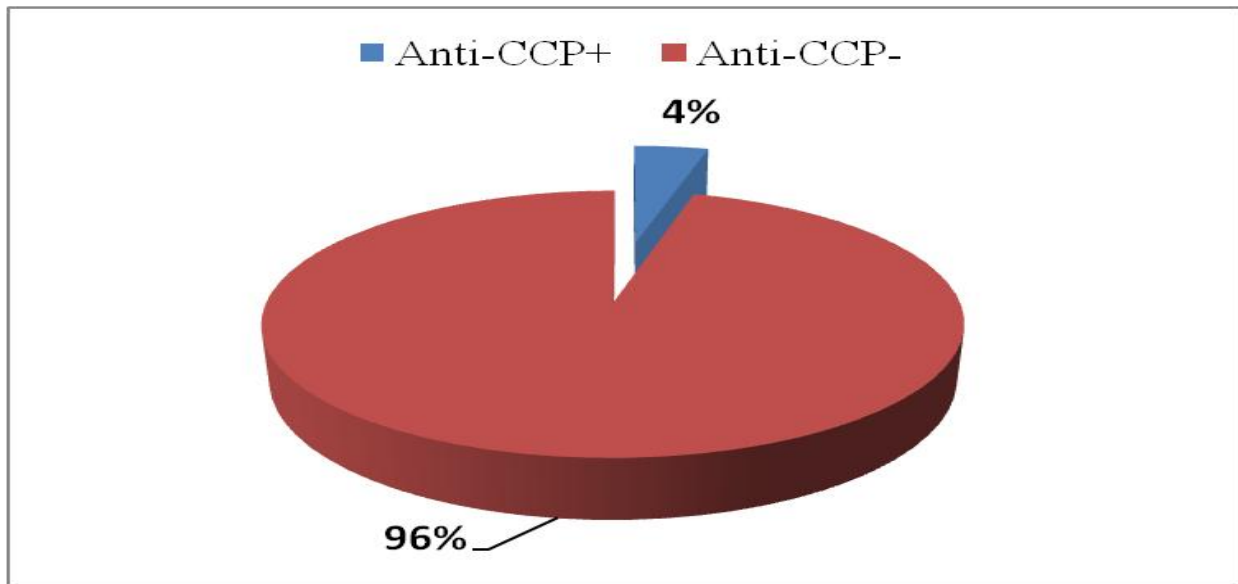


Figure 19 : Répartition les patients selon la présence des anti-CCP

III.5. Répartition des patients selon les critères ACR/EULAR

Le figure 20 montre que dans notre population, 33% de nos patients présentent une PR selon les critères ACR/EULAR. et 67% Ils n'ont pas la maladie.

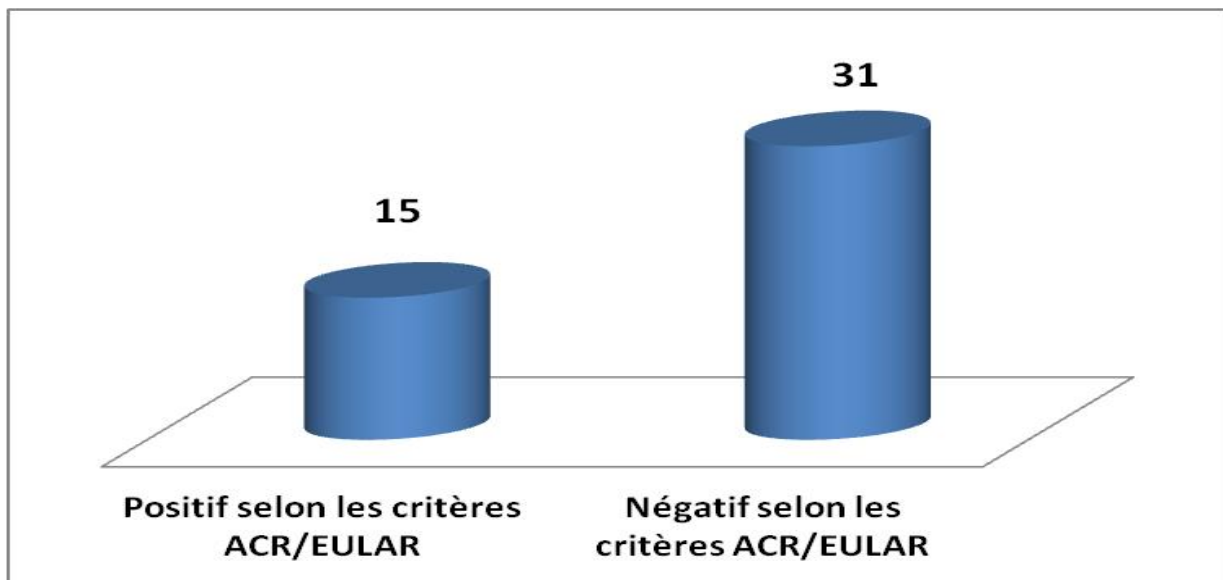


Figure 20 : Patients répondants aux critères ACR/EULAR

III.6. Répartition des patients PR diagnostiqués par critères ACR/EULAR en fonction de la présence ou absence des anti CCP

La figure 21 montre que sur nos 15 patients PR, seuls 13, soit 87 % avaient une PR selon les critères 2010 EULAR/American College of Rheumatology avec absence de l'Anti-CCP, car ils présentent souvent des signes cliniques importants de PR tels que l'arthralgie, des raideurs matinales, séropositivité pour le FR et CRP, une durée d'apparition des signes cliniques supérieure à 6 semaines, avec 2 soit 13% patients ayant un Anti-CCP positif.

Les anticorps anti-CCP sont des auto-anticorps, le plus fréquemment de classe IgG, dirigés contre des protéines exprimant des résidus de citrulline.

Il a été rapporté qu'un test anti-CCP négatif n'exclut pas une polyarthrite rhumatoïde (faux négatif), car la faiblesse de ce test réside dans sa moindre sensibilité qui est inférieure à 55%, se traduisant par la présence des patients qui n'expriment pas cet anticorps (**Combe, 2007 ; Bernasconi et al., 2009**).

- En Algérie, la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est estimée à environ 0,15 % de la population adulte, avec 70% des patients PR ayant des Anti ccp positif.

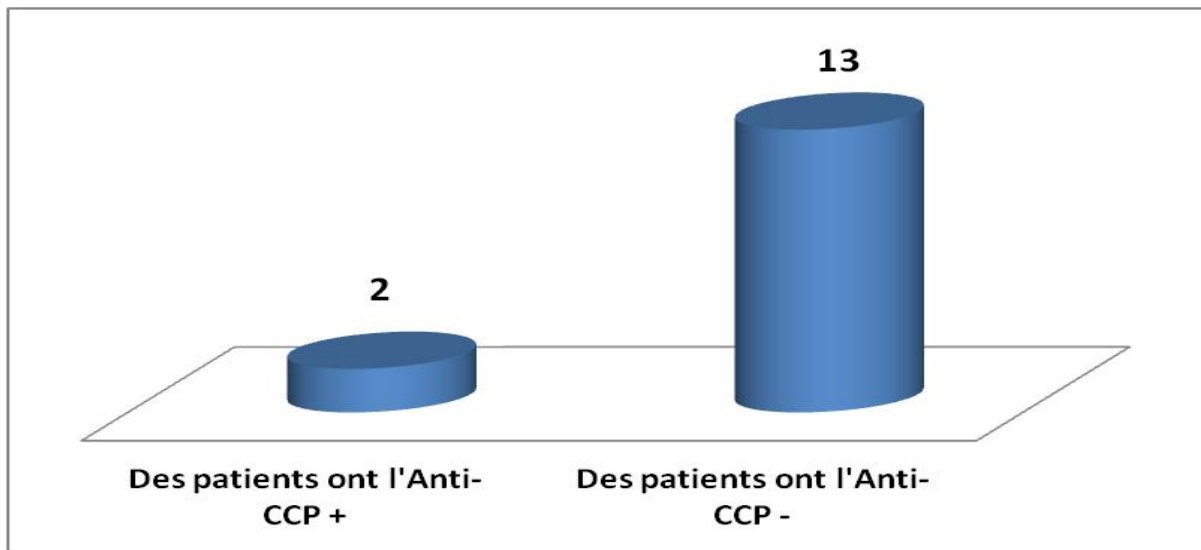


Figure 21 : des patients positifs et négatifs pour l'Anti-CCP diagnostiqués par critères ACR/EULAR

III.7. Répartition des patients selon la présence du FR

Les FR ont été dosés par le test d'agglutination. Parmi nos 46 patients, 5 (11%) patients ont un FR positif d'isotype IgM et 41 (89%) patients ont un FR négatif (Figure 22). Après consultation des fiches cliniques de nos patients, la majorité des patients qui présentaient un test FR négatif étaient soit sous traitement ou bien en début d'atteinte, ce qui peut expliquer le grand taux de séronégativité des FR retrouvés.

Ce pourcentage (11%) de positivité des FR dans notre étude semble être inférieur aux taux de positivité de FR rapportée dans la littérature (Faure et Bouvard, 2011) et qui est compris entre 60 et 80% pour les patients atteints de la PR.

Le FR le plus recherché est de type IgM et est présent au cours de nombreuses maladies auto-immunes et non auto-immunes, d'où sa moindre spécificité dans le diagnostic de la PR. Les patients qui présentent un FR séronégatif, présentent une forme moins destructive de la pathologie sur le plan articulaire. Cependant, l'absence de FR peut signifier :

- Soit une séroconversion, où les FR sont généralement absents au début de la maladie « mais deviennent positifs parallèlement à l'évolution de la maladie ».
- soit que les patients sont sous traitement (le Rituximab par exemple conduit à une déplétion des lymphocytes B) ou en période de rémission spontanée ou liée à une grossesse (Bobbio-Pallavicini et al., 2004),
- soit la présence de FR non détectables et qui ne deviennent détectables qu'après un traitement enzymatique, ils sont dits «cachés» par la formation des complexes immuns avec d'autres type d'immunoglobulines « IgA ,IgG .. » .

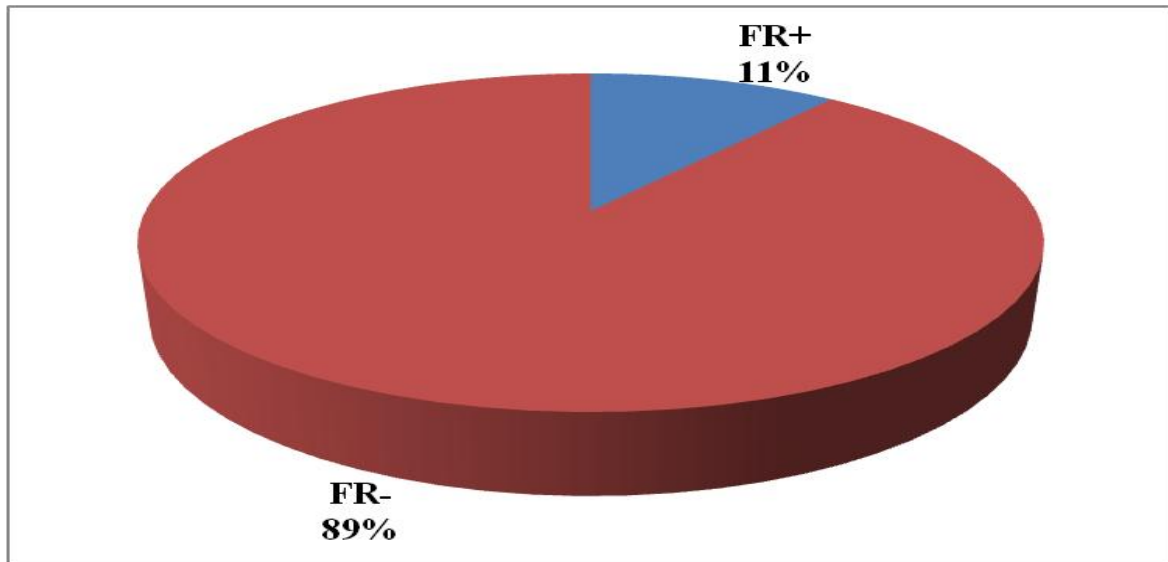


Figure 22: Répartition des patients PR selon la présence du FR

III.8. Répartition des patients selon les anticorps anti nucléaire (AAN)

La figure 24 montre que 79% des patients présentent un test AAN positif. Il a été retrouvé que les AAN sont plus fréquents lorsque la PR se déclenche à un jeune âge (**Charpin, 2018**). Les AAN sont recherchés dans la PR dans le cadre du diagnostic différentiel avec le lupus. Cependant, ils peuvent être présents dans 10 à 30% des PR. Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'AAN et la gravité des signes articulaires (**Charpin, 2018**)

Les auto anticorps anti-ADN natifs, qui sont plus spécifiques du lupus que les AAN, sont retrouvés dans moins de 5% des PR. Dans ce cas, on parle de PR-lupus .

Les anticorps antinucléaire peuvent aussi apparaître dans la PR au cours des traitements avec anti-TNF α . La présence de ces anticorps n'est pas liée aux manifestations cliniques du lupus.

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA ou anti-SSB) sont rares dans la PR (5%). Dans ce cas on parle de syndromes de chevauchement (association d'une PR et d'un syndrome de Sjögren).

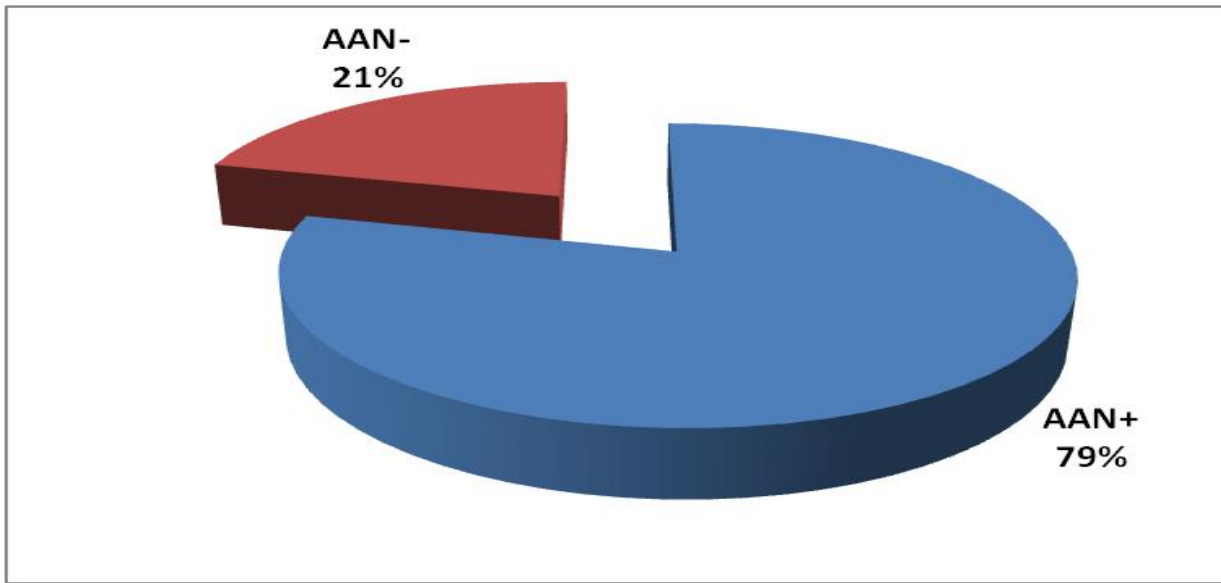


Figure 23 : Répartition des patients PR selon la présence de FAN.

III.9. Répartition des patients selon la CRP

57 % des patients atteints de PR avaient des taux de CRP modérés ou élevés, contre 43 % négatifs (Figure 24).

La CRP est une protéine qui augmente dès la 6^{ème} heure de la réaction inflammatoire (aiguë) et considérée comme étant le paramètre le plus performant pour évaluer l'intensité de l'inflammation. Elle diminue rapidement une fois que l'affection ait disparue, et elle a un rôle immuno-modulateur vis à vis des LT. (Borghini et al., 2013)

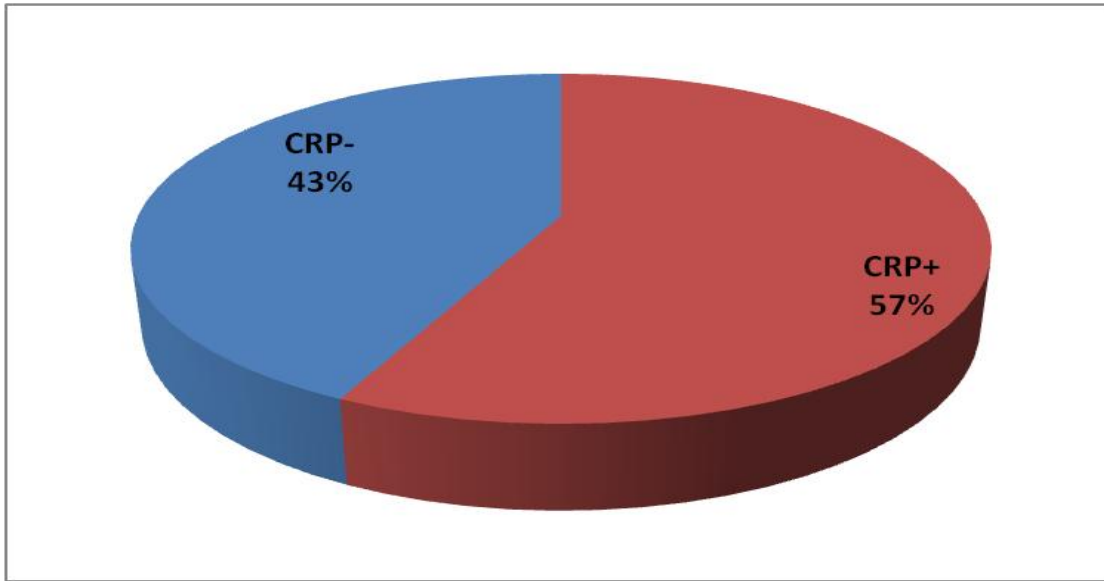


Figure 24: Répartition des patients PR selon la présence de CRP.

III.10. Répartition des patients selon la présence de l'anti-CCP et du FR

Dans 34% des cas, le facteur rhumatoïde était positif et l'anti CCP négatif. Dans 13 % des cas, les anti-CCP étaient positifs et le FR était négatif et 53 % de nos patients étaient négatifs pour les deux autoanticorps (Tableau4).

Notre résultat est similaire au résultat tunisien (**Jguirim et al.,2014**) où ils ont trouvé que dans 34 % des cas, le facteur rhumatoïde (FR) était positif et l'anti CCP négatif.

Les réactions sont souvent négatives au début de la maladie. Ils deviennent généralement positifs au cours de la première année. Au-delà, la PR a de fortes chances de rester séronégative (**Dubrous et al.,2005**). De plus, la séronégativité n'élimine pas la présence de la maladie. Il a été rapporté que l'anticorps anti CCP était absent chez de 30 % patients atteint de la PR (**Jguirim et al.,2014**).

Selon le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde reste clinique. Un test sérologique négatif ne doit pas constituer une contre-indication au traitement. Dans une étude menée sur 86 cas, tous les patients PR étaient séronégatifs, et ce malgré une présence des signes cliniques et radiologiques (**Touré et al.,2020**).

CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 4:présentant la relation entre l' auto-Ac anti- CCP et le FR.

	FR+	FR-
Anti-CCP+	0	2 (13 %)
Anti-CCP-	5 (34%)	8 (53 %)

III.11.Répartition des patients selon la présence des antinucléaire et des anti-CCP

Dans 73% des cas, les AAN étaient positifs et l'anti CCP négatif. Dans 13.5 % des cas, les anti-CCP étaient négatifs et les AAN positifs et 13.5 % de nos patients avaient les deux négatifs (Tableau 5).

Dans 73% des cas, les AAN étaient positifs et l'anti CCP négatif. Dans 13.5 % des cas, les anti-CCP étaient négatifs et les AAN positifs et 13.5 % de nos patients avaient les deux négatifs.

Le taux élevé de AAN est due à la leur présence au cours de la PR avec un pourcentage entre (40% à 60%) et une éventuelle association d'autres MAI, comme le lupus érythémateux systémique. En effet, il a été rapporté une association entre le LPS , et la polyarthrite rhumatoïde (Ghriss et *al.*,2020) .

Tableau 5:présentant la relation entre l' auto-antinuélaire et l' Auto- anti-CCP

	AAN+	FAN -
Anti-CCP+	2 (13.5%)	0
Anti-CCP-	11 (73%)	2 (13.5%)

Conclusion :

Dans ce travail, nous nous sommes intéressées au diagnostic immunologique de la polyarthrite rhumatoïde qui est une maladie auto-immune accompagnée de la production de plusieurs auto-anticorps (marqueur immunologique) comme l'Anti-CCP.

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie chronique invalidante très hétérogène, responsable d'atteintes articulaires importantes amenant encore trop souvent à un handicap fonctionnel. Elle est la forme la plus courante du rhumatisme inflammatoire chronique et elle pose un réel problème de santé publique.

L'intérêt essentiel de l'Anti-CCP dans la PR réside dans leur présence à un stade précoce de la maladie de manière à pouvoir instaurer au plus vite un traitement efficace pour bloquer l'évolution de la maladie. Dans cette étude, nous avons utilisé avec l'Anti-CCP d'autres marqueurs, dont le facteur rhumatoïde et les anticorps-antinucléaire qui sont des marqueurs décrits dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

D'après nos résultats obtenus durant notre étude, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 38-48 ans avec une moyenne d'âge de 43ans et une prédominance féminine marquée avec 83% .

Nos résultats contredisent d'autres études selon lesquelles 2 patients ont été positifs pour cet auto-anticorps avec un pourcentage de 4%, et 44 patients soit (96%) n'ont pas exprimé cet anticorps.

Il ressort que le diagnostic de PR peut être renforcé à l'aide de facteur rhumatoïde et, les anticorps auto- anti nucléaires.

L'incidence de l'anti-CCP et le facteur rhumatoïde (FR) dans la PR nous a confirmé que le facteur rhumatoïde n'était pas toujours le signe prédictif de la maladie.

les personnes positives pour les anti-CCP et FR ont présentés un risque élevé de la gravité de la maladie.

Les anti nucléaires (AAN) sont des marqueurs importants pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, mais en raison de leur faible sensibilité, leur association avec d'autres tests immunologiques (FAN, Anti-CCP) donne des résultats plus précis.

Pour les perspectives, nous voulons étudier si le facteur rhumatoïde est impliqué dans la gravité de la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que la possibilité d'étudier d'autres marqueurs immunologiques pour déterminer leur sensibilité pour la polyarthrite rhumatoïde, c'est dans le cadre de la bonne sélection et la plus précise des patients traités, aussi l'utilisation également d'autres marqueurs biologiques tels que: VS et FNS pour améliorer notre travail.

Nous espérons également à un projet d'immunogénétique pour étudier le polymorphisme du gène HLA de classe II, DRB1, DRB4, afin de déterminer s'il existe des allèles de susceptibilité à la PR, et nous les corrélons avec des données biologiques et immunologiques pour tenter de déterminer le rôle potentiel de ces gènes dans le développement de PR.

Références bibliographiques

1. Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D., Keen, H., & Inderjeeth, C. (2020). The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic ,41, p863–877.
2. Baclé M .(2012) .La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine . thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmaie .Rouen.
3. Bas S.(2005).Utilité des anticorps antiprotéines citrullinées dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde, 1, p.674-85
4. BernerJ . Gabay C(2014).Le bon usage de la prednisone dans la polyarthrite rhumatoïde,10 ,p 603-8
- 5.Bernasconi L., Schneider S., Hasler P., Huber A.R. 2009. Anti-CCP : test spécifique de l'arthrite rhumatoïde, 40 ,p 711-712.
- 6.Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R., Avalle S., Bugatti S., Montecucco C., 2004.Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Arthritis Research Therapy. 6.p 264-272 .
- 7.Bonnotte, B. (2004). Physiopathologie des maladies auto-immunes. , 25(9), p648–
8. Brito R, Monteiro Azevedo J, Allali D .(2021).Impact du dosage des anticorps antinucléaires dans la pratique clinique quotidienne,754,p 1726-1729.
- 9.Cantagrel, Alain; Combe, Bernard; Dougados, Maxime; Flipo, René-Marc; Richez, Christophe.(2018).La polyarthrite rhumatoïde: 100 questions pour mieux gérer la maladie, Maxima L Mensil.
- 10.Candil M et Zufferey P (2017)Anti-IL-6 : nouvelles perspectives thérapeutiques . 13 .p 105-9
- 11.Chaouqui . Y.(2018).Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde Comparaison entre les biothérapies et les traitements classiques. thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Marrakech

- 12.**Charpin C. (2011).Nouveaux Auto-anticorps dans la polyarthrite rhumatoïde. thèse pour l'obtention du doctorat spécialiste immunologie .l'université aix-Marseille 2
- 13.**Chemseddine F Z, Henni I, Habbachi K. (2019). La polyarthrite rhumatoïde à auto anticorps anti-CCP d'isotype IgA Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie .université de Saad Dahlab Blida 1.Alger
- 14.**Combe, B. (2006). Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC - Appareil Locomoteur, 1,p 1–23
- 15.**Daien. C, Hua .C, Gaujoux-Viala. C, Cantagrel, A, Dubremetz et al . (2018). Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme . doi:10.1016/j.rhum.2018.09.008
- 16.**Deane K . DemoruelleK . KelmensonL , Kuhn K . Norris J , Holers M .(2017).Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis .l31.p3-18
- 17.**Delay.L.(2018).La douleur chronique articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde : rôle des canaux ASIC3 dans l'arthralgie induite par les ACPA et des voies de signalisation NGF/TrkA dans la douleur chronique inflammatoire .Thèse Pour l'obtention du grade de docteur .Université Clermont Auvergne .
- 18.**Desclos-Theveniau M .Bonnaure-Mallet M, Meuric V . (2020) . Peptidylarginine désiminases du microbiote buccal et polyarthrite rhumatoïde . 36. p465 - 471
- 19.**Deshons M . (2022). Accompagnement de la polyarthrite rhumatoïde par l'activité physique : le rôle de l'officiel Maxime .Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie . université Clermont Auvergne
- 20.**Dieudé, P. (2009). environnement et génétique. Revue Du Rhumatisme 76.p937-943 .
- 21.**Dubrous P. Gardet V.Hugard L.(2003) Intérêt des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés par rapport aux facteurs rhumatoïdes pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde. . 70.p803-817.

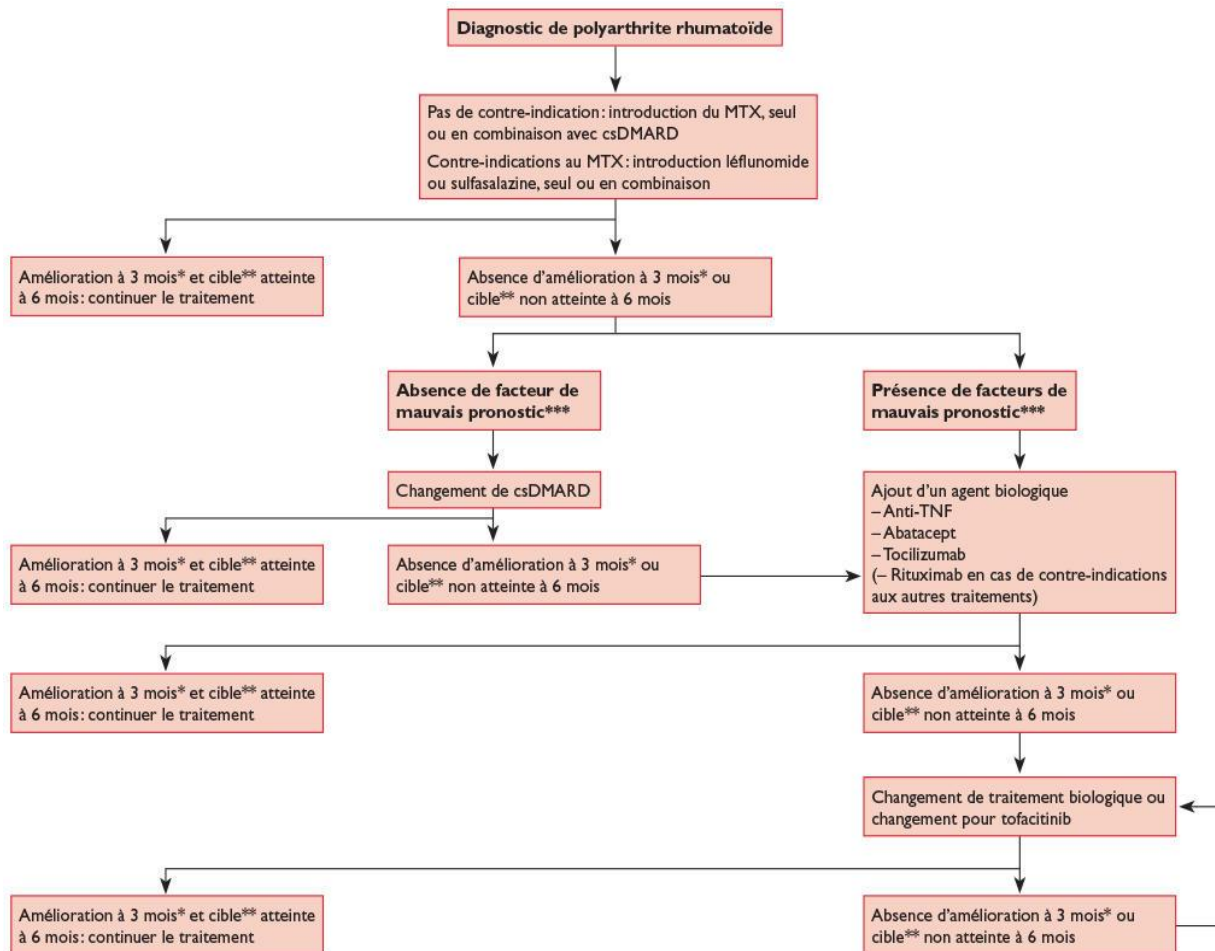
- 22.**Dumonteta E . Bigot-Corbel E. (2012) . Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde Pathophysiology of bone and articular lesions in rheumatoid arthritis .p 65-72
- 23.**Dubucquoi S. (2004). Intérêt des anticorps anti-peptide citrulliné pour le diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde. 34.361 .p 42
- 24.**El Bakkouri J, Fellah H .(2014) . The immunological markers of rheumatoid arthritis. 28. p 3-9.
- 25.**Elodie P , La place de la De la phytothérapie.la polyarthrite rhumatoïde et les thérapie non conventionnelles . (2020) Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie.université de Bordeaux.France .
- 26.**Faure S., Bouvard B., 2011. La polyarthrite rhumatoïde, une maladie évolutive.Actualités pharmaceutiques. 50.p 12-15.
- 27.**Finckh A. (2014). facteurs-de-risque-pour-le-developpement-d-une-polyarthrite-rhumatoïde. 421. p581-584
- 28.**Gerhard W.(2014).La polyarthrite de l'adulte :Statégies thérapeutiques et concept du pateint - expert . thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie .université de Lorraine .
- 29.**Goubé M. (2017).La polyarthrite rhumatoïde et ANTI-TNF α : Mise en place d'une fiche d'information a l'usage des pharmaciens d'office .thèse pour obtenir de diplôme d'état de docteur en pharmacie . Marseille
- 30.**GoujardC.(2018).physiopathologie des maladies auto-immunes http://www.congres-jpip.com/_docs/2018/2-Goujard.pdf
- 31.**Guillot, X., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., & Boissier, M.-C.
- 32.**Guirim.M,Mani. L, Mhenni, A, Klii. R, Elayeb. M et *al* (2014). Profil évolutif et thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : à propos de 100 cas. 35,p A177– (2011). Vitamine D et inflammation. . 78.p 128–133.

32. Guffroy, T. Martin, V. Gies . (2020). Personalized medicine in auto-immune diseases ,41, p. 649-65.
33. Gherci C.(2019). Innovation thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : création d'un guide d'atelier pharmaceutique .thèse pour obtenir de diplôme d'état de docteur en pharmacie . Marseille
34. Ghozlani I, Labrini F. . Ghazi M, KherrabA. Moutaouki M. Niamane , R.(2017).Rheumatoid arthritis : physiopathological currents and therapeutic implications ,6,p 1-21
35. Ghozlani I, Achemlal L, Rezqi A, Mounach A, Bezza A.(2012).La polyarthrite rhumatoïde : actualités physiopathologiques et implications thérapeutiques, 19,p 6-9
36. Le Guern, V (2020). Hormones sexuelles et auto-immunité. La Presse Médicale Formation.,1(1),p 36–41. doi:10.1016/j.lpmfor.2020.03.019
37. Ghriss N., W. Ben Yahia, C. Aouini, A. Guiga, A. Bouker, A. Atig, N. Ghannouchi.(2020)Particularités du lupus érythémateux systémique associé à d'autres maladies auto-immunes. 41.p A139-A140,
38. Gwendoline C.(2016).Place de la nutrition dans la polyarthrite rhumatoïde Thèse en vue du diplôme de docteur en pharmacie .université de Rennes 1 faculté de pharmacie sous le sceau de l'Université Bretagne Loire.
39. Kevin D. Deane, M. Kristen Demoruelle . Lindsay B. Kelmenson. et al.(February 2017) Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 31,p3–18.
40. Krams. T, Ruysse-Witrand. A, Nigon.D, Degbo.Y, Tobon. G et al .(2017). Effet de l'âge d'apparition de la polyarthrite rhumatoïde sur l'évolution clinique, radiographique et fonctionnelle : la cohorte espoir .

41. Le Goux P. (2013). « Polyarthrite rhumatoïde : les éléments biologiques, diagnostiques et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique », *Revue générale Polyarthrite rhumatoïde*, 54, p.3-9
42. Le Loët X, Nicolau J, Boumier P, Daragon A, Mejjad O, Pouplin S, Ménard J.-F. (2014). Validation des critères de classification ACR/EULAR 2010 – de la polyarthrite rhumatoïde en utilisant la nouvelle définition EULAR de l'érosion, dans la cohorte d'arthrites débutantes VERA. *Revue Du Rhumatisme*, 81(6), 478–482. doi:10.1016/j.rhum.2014.07.008
10.1016/j.rhum.2014.07.008
42. Luong Ba K, Gabay C. (2014). Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Du Rhumatisme*, 80, p.595-602.
43. Morel J, Miossec B, Combe B. (2004), Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde
Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis 1 p ,218-230.
44. Marina V. Nemtsova. Dmitry V. Zaletaev . Irina V. Bure. Dmitry S. Mikhaylenko. Ekaterina B. Kuznetsova et al. (2019). Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, 10, p 1-13
45. Mellado, M. (2015). T cell migration in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, 6, p1-12.
46. Ottaviani, S. (2016). Obésité et polyarthrite rhumatoïde, 83, p 29–33.
47. Pillon, F., & Michiels, Y. (2013). Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Du Rhumatisme*, 52(531), p 3–5.
48. Puren J (2020). Place des inhibiteurs de Janus Kinase dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Rennes 1. Paris
49. Roudier J. Balandraud N. Mugnier B. Guis S. Revirion D. Roudier C . Auger I. (2005). Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde *Inserm UMR* . 72 ,p,287-289

- 50.**Smolen. J, Aletaha .S, .McInnes .D Iain .B .(2016). Rheumatoid arthritis. The Lancet, doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- 51.**Taylor P.C, Narayan N. (2018). A etiopathology of rheumatoid arthritis. Medicine.,46,p207–210.
- 52.**TourÃ, S.; I.s, P.; Fanta, S.; Diallo, S.; DiakitÃ, F.; Mohomodine, T.; Godanga, S.J.; Cisse, I.A. (2020). La polyarthrite séronégative : propos de 86 cas dans le service de rhumatologie au CHU Point-G de Bamako. 87, p A159–. doi:10.1016/j.rhum.2020.10.284
- 53.** Totoson P.(2015).Dysfonction endothéliale et polyarthrite rhumato ide : cinétique d’évolution, mécanismes et traitements.  tude chez le rat.thèse Pour l’obtention du grade de Docteur de l’Université de Franche-Comté.
- 54.**Tina Borghini, Laurence Vernez, Dagmar Kessler(2013).Fiche technique Protéine C réactive (CRP) et Vitesse de sédimentation (VS)
- 55.**Vincent A, Bart P-A.(2013). Biomarqueurs en immunologie générale .Revmed ,404, p1982-19921
- 56.**Vittecoq O. Richard L. Banse C. Lequerr T. (2017). Consequences du tabac sur le devenir de la polyarthrite rhumato ide Author« Manuscrit soumis pour publication » DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.monrhu.2017.09.003>.
- 57.***Yamamoto K (2004) .mechanisms-of-autoimmunity. Department of Allergy and Rheumatology, The University of Toky le Journal of the japan Medical association ,129(7),p 895- 898.*
- 58 .**Zambaz C , Dan D .(2018).Arthrites virales ,14,p 526-8

ANNEXES



- * Amélioration: diminution de l'activité, au moins d'une activité haute/sévère à modérée
 ** Cible: rémission ou faible activité si rémission pas possible
 *** Facteurs de mauvais pronostic:
 - activité de la maladie élevée
 - positivité des auto-anticorps facteurs rhumatoïdes et/ou anticorps antipeptides cycliques citrullinés
 - apparition précoce de lésions érosives

Introduction et adaptation du traitement de fond

Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte contre le Cancer (C.A.C). BLIDA

Service Laboratoire Central

Chef de service : Pr Bouchedoub

Fiche de renseignements pour le dosage de la l'auto-anticorps anti CCP

- ◆ Nom :..... Nbre de téléphone:.....
- ◆ Prénom :..... Gmail:.....
- ◆ Service:.....
- ◆ Age :.....
- ◆ Sexe :.....
- ◆ Origine :.....

- ◆ Pathologie suspectée ou confirmée

.....
.....

- ◆ Renseignements cliniques :

- arthralgie un engourdissement et une raideur arthrite
les doigts prennent un aspect « en fuseau » fièvre
asthénie perte de poids et d'appétit

.Autres:.....

- ◆ Tabagisme : Oui Non

- ◆ Antécédents personnels :(Maladies auto-immunes)

.....
.....

- ◆ Autres maladies sous-jacentes :

.....
.....

- ◆ Antécédents familiaux :(Maladies auto-immunes)

.....
.....

- ◆ Eventuel traitement en cours :

.....
.....

- ◆ Paramètres à doser :

.....
.....
.....

Blida le:

Matériel non biologique

➤ Appareillages

- automate d'analyse cobas E411
- réfrigérateur (2 °-8 °)
- agitateur magnétique
- Micropipettes plastiques
- centrifugeuse
- congélateur
- Microscope à fluorescent .

➤ Consommables

- Tubes à essai (sec) de 5ml et Bouchons
- Gants , Compresses
- Aiguilles, Coton .
- Cupules plastiques
- Seringues graduées.

Kit de Dosage d'Auto anti CCP :

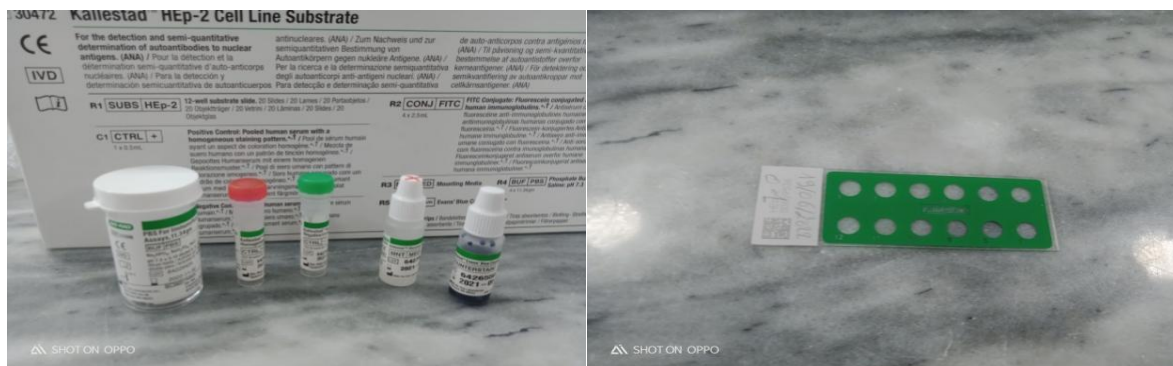
- Réactifs - solutions de travail M : Microparticules recouvertes de streptavidine (bouchon transparent).
- R1 CCP biotine (bouchon gris) : Peptides citrullinés cycliques biotinylés (synthétiques .
- R2 Anti-humain agrégé IgG Ru(bpy)2+3 (bouchon noir): anticorps IgG monoclonal ruthényle anti-humain (souris).
- Calibrateur Cal1 Anti-CCP 1.
- Calibrateur Cal2 Anti-CCP 2.



Réactif de L'Anti-CCP



Réactif de IFI sur cellule HEP-2



Control de réactif IFI cellule Hep-2

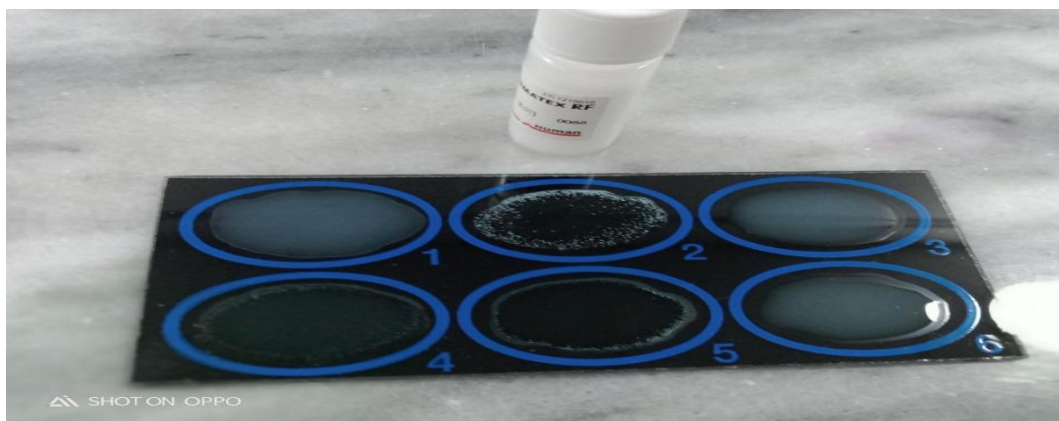


Réactif latex FR

Mode opératoire :

Méthode qualitative :

1. Ramener chacun des composants à température ambiante.
2. Déposer une goutte de contrôle négatif sur un cercle de la lame.
3. Déposer une goutte de contrôle positif sur un cercle de la lame.
4. A l'aide d'une pipette à usage unique fournie, déposer une goutte de spécimen(s) sur un autre cercle de la lame de test.
5. Remettre en suspension par retournements le Réactif Latex.
6. Ajouter une goutte de Réactif Latex à coté de chacune des gouttes de contrôles et spécimen(s).
7. Mélanger à l'aide d'une pipette à usage unique et répartir le mélange sur la totalité de la surface du cercle de test.
8. Balancer doucement la lame pendant 2 minutes et observer l'agglutination dans les cercles de test.
9. Ne pas prolonger l'incubation au-delà de 2 minutes pour éviter les phénomènes d'évaporation pouvant conduire à une erreur d'interprétation (faux positifs).
10. A la fin du test, rincer la lame à l'eau déminéralisée et sécher à l'air.



Réaction d'agglutination LATEX FR

Méthode semi-quantitative :

Le test semi-quantitatif peut être effectué selon le même mode opératoire que le test qualitatif en réalisant des dilutions du spécimen dans NaCl 9 g/L.

Dilutions	1/2	1/4	1/8	1/16	
fNaCl 9 g/L		100µL	100µL	100µL	100µL
Spécimen		100µL	-	-	-
		-	100µL	100µL	100µL
			-	-	-
Spécimen dilué		50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Réactif (Flacon R1)		50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Calculer le résultats selon la formule suivante :					
12X N° de dilution		12 X 2	12 X 4	12 X 8	12 X 16
Résultats : mg/L		12	24	48	96

Mettez le principe pour chaque technique Protéine C Réactif (CRP) :

C'est un test d'agglutination au latex sur lame qui permet la détermination qualitative et semi-quantitative de la Protéine C-réactive (CRP) dans le sérum humain

Principe :

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine.

Le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes.

La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de CRP dans le spécimen



Microscopie à fluorescence



Réfrigérateur



Centrifugeuse



Agitateur

