



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



SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA



FACULTE DE MEDCINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

*Intitulé :*

# LA PLACE DE LA BIOTHERAPIE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

- 
- ◆ Présenté par :
  - ◆ FERGANI ROFAIDA
  - ◆ GUENDOZ ANFAL
  - ◆ TOUBAL BESMA

Jury d'évaluation :

- ◆ Président du jury: Dr CHERGUEL AINE. Kh
- ◆ Encadreur : Pr BOUDJELLA. Y
- ◆ Copromotrice : Pr BEN AZIZ.W
- ◆ Examineur: Dr SALAH. Kh
- ◆ Examineur: Dr DERMOUCHE. I

2021/2022



## **REMERCIEMENTS**

*A Professeur Mohamed Lotfi Boujdella*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et nous espérons être à la hauteur. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux.*

*Aux Professeurs encadreur de thèse : Notre promoteur Professeur Mohamed Lotfi Boujdella  
et A notre co-promotrice Professeure chef département Ben Azziz Ourda*

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

*A notre maître et juge de thèse : Dr.Cherglaine president de jury ,Dr.Salah Khadidja ,  
Dr.Dermouche Imen*

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





## DEDICACES

### TOUT D'ABORD à ALLAH

*Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. Qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis devenu. Louange et remerciement pour sa clémence et sa miséricorde.*

*A mes très chers parents : Azzati Mebarka et Toubal Mohamed*

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurés pour mon éducation, mon bien être. Que dieu vous bénisse Je vous aime beaucoup...*

*A mes sœurs: Selma , Amina, Chahra zed , Fadoua*

*L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant mon parcours. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer le bonheur et la réussite, et vous aide à réaliser vos rêves. Je vous aime.*

*A ma chérie Souad Beljdouher*

*Tu es pour moi plus qu'une sœur ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je te porte Un grand merci pour ton soutien, t'encouragements , t'aide. J'ai trouvé en toi le refuge de mes chagrins et de mes secrets. Je te dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Tu es les meilleurs. Je t'aime fort...*

*A mes chères amies : Rofaida Fergani , Anfel Guendouz , Bedouni Soumiya , Amina Ait Ziane , Merieme Hadri, Amel Zerradni , Nassima Hadjarsi , Nadjet Rasoul*


*Au pharmacien Zerouki Khaled Siddik*

*Merci pour votre aide et conseils tout au long de mes études universitaires et ma formation pratique et aussi de me faire confiance au travaille, que dieu vous protège et bénisse.*

*A mes collègues : Djamelle Boukalkal ,Taha Zerouki, Saadoune Oussama , Mohamed Ahmadi, Abd Allah Alimira ,*

*A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.*

*Toubal Besma*



*Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu De m'avoir donné la force et le courage  
de mener à bien ce modeste travail.*

*Je tiens à dédier cet humble travail :*

*Au meilleur des pères*

*A ma très chère maman*

*Qu'ils trouvent en moi la source de leur fierté,*

*A qui je dois tout A mes sœurs radia, Sarah, et mes frères Mohamed, Abdallah*

*A qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite A mon binôme Besma,*

*Anfel, et mes collègues*

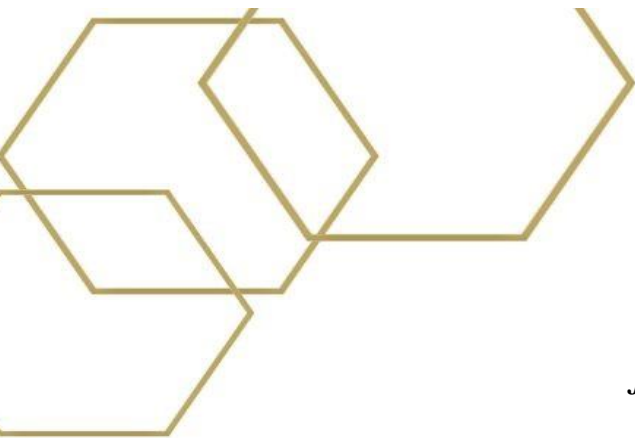
*A tous mes amis d'enfance, mes cousines, ma famille*

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé*

*A tous ceux qui m'aiment et que j'aime*

*Fergani Rofaida*





*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers parents, qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études. Sans eux, je n'aurais certainement pas fait d'études langues.*

*A celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que Dieu te garde dans son Paradis, à toi mon Père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, Maman que j'adore.*

*À mon cher mari Hichem, pour la patience et le soutien dont il a fait Preuve pendant toute la durée de mes études, et à qui je*

*Voudrais exprimer mes affections et mes gratitude.*

*A ma deuxième mère, ma belle mère qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles. Que Dieu te procure bonne santé et longue vie.*

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant tout mon chemin d'études, Mes aimables sœurs : Meriem, Khadidja, Wahiba, Souad. Mes chers frères : Mohamed, Hamza, Ahmed. Mes adorables nièces et neveux.*

*A tous mes amies, mes collègues, mes cousines, mes beaux frères, à toute ma famille. Merci pour votre amour et votre encouragement.*



**graduation**

*Guendouse Anfel*



## Table de matières

INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE I : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE .....	2
I.1- Rappel bibliographique sur la polyarthrite rhumatoïde .....	3
I.2- Aspect Epidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde .....	3
I.3- Anatomopathologie .....	4
I.4- Rappel physiopathologique .....	5
I.4.1- Les facteurs déclenchant .....	9
I.4.1.1- Génétique de la polyarthrite rhumatoïde .....	9
I.4.1.2- Interactions entre gène et environnement .....	10
I.4.2- Immuno-pathologie .....	11
I.4.2.1- La phase pré-clinique : Rupture de la tolérance .....	11
I.4.2.2- La phase symptomatique : La synovite clinique .....	12
I.5- Aspects clinique .....	13
I.5.1- Atteintes articulaires : .....	13
I.5.2- Atteintes extra-articulaires .....	15
I.5.3-La polyarthrite rhumatoïde et Co morbidités .....	16
I.6- Le Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde .....	17
I.6.1- Critères de classification .....	17
I.6.2- Diagnostic clinique .....	19
I.6.3- Diagnostic biologique .....	19
I.6.3.1- Les auto-anticorps .....	20
I.6.3.1.1- Le facteur rhumatoïde (FR) .....	20
I.6.3.1.2-Les anticorps anti-CCP .....	20
I.6.3.1.3-Les anti-corps anti-nucléaire ANA (FAN) .....	21
I.6.3.2- Marqueurs de l'inflammation .....	21
• La CRP .....	21
• La VS .....	21
• L'FNS .....	21
I.6.4- Diagnostic radiologique .....	22
I.1.6.3.5- Diagnostic différentiels .....	23

---

1.6.3.6 -Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde	24
1.6.3.6.1- Le Disease Activity Score 28 (DAS28)	24
1.6.3.6.2-Le Simplified Disease Activity Index (SDAI)	25
1.6.3.6.3-Le Clinical Disease Activity Index (CDAI)	26
1.6.3.6.4.Le Health Assessment Questionnaire (HAQ)	26
CHAPITRE II Le traitement de La polyarthrite Rhumatoïde	28
II.1-La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	29
II.1.1. introduction	29
II.1.2.Le concept de la fenêtre d'opportunité	29
II.1.3. La stratégie thérapeutique	30
II.1.3.1. Les moyens thérapeutiques	31
II.1.3.1.1Traitements médicamenteux	31
II.1.3.1.1.1. Traitements symptomatiques	31
II.1.3.1.1.2. Les traitements de fond	31
II.1. 3.1. 1.2.1. Le Méthotrexate (MTX)	33
II.1. 3.1. 1.2.2. Autres traitements de fond classique	34
II.1. 3.1. 1.2.3. Efficacité du traitement de fond	35
II.1. 3.1. 1.2. Les différentes biothérapies utilisées en rhumatologie	36
II.1. 3.1. 1.2.1. Principaux effets indésirables des biothérapies	42
II.1. 3.1. 1.2.2.Conduites à tenir des principales situations particulières	43
II.1. 3.1. 1.2.3. Efficacité de la Biothérapie	45
II.1. 3.1. 1.Les traitements non médicamenteux	46
II.1. 3.1. 1.1.Traitements physiques	46
II.1. 3.1. 1.2.Dispositifs médicaux	46
II.1. 3.1. 1.3.Traitement chirurgical	46
II.2.Les recommandations EULAR 2016	46
II.2.1.Les principaux généraux	46
II.2.2.Les recommandations	47
II.3. Education thérapeutique	48
III. Partie pratique	50
III.1.l'objectif	51
III.2.1.Méthodes et matériels	52
III.2.1.Matériels	52
III.2.1.1.Le matériel biologique : (Les prélèvements)	52

III.2.1.2. Le matériel non biologique .....	54
III.2.2.Méthodes .....	56
III.3.Résultats et discussion .....	61
III.3.1.Etude descriptive .....	62
III.3.2.Discussion globale des résultats .....	77
Conclusion .....	79
Références Bibliographiques.....	80
LES ANNEXES.....	91
Résumé .....	124





### La liste des figures

Figure.1	Schéma représentatif de la prévalence du PR dans différents pays.
Figure.2	Schéma représentatif des différents acteurs impliqués dans la phase symptomatique de la PR.
Figure.3	Schéma représentatif des mécanismes impliqués dans l'initiation et la progression de la polyarthrite rhumatoïde.
Figure.4	Schéma représentatif de la physiopathologie du PR.
Figure.5	Schéma représentatif des différents stades d'agression articulaire dans la PR.
Figure.6	Image représentative des déformations des doigts de la main d'une patiente.
Figure.7	Image représentative des déformations du pied d'une patiente.
Figure.8	Photo représentative d'une déformation articulaire des mains en forme de col de cygne.
Figure.9	Photo représentative d'une déformation articulaire des mains en bâtonnière.
Figure.10	Image représentative d'érosion radiologique marquée chez un patient atteint du PR.
Figure.11	Représentation schématique des 28 articulations concernées par l'évaluation.
Figure.12	Echelle du Score DAS28.
Figure.13	Schéma représentatif Des différentes biothérapies utilisées en rhumatologie.
Figure.14	Schéma représentatif des liaisons de l'Adalimumab aux récepteurs solubles et membranaires de la TNFalpha.
Figure.15	Schéma représentatif des cibles thérapeutiques privilégiées du TNFalpha, IL17, IL23.
Figure.16	Schéma de la composition d'un néphélométrie à laser.
Figure.17	répartition des patients selon la tranche d'âge.
Figure.18	Répartition de sexe des patients.

Figure.19	Répartition des patients selon les valeurs de la VS.
Figure.20	Répartition des patients selon les valeurs de la CRP.
Figure.21	Répartition des patients selon les valeurs du FR.
Figure.22	Répartition des patients selon les valeurs obtenues en anticorps Anti-CCP
Figure.23	Répartition des patients selon les valeurs d'anticorps antinucléaire (ANA).
Figure.24	Les signes extra-articulaires observés chez les patients sous traitement classique.
Figure.25	Type de signes extra-articulaires observés chez les patients sous traitement classique.
Figure.26	Répartition des patients sous Traitement symptomatologique classique.
Figure.27	Répartition des patients sous Traitement de fond classique.
Figure.28	Répartition des patients PR sous traitement classique selon le DAS28 avant et après 3 mois de début du traitement.
Figure.29	Répartition des patients sous biothérapie selon la tranche d'âge.
Figure.30	Répartition de sexe des malades sous biothérapie.
Figure.31	Répartition des patients selon les valeurs de la VS.
Figure.32	Répartition des patients selon les valeurs de la CRP.
Figure.33	Répartition des patients selon les valeurs du FR.
Figure.34	Répartition des patients selon les valeurs obtenues en anticorps Anti-CCP
Figure.35	Répartition des patients selon les anticorps anti-nucléaires (ANA).

Figure.36	Les signes extra-articulaires observés chez les patients sous biothérapie.
Figure.37	Type de signes extra-articulaires observés chez les patients sous biothérapie.
Figure.38	Répartition des patients selon le dérouillage matinal.
Figure.39	Nombre d'articulations douloureuses.
Figure.40	Nombre d'articulations gonflées.
Figure 41	Répartition des patients selon le type de la biothérapie.
Figure 42	Répartition des patients PR sous Adalimumab selon le DAS28 avant et 3 mois après le début du traitement.

### **La liste des tableaux**

Tableau 1	Les Critères de ACR/EULAR 2010 pour la classification de la PR.
Tableau 2	Déférents signes extra-articulaires observés chez les patients sous traitement classique.
Tableau 3	Déférents signes extra-articulaires observés chez les patients sous biothérapie.
Tableau 4	Tableau comparatif des caractéristiques de chaque groupe.

## List des abbreviation

### **A**

**AC** :Anticorps

**ACPA** :Anticorps anti-peptides citrullinés

**ACR** : American College of Rheumatology

**Ag** : Antigène

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANA** : Anticorps anti-nucléaire

**ANSM** : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

**APS** : Antipaludéens de Synthèse

### **B**

**BCG** : Bacille Calmette-Guérin

**BK** : Bacilles de Koch

### **C**

**CCL-5**: C-C Motif Chemokine Ligand 5

**CD** : Cellule dendritique

**CDAI** : ClinicalDisease Activity Index

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**CPA** : Cellule présentatrice d'antigène

**CRP** : protéine C réactive

**CTC**: Corticoïde

**CTLA-4**:Cytotoxic T Lymphocyte T associated Antigen-4.

### **D**

**DAS28**: diseaseactivity score 28

### **E**

**ETP** : Education Thérapeutique

**EULAR** : European League Against Rheumatism

**EVA** : Echelle Visuelle Analogique

### **F**

**FAN** : Facteur anti-nucléaire

**FGF** :Fibroblast Growth Factors

**FNS** :formule de numération sanguine

**FR** : Facteurs Rhumatoïde

### **H**

**HAQ** : HealthAssessment Questionnaire

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HLA** : Human LeukoctyteAntigen

**HPV**: Human papillomavirus

**HSV**: Herpès simplex virus

## **I**

**IDR** : Intra Dermo Réaction

**Ig** : Immunoglobuline

**IL** : Interleukine

**INF** : Infliximab

**IPP** : Inter-phalangienne proximale

**IRM**: Imagerie par Résonance Magnétique

**IV** : Voie intraveineuse

## **L**

**LB**: Lymphocyte B

**LEF**: Leflunomide

**LT**: Lymphocyte T

## **M**

**MCP** : Métacarpo-phalangienne

**MCP-1** : monocyte chemoattractant protein-1

**MIA** : Maladie auto immune

**MIP** : Métacarpo-inter-phalangiennes

**MIP-1**:macrophage inflammatory protein-1

**MTP** : Métatarso-phalangienne

**MTX** : Méthotrexate

## **N**

**NAD** : Nombre d'articulations douloureux

**NAG** : Nombre d'articulations gonflés

## **O**

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**OR** : Odds-Ratio

## **P**

**PA** : Personnes-années

**PAD**: Peptidyl-Arginine Désaminase

**PDGF**: Platelet-Derived Growth Factor

**PNN** : Polynucléaire neutrophile

**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde

**PTPN22** : Protein tyrosine phosphatase non receptor 22

## **R**

**RANKL** : Receptor Activator of Nfkb Ligand

**RIC** : Rhumatisme inflammatoire chronique

**RM** :Rédeur matinal

**ROR** : Rougeole-Oreillons-Rubéole

**ROS** : espèces réactive de l'oxygène

**RTX** : Rituximab

## **S**

**SCORE**: systematic coronary risk evaluation

**SDAI** : SimplifiedDisease Activity Index

**SFR** : Société Français de Radiologie

**SIR** : Ratio d'incidence standardisé

**SLZ:**Sulfasalazine

**T**

**TGF $\beta$**  :Transforming Growth Factor  
 $\beta$

**TLR:** Toll Like Receptor

**TNF $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor

**TRAF1-C5:** TNF Receptor  
Associated Factor 1

**U**

**UI:** Unités internationales

**V**

**VEGF** : Vascular Endothelial  
Growth Factor

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**VHC** : Virus de l'Hépatite C

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience  
Humaine

**VS** : Vitesse de Sédimentation

# **Introduction**



## **INTRODUCTION :**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la maladie auto-immune (MAI) la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence a été estimée à moins de 1%, le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans et les femmes sont 3 fois plus touchées que les hommes. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée.[1]

C'est une affection qui peut être à l'origine d'un handicap important, notamment dans les formes avancées destructives [1]

La PR est une maladie systémique qui prédomine dans les articulations. Les poumons, le cœur et le système nerveux peuvent être atteints. [1]

La cause de la maladie est toujours inconnue. Les facteurs génétiques sont les plus impliqués. Les auto-anticorps anti-citrulline jouent un rôle majeur dans la maladie.

La prise en charge de la PR s'est considérablement améliorée au cours des 20 dernières années. Il existe plusieurs types de traitements en fonction des phases de la maladie, les traitements de fond classiques sont tous susceptibles de donner des effets secondaires, il est donc important d'avoir un suivi médical régulier.

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause a permis le développement de nouvelles thérapies biologiques nommées biothérapies spécifiquement ciblées sur certains médiateurs de l'immunité : Les cytokines pro-inflammatoires, les lymphocytes B et les lymphocytes T. [1]

A partir de ces progrès fondamentaux, des inhibiteurs du TNF $\alpha$  ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure, qui a commencé à dépasser le cadre de cette maladie. [1]

L'objectif de notre étude est de comparer les deux volets de traitement de fond du PR à savoir le traitement de fond classique et la biothérapie en se basant sur l'efficacité, la tolérance et le coût dans l'optique de tirer quelques recommandations pour la pratique quotidienne.

**CHAPITRE I :**  
**LA POLYARTHRITE**  
**RHUMATOIDE**

### **I.1- Rappel bibliographique sur la polyarthrite rhumatoïde :**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est actuellement considérée comme le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires (environ 1 % de la population mondiale)(Carmona et al .2010) .Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire des synoviales articulaires et tendineuses (synovite rhumatoïde) , prédominante aux mains, pieds et aux genoux. Elle se définit comme un rhumatisme inflammatoire polyarticulaire, évoluant de façon chronique par poussées, pouvant entraîner des déformations et destructions articulaires (Emery et al .2008) .La PR est également une maladie systémique entraînant des manifestations extra-articulaires pouvant compromettre le pronostic vital (McInnes et Schett ,2011).

Sur le plan étymologique, on retrouve le mot « arthrite » signifiant l'inflammation de la membrane synoviale avec sécrétion anormale de liquide synoviale et le préfix « poly » signifiant que plus de 3 articulations sont généralement touchées par ailleurs ils existent des formes avec atteinte mono ou oligo articulaires.

### **I.2- Aspect Epidémiologique de la polyarthrite rhumatoïde :**

Les données concernant la prévalence de la PR diffèrent largement selon l'étude et le pays. De plus, aucune étude épidémiologique récente permettant de caractériser la population atteinte n'est disponible en France à l'échelle nationale. [2]

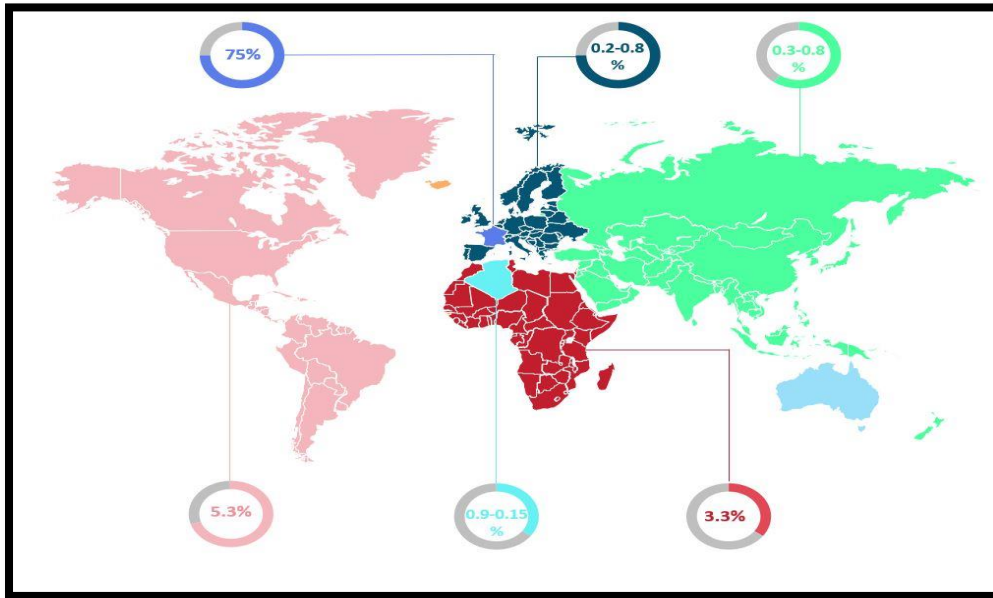
La PR a été identifiée il y a plusieurs milliers d'années en Amérique du Nord mais la maladie n'est apparue en Europe qu'au 17ème siècle. Elle est en pleine révolution thérapeutique depuis les années 2000. [1]

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, elle touche de manière préférentielle les femmes, avec un pic d'incidence autour de la ménopause (Gabay et Thomas, 2019).

L'estimation de la prévalence de la PR en Algérie reste toujours incertaine et difficile en raison de l'absence de registre ou des bases des données médico-administratives suffisamment exhaustives. Cependant quelque estimation sont données dans les journées et les rencontres portant sur la PR. En effet, professeur LadjouzRezig, présidente de la ligue Algérienne antirhumatisme, a déclaré que l'Algérie compte actuellement environ 100.000cas de polyarthrite, soit une prévalence de 15 %. Sur une

étude prospective à Barika wilaya de Batna la prévalence du PR localement à été estimé à 0.13% (Slimani et Ladjouz,2014).

Cette variance à travers les frontières géographiques reflète probablement des facteurs environnementaux et des déterminants sociodémographiques distincts, ainsi qu'un éventail de mélanges génétiques.

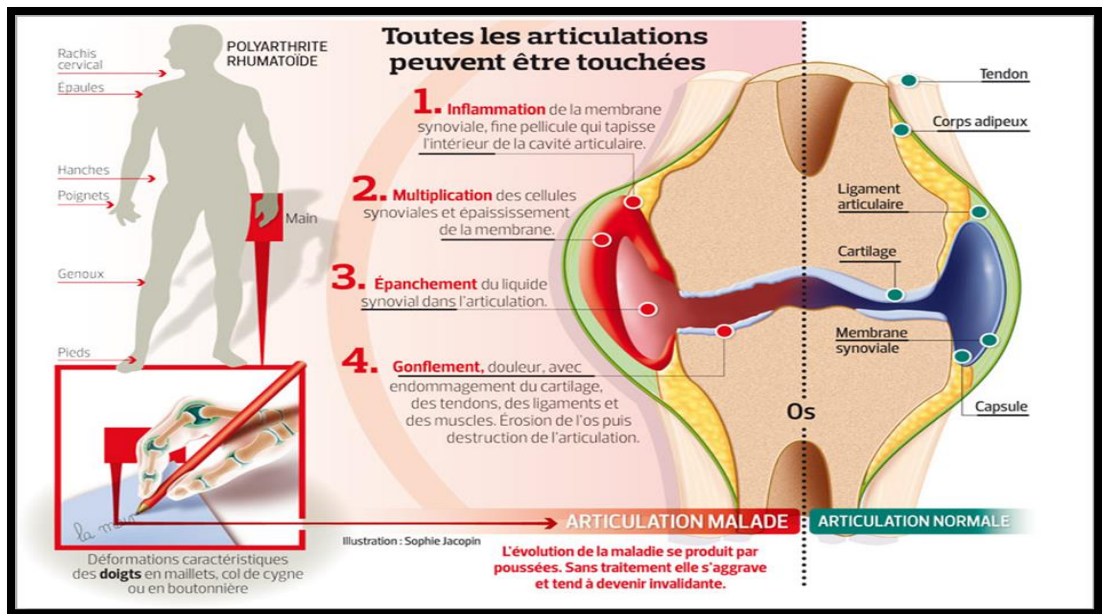


*Figure.1 : Schéma représentatif de la prévalence du PR dans différents pays*

### **I.3- Anatomopathologie :**

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par une synovite agressive, c'est à dire l'inflammation de la membrane synoviale. On observe d'abord la présence de quelques cellules inflammatoires, la multiplication des vaisseaux, puis un épaissement considérable du tissu synovial quelquefois appelé « pannus ». [3]

La membrane synoviale comporte de nombreuses couches au lieu d'une seule : le tissu synovial et sous-synovial est infiltré par de très nombreuses cellules inflammatoires, monocytes et macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes et PNN. Ces cellules vont détruire les structures alentours : le cartilage, qui s'érode et s'amincit, et l'os au sein duquel apparaissent des encoches ou des géodes, et qui se déminéralise tout autour de l'articulation. Rapidement, les tendons et les ligaments peuvent être aussi attaqués et se rompre. [3]

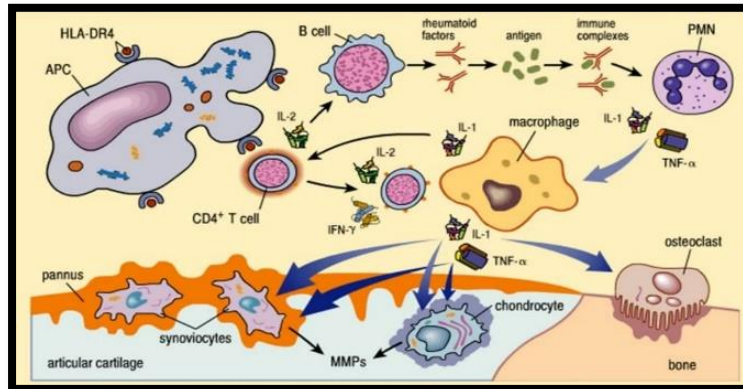


**Figure.2 : Schéma représentatif des différents acteurs impliqués dans la phase symptomatique de la PR[4]**

#### **I.4- Rappel physiopathologique :**

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est un vaste sujet. La multitude des acteurs physiopathologiques potentiels complique la tâche pour apporter une vision claire des mécanismes mis en jeu. Le mécanisme le plus important à étudier est celui le plus précoce impliqué dans la physiopathologie du PR séropositive, et aux différentes cytokines ou cibles thérapeutiques mieux connues.[5,6,7,8,10]

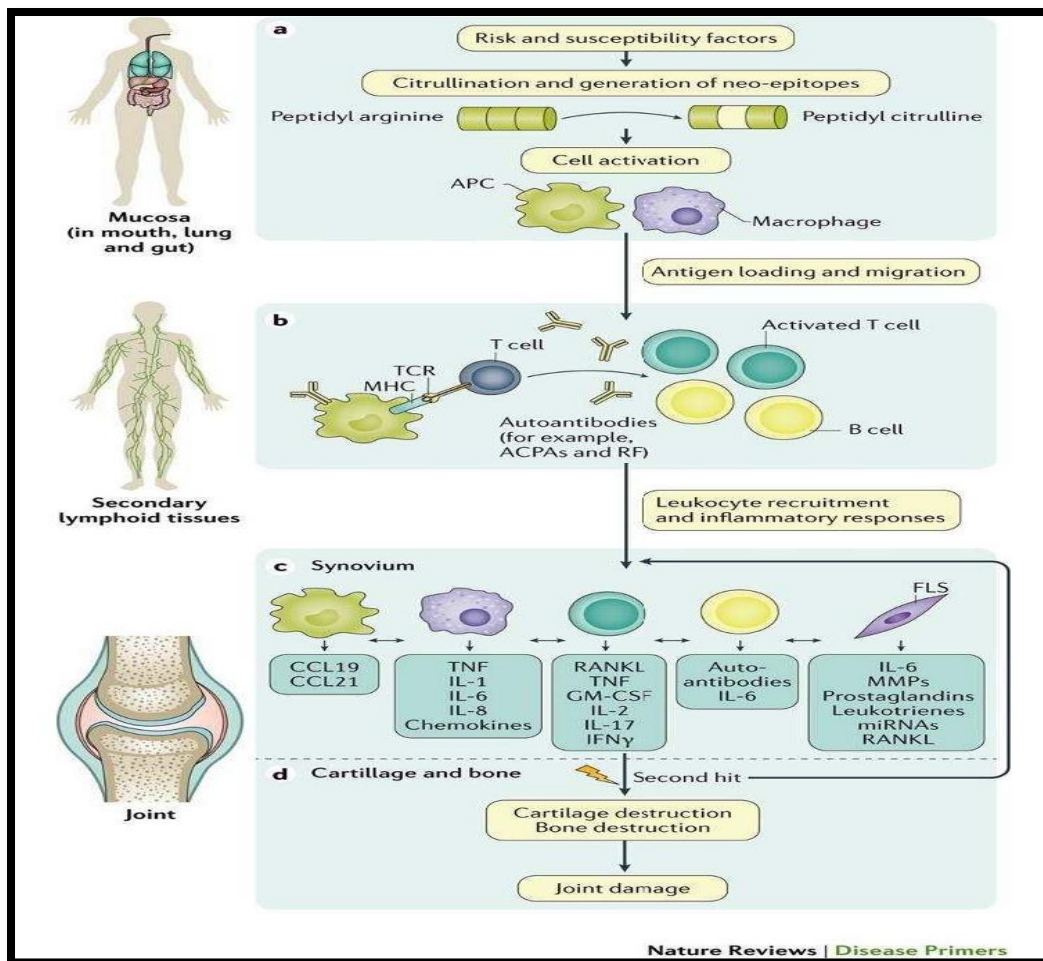
C'est la découverte du facteur rhumatoïde (FR) par Erik Waaler précisé par H.M. Rose dans les années 40, qui a suggéré l'existence d'un désordre immunitaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) .[5,6,7,8,10]



**Figure.3 : Schéma représentatif des mécanismes impliqués dans l'initiation et la progression de la polyarthrite rhumatoïde [10]**

Le mécanisme physiopathologique du PR est liée à une réponse immunitaire anormale impliquant plusieurs acteurs au cours de plusieurs phases schématisées.[5,6,7,8,10]

Une première **phase d'initiation**, ou phase préclinique, est suggérée plusieurs années avant les premières arthralgies. Durant ce premier événement, il y a activation d'une réponse immunitaire non spécifique avec accumulation de cellules dendritiques, monocytes, macrophages, polynucléaires PNN, par chimioattraction exercée par MCP-1, le macrophage, MIP-1, le CCL-5 et IL8. Cette accumulation conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF $\alpha$ . Des auto-Ac spécifiquement dirigés contre des peptides citrullinés sont également retrouvés dans la circulation générale. Curieusement, ces auto-Ac semblent totalement épargner le tissu synovial au cours de cette phase [11,12](Fig4).



**Figure.4: Schéma représentatif de la physiopathologie du PR [13]**

Après initiation, une phase de **recrutement et d'inflammation** se met en place. Le processus inflammatoire initié par les macrophages permet le recrutement non spécifique des lymphocytes T (LT) et des PN sanguins grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation de l'expression des molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales sous l'action du  $TNF\alpha$ . Au niveau synovial, les macrophages interagissent in situ avec les LT en leur présentant des peptides associés aux molécules du CMH. Ceci conduit à l'activation de LT  $CD4^+$  et  $CD8^+$  cytotoxique amplifiant l'activation cellulaire en cascade, la production accrue de cytokines et de molécules effectrices. Des lymphocytes B (LB) sont activés localement par les LT  $CD4^+$ . Ils se multiplient et se différencient en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines (Ig) polyclonales et du facteur rhumatoïde (FR).

Ceux-ci participent au mécanisme lésionnel de la PR. Les FR à la surface des LB présentent de façon efficace des peptides antigéniques au LT, accentuant l'activation de cette population cellulaire.[5,6,7,8,10]**Fig4**.

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clé 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 (comme le TNF $\alpha$ , IL-1 et IL-6, présents en excès) et les cytokines à action anti-inflammatoire (IL-10, IL-4, IL-13, récepteurs solubles du TNF $\alpha$  et antagoniste du récepteur de IL-1) présentes en quantité insuffisante et ne pouvant bloquer l'action des premières. Des cytokines favorisant la néo-angiogenèse et la prolifération cellulaire synoviale sont également présentes : TGF $\beta$ , VEGF, PDGF et FGF-1 et 2. Cette angiogenèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et PNN induisant une large infiltration de ces cellules immunitaires au niveau synovial. Ceci provoque une forte production de cytokines inflammatoires dans l'articulation, d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), d'eicosanoïdes et d'enzymes dégradant la matrice articulaire, les métalloprotéases. Ces cytokines, associées aux facteurs de stimulation des colonies macrophagique et granulocytaire, entretiennent l'inflammation locale. Progressivement, la synovite devient inflammatoire, c'est la synovite. Les synoviocytes soumises à l'inflammation vont également changer de phénotype et se multiplier, conduisant à une hyperplasie synoviale, aussi appelée pannus synovial .[5,6,7,8,10] (**Fig4**).

L'activation et la réponse immunitaire au niveau de l'articulation vont conduire à la troisième phase qui correspond à **la destruction articulaire**. La perte de continuité de la synoviale et une diminution de production de liquide synovial, le liquide de lubrification articulaire, engendrent des dommages physiques au cartilage sous-jacent. Sous l'action de IL-1, Les chondrocytes vont également produire de IL-1, IL-6, IL-17, IL-18 et TNF $\alpha$  qui vont accélérer la destruction cartilagineuse. Par ailleurs, l'IL-1 et IL-17 avec les ROS vont avoir un effet synergique pro-apoptogène sur les chondrocytes. La destruction de ces surfaces va se traduire par une détérioration rapide des structures minérales sous-jacentes à cette matrice cartilagineuse. A cette destruction mécanique de la matrice osseuse s'ajoute l'action des ostéoclastes, suractivés par les cytokines inflammatoires, notamment l'IL-1.



Une phase de réparation, responsable d'une fibrose articulaire, a lieu parallèlement à cette phase de destruction, mais ne compense pas le processus destructif. [5,6,7,8,10] (Fig4).

#### **I.4.1- Les facteurs déclenchant :**

La PR est une maladie multifactorielle, de cause inconnue, impliquant des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (tabagisme, microbiote buccal, microbiote intestinal...). Ces facteurs contribuent à une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée, se traduisant par la production d'auto-anticorps : le facteur rhumatoïde (FR) et les auto-anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), ainsi que par une réaction inflammatoire concernant en premier lieu la membrane synoviale, dénommée synovite. À terme, cette synovite pourra être à l'origine des destructions articulaires, associant des érosions osseuses et un pincement de l'interligne articulaire signant la chondrolyse et faisant la gravité de la maladie.[14]

##### **I.4.1.1- Génétique de la polyarthrite rhumatoïde :**

Les facteurs génétiques jouent un rôle indiscutable dans le risque de développer une PR , mais aussi dans sa sévérité et dans le risque de progression structurale. L'existence d'une agrégation familiale, avec un risque accru de PR chez les apparentés du premier degré, constitue un premier argument indirect. Ainsi, 2 à 12 % des malades ont un apparenté du premier degré atteint, alors que la prévalence de la maladie dans la population est estimée entre 0,5 % et 1 % [15]. Le taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade), constitue un autre argument. Ce taux varie de 12 % à 15 % chez les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 2 % à 5 % chez les jumeaux dizygotes [16].

Toutefois, cette faible concordance chez les jumeaux monozygotes souligne l'importance des autres facteurs, notamment environnementaux (toxiques, microbiote, épigénétique...) [19].

Le plus important allèle à risque de développement d'une PR se trouve au sein de la région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLAII), et correspondrait à 40 % de l'influence génétique. L'odds ratio de développer une PR chez les individus porteurs des allèles HLADR4 est ainsi de 5 pour 1.

En effet, l'épitope partagé le plus associé au risque de développer une PR peut être codé par différents allèles (DR4 (DRB1\*0401, 0404), DR1 (DRB1\*0101) et DR14(DRB1\*1402)) avec une hétérogénéité de susceptibilité génétique. Plus de 80 % des patients atteints de PR expriment un de ces variants [18]. Cet épitope partagé est aussi associé à une sévérité accrue de la maladie, avec notamment des manifestations extra-articulaires et un risque de progression structurale.

Toutefois, certaines études récentes apportent un éclairage nouveau. Il a notamment été identifié de nouveaux acides aminés situés dans la région de fixation à l'antigène, qui expliquerait la possibilité de présenter des peptides arthritogéniques, tels que les protéines citrullinées [19.20].

L'architecture génétique de la PR a été récemment résumée [18]. Toutefois, ces différents variants hors HLA ne contribuent que modestement au risque de développer une PR, avec des odds ratio autour de 1,05 à 1,2.

Certaines combinaisons de ces gènes ou variantes peuvent augmenter bien plus le risque. Par exemple, l'association de certaines variantes des gènes HLA-DR, PTPN22 et TRAF1-C5 peut multiplier par 40 le risque de développer un jour une PR. [21]

#### **1.4.1.2- Interactions entre gène et environnement :**

La prédisposition génétique ne peut pas tout expliquer et pour déclencher le conflit immunologique responsable de la pathologie, un système immunitaire doit rencontrer un ou plusieurs facteurs d'environnements. L'interface la plus adaptée pour une interaction étroite entre le système immunitaire et les influences extérieures semblent être les muqueuses. Trois sites ont été particulièrement associés au risque de développer une PR : 1/ le poumon, 2/ la muqueuse buccale, 3/ le tractus gastro-intestinal.

L'hypothèse actuelle repose sur l'apparition d'un stress tissulaire responsable de modifications post-traductionnelles, et in fine de la production d'auto-anticorps par le système immunitaire chez les sujets prédisposés. De nombreuses études épidémiologiques ont souligné le rôle du tabac comme principal facteur de risque environnemental dans la PR, même si l'association semble plus claire en Europe du Nord que dans d'autres zones. L'importance et la durée de l'exposition augmentent le risque, et, plus intéressant, ce risque ne diminue qu'après 10 ans d'arrêt suggérant, plus qu'une toxicité, un désordre immunologique persistant [22].

En revanche, la production d'auto-anticorps ACPA ne se retrouve que presque exclusivement chez les sujets génétiquement prédisposés. D'ailleurs, le risque lié à l'intoxication tabagique interagit de manière synergique avec les allèles HLA à risque [23].

Une relation entre le microbiome et la PR a également été suspectée dans plusieurs études pré-cliniques. Par exemple, le développement d'arthrites et leur sévérité sont diminués dans plusieurs modèles même si l'environnement est vierge de tout germe ou si la flore bactérienne de cet environnement est réduite. Ces données suggèrent que les bactéries jouent un rôle d'adjuvant qui soutient les phénomènes dysimmunitaires, soit directement (paroi des bactéries ou lipopolysaccharides) ou indirectement en modifiant l'environnement muqueux immuno-régulateur.[24]

#### **I.4.2- Immuno-pathologie :**

La PR est une maladie dégénérative inflammatoire chronique, systémique et elle prédomine dans les articulations, est une atteinte souvent bilatérale et symétrique, évoluant par poussées vers la déformation et la destruction des articulations atteintes.[18]

##### **I.4.2.1- La phase pré-clinique : Rupture de la tolérance**

La présence de peptides citrullinés dans les poumons ou d'autres muqueuses pourrait être la première étape sur une route menant jusqu'au rhumatisme inflammatoire. Seuls les patients génétiquement prédisposés développeraient alors des ACPAs à un taux significatif [25], d'ailleurs détectés des années avant les 1ers symptômes cliniques. Au cours du temps, le taux sérique de ces ACPAs augmente progressivement jusqu'à un pic correspondant au début des manifestations cliniques. Le caractère pathogène des ACPAs reste discuté. Seuls, ils n'induisent pas d'arthrite lorsqu'ils sont injectés à des souris normales. Ils peuvent en revanche exacerber la maladie si elle est déjà développée. Probablement parce que la présence de l'antigène citrulliné permet la constitution de complexes immuns et l'activation du complément. [25]

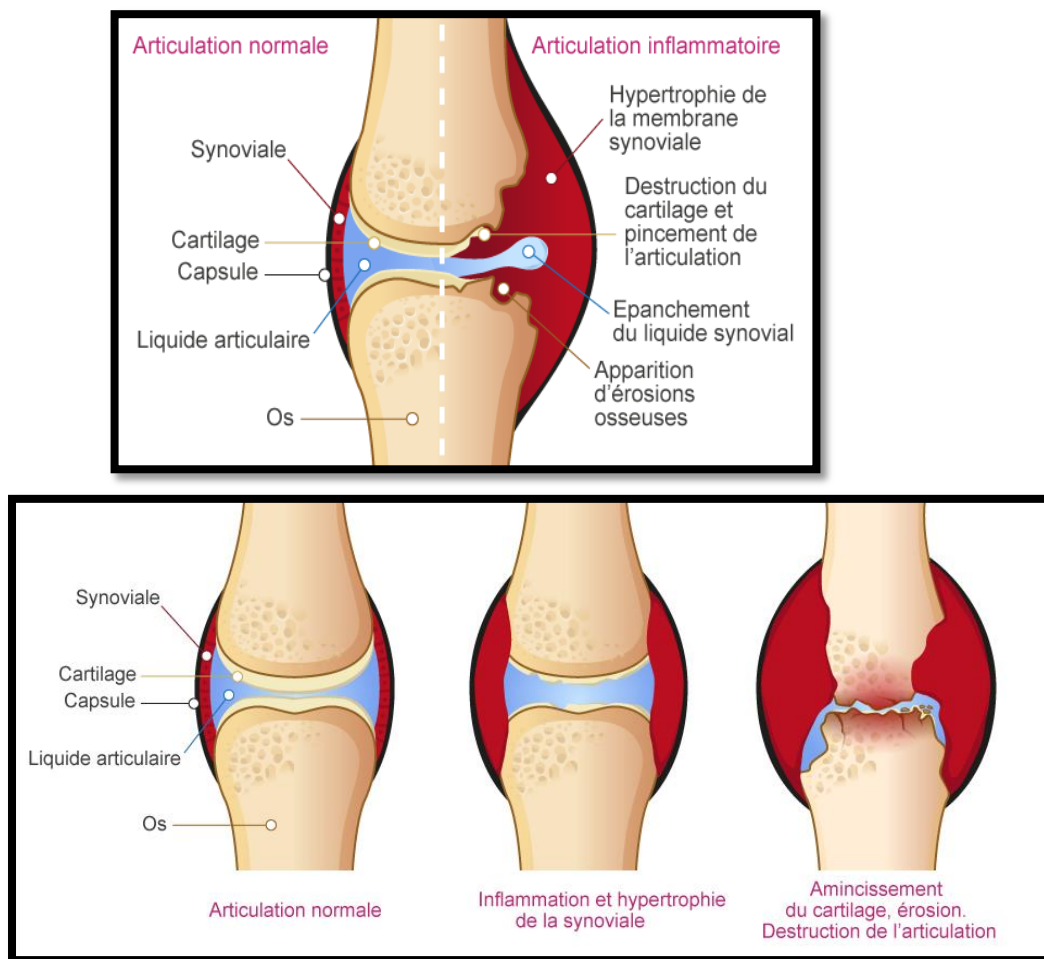
#### **I.4.2.2- La phase symptomatique : La synovite clinique**

Même si la genèse du désordre immunitaire est à distance des articulations, mais une fois que la pathologie s'est installée dans une articulation, les auto-anticorps sont capables de se fixer aux antigènes, d'activer le complément et de relarguer des facteurs schémotactiques. La manifestation clinique est le reflet d'une agression de l'articulation par les différents clones (lymphocytes T et B, auto anticorps polyclonaux, mais aussi d'autres cellules du système immunitaire). On parle alors de « 2e frappe ».

La nature de ce nouvel événement n'est pas parfaitement connue mais pourrait être la combinaison de conditions vasculaire, neuro régulatrice, microtraumatiques, ou infectieuses propices [26]. Le recrutement et la présence de complexes immuns participent probablement à l'expression clinique.[27]

Ces complexes initient une cascade d'événements aboutissant à l'activation des cellules résidentes de l'articulation ainsi que des cellules stromales, et au recrutement de cellules de l'immunité innée et adaptative [26].

Tout ceci alimente la production de nouvelles cytokines et chémokines qui crée une boucle d'auto-amplification, et perpétue l'inflammation chronique. On peut aisément comprendre qu'il sera alors de plus en plus difficile de contrôler l'inflammation chronique. [26]



**Figure.5 : Schéma représentatif des différents stades d'agression articulaire dans la PR .[28]**

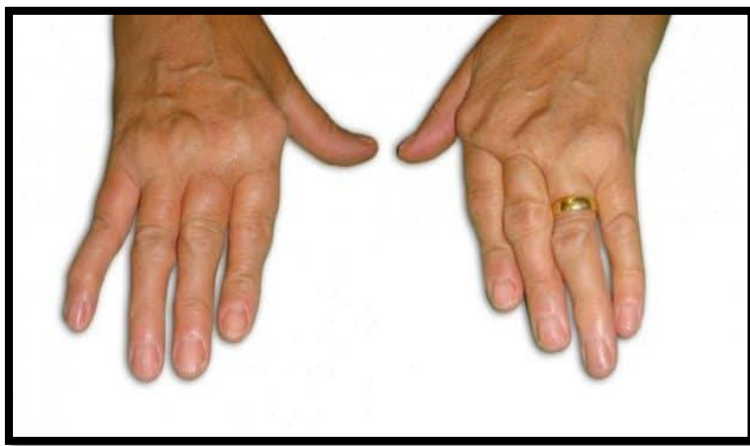
## **I.5- Aspects clinique :**

### **I.5.1- Atteintes articulaires :**

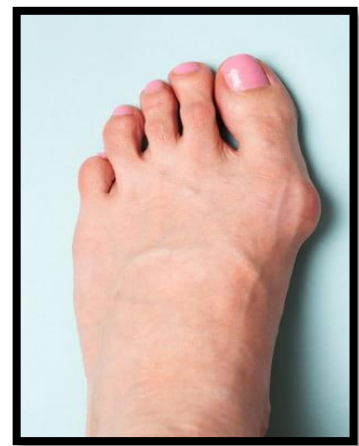
Le début de la polyarthrite rhumatoïde est en général insidieux, commençant souvent par des symptômes généraux et articulaires. Les symptômes généraux comprennent une raideur matinale des articulations atteintes qui dure > 60 min, une fatigue et une sensation de malaise généralisée, une anorexie, une asthénie généralisée et parfois une fébricule. Les symptômes articulaires comprennent des douleurs, un gonflement avec érythème, chaleur locale, tuméfaction et limitation du mouvement. Parfois, la maladie commence brusquement, simulant un syndrome viral aigu. [29]

La maladie progresse plus rapidement pendant les 6 premières années, en particulier la première année .L'évolution de la maladie est imprévisible à l'échelon individuel. [29]

Les symptômes articulaires sont typiquement symétriques, bilatérale. Les articulations principalement impliquées comprennent: Les poignets, et les articulations métacarpophalangiennes MCP(les plus souvent atteintes), les interphalangiennes proximales IPP , les métatarsophalangiennes MTP, les épaules, les coudes, les hanches, les genoux et les chevilles. Cependant, pratiquement toutes les articulations, sauf les articulations interphalangiennes distales IPD peuvent être atteintes. [29]



**Figure.6 : Image  
représentative des  
déformations des doigts de  
la main d'une patiente .[30]**

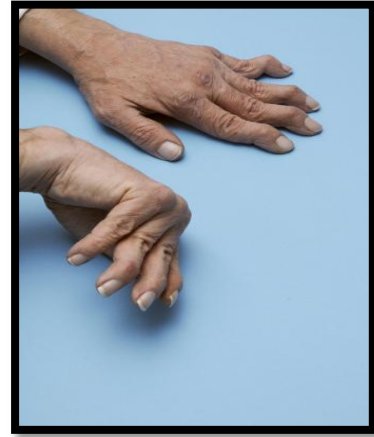


**Figure.7 : Image  
représentative des déformations  
du pied d'une patiente .[31]**

Des déformations fixées, en particulier des rétractions en flexion, peuvent apparaître rapidement; une déviation cubitale des doigts avec un glissement latéral des tendons extenseurs hors des articulations (MCP) est typique, comme le sont les déformations en col de cygne et les déformations en bâtonnière . **Fig. (8,9)** Une instabilité articulaire due à un étirement de la capsule articulaire peut également se produire. Un syndrome du canal carpien peut résulter d'une synovite du poignet, entraînant une compression du nerf médian. Des kystes poplités synoviaux (de Baker) peuvent se développer, produisant une tuméfaction du mollet et une douleur qui évoquent une thrombose veineuse profonde. [29]



**Figure.8 : Photo représentative d'une déformation articulaire des mains en forme de col de cygne[32]**



**Figure.9 : Photo représentative d'une déformation articulaire des mains en bâtonnière[32]**

### **I.5.2- Atteintes extra-articulaires :**

Chez les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde, il arrive que les symptômes ne se limitent pas à des douleurs articulaires. Parce qu'il s'agit d'une maladie auto-immune, Parmi les manifestations extra-articulaires de la PR :[29]

❖ Une altération de l'état général :

Une sensation de fatigue, fièvre, perte d'appétit, voire un amaigrissement. [29]

❖ Des nodules sous-cutanés :

Il s'agit de la manifestation extra-articulaire la plus fréquemment rencontrée.

C'est des boules dures et indolores localisées sous la peau .[29]

❖ Le syndrome de Gougerot-Sjögren appelé également "syndrome sec"

❖ Un Syndrome de Reynaud

❖ Des pathologies et accidents vasculaires :

"*Toutes les maladies chroniques augmentent le risque de complications cardiovasculaires et cardiaques*", estime le Dr Slim Lassoued. Certaines manifestations cardiovasculaires graves sont plus fréquentes chez ces patients : angine de poitrine, infarctus du myocarde, AVC... [33]

❖ La vascularité rhumatoïde :

Ces vascularités correspondent à une inflammation des parois des vaisseaux sanguins.

[33]

- ❖ Des adénopathies
- ❖ Une atteinte rénale
- ❖ Des atteintes broncho-pulmonaires
- ❖ Des atteintes oculaires
- ❖ Des manifestations hématologiques
- ❖ Une atteinte de la thyroïde

**I.5.3-La polyarthrite rhumatoïde et Co morbidités :**

La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) s'est profondément modifiée depuis une quinzaine d'années, avec l'apparition de la notion de fenêtre d'opportunité, du contrôle serré, du concept « Treat to target ». L'objectif est désormais la rémission, correspondant à la notion de maladie inapparente, même si cette dernière n'est atteinte que chez la moitié des patients dans le meilleur des cas. Cette notion de meilleur contrôle des RIC rend d'autant plus évidente la nécessité de détecter, traiter et éventuellement prévenir les comorbidités associées. Le meilleur contrôle de l'inflammation chronique a amélioré le pronostic dsRIC, tant d'un point de vue fonctionnel qu'en termes d'espérance de vie. Ainsi l'espérance de vie dans la PR rejoint progressivement celle de la population générale. [34]

Pour autant, l'atteinte pulmonaire de la PR, souvent sous-évaluée devient l'une des principales causes de surmortalité. L'atteinte rénale, essentiellement iatrogène, doit être un point de vigilance particulier. [34]

Enfin, l'augmentation du risque cardiovasculaire a été reconnue il y a une dizaine d'années, avec la reconnaissance des affections du groupe des RIC comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. [34]

Les comorbidités ne se limitent pas à ces trois domaines, mais concernent également notamment l'ostéoporose, les pathologies néoplasiques dont les lymphomes, et bien sûr



les pathologies infectieuses, ce qui sera l'objet d'un nouveau dossier dans un futur numéro de Réflexions Rhumatologiques.[34]

### **I.6- Le Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde :**

Le diagnostic de la PR doit être fait aussitôt que possible car c'est au stade de début que le traitement a le plus de chances d'être efficace .(R. Fadia et al.2014)

Il doit être évoqué devant certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avants-pieds « squeeze-test » positif (douleur à la pression transverse des métacarpo-phalangiennes [MCP] et/ou des métatarso-phalangiennes [MTP]); confirmé le plus tôt possible (dans les 6 semaines) par l'examen clinique du rhumatologue et par des examens biologiques (VS, CRP, ACPA, FR) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels.[35]

#### **I.6.1- Critères de classification :**

Actuellement, les critères les plus utiles dans le contexte d'arthrite débutante restent les critères américano-européens (ACR/EULAR) conçus en 2010 comme critères de classification mais pouvant servir de référence en pratique en cas de diagnostic de PR difficile [36]. Ces critères ont été élaborés en tant que critères de classification et pas en tant que critères de diagnostic, Ils sont surtout utilisés dans les études cliniques et couramment utilisés afin d'améliorer le diagnostic et le traitement précoces. [37]

<b>Domaines</b>	<b>Items</b>	<b>score</b>
<b>A –Articulations atteintes</b>	1 grosse articulation(a)	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations(b)	2
	4-10 petites articulations	3
	> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
<b>B –Sérologie</b>	FR et anti-CCP négatifs	0
	FR et/ou anti-CCP positifs à taux faibles(c)	2
	FR et/ou ACPA positifs à taux forts(d)	3
<b>C –Marqueurs d'inflammation</b>	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
<b>D –Durée d'évolution</b>	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

**Tableau 1 : Les Critères de ACR/EULAR 2010 pour la classification de la PR[38]**

**A :** Les articulations IPD, articulations carpométacarpiennes et les premières articulations MTP sont exclues de l'évaluation.

**B :** Les petites articulations sont les articulations MCP , les articulations IPP, les 2e-5e MTP , les articulations interphalangiennes du pouce, et les poignets.

**C :** Positif faible correspond à un niveau de 1 à 3 fois la limite supérieure de la normale.

**D :** Positif élevé correspond à un niveau d'au moins 3 fois la limite supérieure de la normale.

- Un score  $\geq 6$  est nécessaire pour classer un patient comme ayant une polyarthrite rhumatoïde certaine( le plus élevé possible est 10).

- Un score  $< 6$  peuvent être réévalués ; ils peuvent satisfaire aux critères de polyarthrite rhumatoïde cumulativement au fil du temps. [37]

### **I.6.2- Diagnostic clinique :**

Quand la polyarthrite rhumatoïde (PR) est active, elle se manifeste par une inflammation articulaire avec des douleurs de rythme inflammatoire , des réveils nocturnes, des gonflements et un dérouillage matinal de toutes les articulations, mais surtout les mains et les pieds. Les articulations sont alors raides difficiles à bouger pendant 30 minutes, une heure, voire plus, mais cette raideur doit être supérieur à 30 minutes et présent depuis plus de 6 semaines en dehors d'une cause infectieuse pour évoquer le diagnostic du PR. Si l'inflammation persiste longtemps, l'articulation risque de s'abîmer et peut conduire à des difficultés dans la vie quotidienne.[39]

### **I.6.3- Diagnostic biologique :**

En l'absence d'érosion typique, la confirmation du diagnostic de PR repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, qui permettent aussi d'éliminer un éventuel diagnostic différentiel. Les examens biologiques à pratiquer devant une polyarthrite débutante ne sont pas tous consensuels. Les experts proposent de conserver les examens biologiques recommandés par la HAS en 2007, par la SFR en 2014 et par l'EULAR en 2016 et de réaliser au minimum un dosage de la CRP, une mesure de la VS si possible, un hémogramme, un dosage des transaminases, une évaluation de la fonction rénale, une bandelette urinaire, un dosage du facteur rhumatoïde (FR), des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA) et des anticorps antinucléaires

(ANA), un dépistage des hépatites B et C [40,41,42]. Cependant les auto-anticorps ont un poids important pour le diagnostic. Dans la littérature, on retrouve ainsi une bonne performance des ACPA et du FR pour le diagnostic de PR [43].

### **I.6.3.1- Les auto-anticorps :**

Bien qu'il n'existe pas de marqueur spécifique à 100% de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), on peut être amené à rechercher par une prise de sang, la présence d'auto-anticorps de type facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-Peptides cycliques citrullinés AACP. Dans le cadre de la PR, ces auto-anticorps sont fortement associés au diagnostic de PR, mais leur absence ne permet pas d'éliminer ce diagnostic. [44]

#### **I.6.3.1.1- Le facteur rhumatoïde (FR) :**

Généralement des immunoglobulines de type M et A , est une protéine anormale possédant une activité d'auto-anticorps, c'est-à-dire qu'il va s'attaquer contre les propres cellules de notre organisme, les IgG synthétisés au niveau de la synovie par les plasmocytes, ils sont impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire et l'élimination des complexes immuns. En ce qui concerne la PR, les FR n'ont pas de rôle direct dans le développement de la synovite rhumatoïde, mais il jouerait un rôle indirect dans l'inflammation synoviale induisant la sécrétion de cytokines IL-1 et TNF alpha par les macrophages synoviaux [44].

Le FR n'apparaissant que vers 6 mois voire 1 an après le début de la maladie, ces facteurs sont retrouvés seulement dans 70 à 80 % des PR.[45]

Cependant, un taux élevé détecté au stade précoce de la maladie est de mauvais pronostic.[45]

#### **I.6.3.1.2-Les anticorps anti-CCP :**

Sont présents dès le début de la maladie et pour environ 70 % des patients. Ils sont beaucoup plus spécifiques de la maladie que les facteurs rhumatoïdes, c'est-à-dire que lorsqu'ils sont positifs, le risque d'avoir une PR est élevé.

Ils sont dirigés contre des protéines déminées, dont les résidus d'arginine ont été transformés en citrulline sous l'action de peptidyl-arginine désaminase (PAD).[39]

### **I.6.3.1.3-Les anti-corps anti-nucléaire ANA (FAN) :**

Les ANA sont des auto-anticorps non spécifiques d'organes, dirigés contre différents éléments du noyau de leurs propres cellules [46]

Le test ANA est un test sanguin qui est utilisé comme test de dépistage pour les maladies auto-immunes, y compris les maladies rhumatismales telles que la PR et plus spécifiquement le lupus érythémateux disséminé (LED). [47]

Si le test anti-ANA d'un patient est positif et qu'il présente des caractéristiques cliniques , d'autres tests plus spécifiques (telle que le FR et l'ACPA) seront généralement commandés pour aider à établir un diagnostic du PR . [47]

### **I.6.3.2- Marqueurs de l'inflammation :**

La protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) sont les principaux marqueurs de l'inflammation utilisés au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Des nouveaux marqueurs de l'inflammation sont en cours d'évaluation au cours de la PR.[48]

- **La CRP** : Est une protéine synthétisée par le foie. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires et sert de marqueur biologique. Une forte augmentation de la CRP indique qu'il y a une inflammation dans le corps.[49]
- **La VS** :Est le temps nécessaire aux éléments cellulaires sanguins (globules blanc, rouges et plaquettes) pour sédimenter. Elle est exprimée en hauteur de cellules sédimentées mesurée au bout d'1 heure et 2 heures. Quand il y a une inflammation la vitesse de sédimentation augmente. Des causes non inflammatoires peuvent également augmenter la VS. [49]
- **L'FNS** : L'FNS est un examen biologique non spécifique qui peut aider à poser le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde et à surveiller le traitement qui sera mis en place. Un syndrome inflammatoire au cours des poussées est observé dans 80-90% des cas [50].

#### **I.6.4- Diagnostic radiologique :**

- **La radiographie :**

On recherche des signes radiologiques évocateurs d'une arthrite, en particulier,

- ❖ un pincement des cartilages
- ❖ destruction de l'os voisin
- ❖ luxation des articulations

Les atteintes radiologiques les plus précoces sont localisées au niveau des mains et des avant-pieds. Mais, les signes radiologiques de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) apparaissent le plus souvent de façon tardive et leur absence ne doit en aucun cas retarder l'introduction d'un traitement. On se sert également de la radiographie pour le suivi de la PR et pour évaluer l'efficacité du traitement.[39]



**Figure.10 :Image représentative d'érosion radiologique marquée chez un patient atteint du PR[51]**

- **L'échographie :**

L'échographie est une méthode très intéressante pour explorer les atteintes articulaires

Dans la (PR). Dans des mains expérimentées, c'est un examen performant pour visualiser l'inflammation, les dégâts ou les anomalies articulaires. L'échographie permet d'étudier l'hypertrophie inflammatoire de la membrane synoviale, et les atteintes de l'articulation, comme le pincement articulaire et les érosions. L'avantage de l'échographie, c'est de pouvoir rechercher des signes d'inflammation dans les articulations et/ou les érosions passées inaperçues cliniquement ou qui ne sont pas encore apparues radiologiquement. Elle peut ainsi faciliter un diagnostic précoce et le suivi de

l'efficacité des traitements. C'est un examen peu coûteux et dont la disponibilité est bonne. [39]

▪ **L'IRM :**

AUX mêmes avantages que l'échographie. Elle permet un diagnostic précoce du PR. Mais elle a l'inconvénient d'être peu accessible, et d'avoir un cout plus élevé que l'échographie. [39]

**I.1.6.3.5- Diagnostic différentiels :**

Selon les nouveaux critères de diagnostic/classification mis au point par l'ACR/EULAR, la classification de l'inflammation articulaire ne peut se faire que si la synovite du patient ne s'explique pas par une autre affection rhumatismale. Il convient d'éliminer d'autres formes de rhumatismes inflammatoires. [52,53]

Le diagnostic différentiel est alors essentiel pour affirmer une PR à partir d'une polyarthrite. Des facteurs tels que la fièvre, la présence d'anomalies cardiaques, de signes cutanés, digestifs, ophtalmiques, neurologiques, signes touchant la sphère oto-rhino-laryngologique, uro-néphrologiques ou axial peuvent être des signes d'autres diagnostics et donc des facteurs d'élimination du diagnostic d'une PR. Ce diagnostic différentiel est réalisé grâce à l'aide d'éléments issus de l'interrogatoire, de l'examen clinique et d'examens biologiques :

- Recherche d'anticorps antinucléaires (ANA) : orientant vers une connectivité (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermies) . [54]
- Examen du liquide synovial : à la recherche d'une arthropathie microcristalline pour éliminer une arthrite infectieuse . [54]
- Hémogramme (FNS) : à la recherche d'une leucopénie ou d'une lymphopénie (orientation vers un lupus ou un syndrome de Gougerot-Sjögren) ou d'une thrombopénie orientant vers un lupus . [54]
- Protéinurie et hématurie (bandelette urinaire) et créatininémie : à la recherche d'une néphropathie . [54]
- Radiographie du thorax : à la recherche d'une sarcoïdose ou d'une tuberculose
- Dosage ALAT et ASAT (alanine et aspartate amino transférase). [54]

De plus, la positivité du FR peut être observée dans d'autres affections rhumatologiques, notamment au cours de la maladie de Gougerot-Sjögren (50 à 80 %),

du lupus systémique (20 à 30 %), de la sclérodémie systémique (10 à 20 %) ou de la cryoglobulinémie mixte (>90 %). [54]

#### **1.6.3.6 -Évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde :**

Des études ont cherché à déterminer des matrices de facteurs de risque permettant de juger d'emblée de la sévérité potentielle de la PR. L'idée serait d'identifier précocement les patients à risque d'évolution structurale rapide pour adapter le suivi et la prise en charge thérapeutique.[55]

Une fois le diagnostic de PR posé, le médecin dispose de plusieurs outils validés pour apprécier l'activité de la maladie et son évolution après traitement[ 56,57,58]. Parmi eux, le DAS28, le SDAI, le CDAI et le HAQ sont les plus utilisés.

##### **1.6.3.6.1- Le Disease Activity Score 28 (DAS28) :**

###### **▪ Définition et principe :**

Le DAS28 est un score d'activité de la PR élaboré en 1996 par l'EULAR qui tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre d'arthrite sur 28 sites articulaires, de la VS et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 millimètres. 28 sites articulaires sont évalués par mobilisation (épaules, coudes, poignets, genoux) ou par pression (coudes, MCP, IPP). L'indice articulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour les 28 sites articulaires[59,60]. Pour chacun des sites articulaires, l'intensité de la douleur est évaluée sur une échelle allant de 0 à 3 :

- 0 = absence de douleur ;

- 1 = douleur à la pression ;

- 2 = douleur et grimace ;

- 3 = douleur, grimace et retrait du membre.

**▪ Calcul :**
$$\text{DAS 28} = 0.55 \times (\text{NAD [de 0 à 28]}) + 0.284 \times (\text{NAG [de 0 à 28]}) + 0.33 \times \text{Log (VS [en mm]}) + 0.0142 \times (\text{appréciation globale du patient [de 0 à 100]})$$



**NAD** :Nombre d'articulations douloureuses

**NAG** :Nombre d'articulations gonflées

**VS** : Vitesse de sédimentation

**EVA** : état général évalué par le patient sur une échelle analogique ( de 0 à 100 )

- **0** signifie une absence de la douleur : PR inactive .

- **100** signifie une douleur très intense : PR très active .[58]

▪ **Interprétation :**

Le DAS28 va de 0 à 9.4. Il permet d'évaluer l'activité de la maladie au moment du diagnostic, de suivre son évolution et d'évaluer l'efficacité des traitements[59,60] :

-  $DAS28 \leq 2.6$  : rémission

-  $2.6 < DAS28 \leq 3.2$  : faible activité

-  $3.2 < DAS28 \leq 5.1$  : activité modérée

**1.6.3.6.2-Le Simplified Disease Activity Index (SDAI):**

▪ **Définition et principe :**

Ce score prend en compte la somme du nombre d'articulations douloureuses, du nombre d'articulations gonflées (les mêmes 28 articulations que le DAS28), du taux plasmatique de la CRP et de l'activité de la maladie jugée par le patient et par le médecin (selon une échelle visuelle analogique de 0 à 10) [60,61].

▪ **Calcul :**

$SDAI = NAD(\text{de } 0 \text{ à } 28) + NAG(\text{de } 0 \text{ à } 28) + \text{CRP plasmatique (mg. dl-1 [de } 0 \text{ à } 10])$   
+ appréciation du patient (de 0 à 10) + appréciation du médecin (de 0 à 10)

▪ **Interprétation :**

Le total du SDAI va de 0 à 86. A l'instar du DAS28, il permet d'évaluer l'activité de la maladie et de suivre son évolution et l'efficacité du traitement [60,61]:

-  $SDAI \leq 3.3$  : en rémission

- $3.3 < \text{SDAI} \leq 11$  : faible activité
- $11 < \text{SDAI} \leq 26$  : activité modérée
- $\text{SDAI} > 26$  : forte activité

#### **1.6.3.6.3-Le Clinical Disease Activity Index (CDAI) :**

- **Définition et principe :**

Le CDAI reprend les mêmes paramètres que le SDAI mais sans tenir compte de la CRP. Ainsi, ce score est un critère d'activité basé uniquement sur des données cliniques[60,62].

- **Calcul :**

$\text{CDAI} = \text{NAD (de 0 à 28)} + \text{NAG (de 0 à 28)} + \text{appréciation du patient (de 0 à 10)} + \text{appréciation du médecin (de 0 à 10)}$

- **Interprétation :**

Le total du CDAI va de 0 à 76 :

- $\text{CDAI} \leq 2.8$  : en rémission
- $2.8 < \text{CDAI} \leq 10$  : faible activité
- $10 < \text{CDAI} \leq 22$  : activité modérée
- $\text{CDAI} > 22$  : forte activité [60,62]

#### **1.6.3.6.4.Le Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

Le HAQ est un questionnaire d'évaluation de l'incapacité fonctionnelle du patient PR. Il prend en compte huit domaines de la vie courante, divisés en plusieurs questions (habillement, repas, toilette et hygiène, préhension, ....) aux quelle le patient attribue une note [63]:

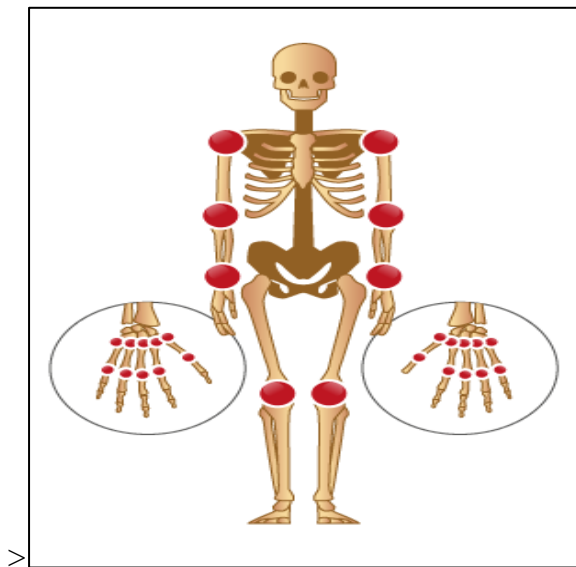
- 0 : sans aucune difficulté ;
- 1 : avec quelques difficultés ;

- 2 : avec beaucoup de difficultés ;

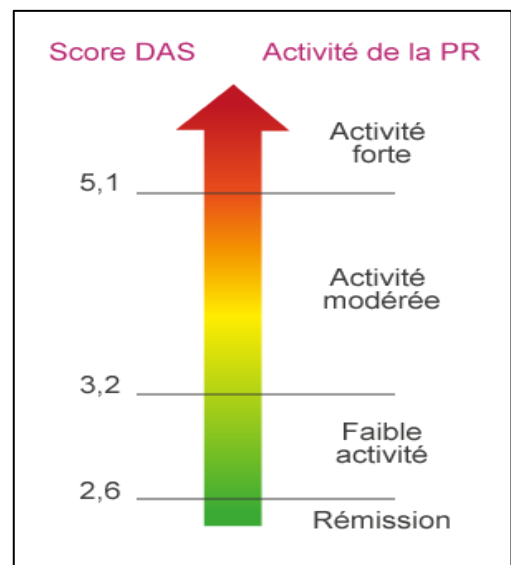
- 3 : incapable de le faire.

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier). Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3[63].

Il n'y a pas de seuil discriminant une bonne ou une mauvaise capacité fonctionnelle. Ce score sert uniquement au suivi de la situation du patient[63].



**Figure .11 : Représentation schématique des 28 articulations concernées par l'évaluation [64]**



**Figure .12: Echelle du Score DAS28[65]**

# **CHAPITRE II**

## **Le traitement de La** **polyarthrite Rhumatoïde**

## **II.1-La prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde :**

### **II.1.1. introduction :**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) débute par une phase préclinique qui se traduit sur le plan moléculaire par des perturbations immunologiques laissant une place à des traitements très précoces. Des progrès importants ont été faits ces 15 dernières années avec l'optimisation des traitements synthétiques conventionnels et l'utilisation des nouvelles molécules biologiques ou synthétiques ciblées apparues depuis les années 2000. Les recommandations établies par l'EULAR en 2016 [66] permettent d'établir une stratégie pour la prise en charge de la PR notamment dans sa phase débutante. [66]

### **II.1.2.Le concept de la fenêtre d'opportunité:**

Le diagnostic de la PR débutante est devenu un concept central dans sa prise en charge précoce [67] ce qui constitue une fenêtre d'opportunité [68] qui peut durer de 3mois à 2ans après le début des symptômes. [68]

Un traitement de fond instauré à cette étape permettrait de réduire les lésions articulaires [69].

Les délais diagnostiques, qui permettent de guider le rhumatologue et la mise en route d'un traitement de fond sont ainsi devenus des enjeux majeurs [70]. L'étude de Lard et al. [71] a mis en évidence l'efficacité clinique et structurale à deux ans de l'introduction précoce d'un traitement de fond classique (les médicaments antirhumatismaux). Le groupe avec introduction précoce du traitement de fond classique (médiane du délai de 15 jours) présente une progression structurale de 3,5 sur le score de Sharp alors que le groupe avec introduction retardée (médiane de 123 jours) progresse de 10 points sur le même score, soit une différence statistiquement significative et surtout cliniquement pertinente à 2 ans [71].

L'évaluation de l'activité de la maladie est un élément clé dans stratégie de prise en charge puisqu'elle permet de déterminer une cible thérapeutique prédéfinie [72] qui repose sur l'obtention d'une rémission clinico-biologique et la prévention de lésions radiologiques. L'évaluation de cette cible repose sur les paramètres qui évaluent l'activité de la maladie à savoir le (DAS) Disease activity score, Clinical Disease Activity Index( CDAI), Simplified Disease Activity Index (SDAI) . [72]

### **II.1.3. La stratégie thérapeutique :**

L'objectif principal du traitement de la PR est de contrôler l'activité de la maladie, réduire la douleur, prévenir et limiter les destructions articulaires et les pertes de fonctionnalité dans le but d'optimiser la qualité de vie des patients. [73,74]

Pour cela, une prise en charge globale est nécessaire, elle doit être : médicamenteuse, physique, psychologique, éventuellement chirurgicale, sociale et professionnelle. [73,74]

Ces mesures sont complémentaires et indissociables et concernent tous les patients ayant une PR. [73,74]

- On distingue deux types de traitements dans la prise en charge médicamenteuse de la PR :

- d'une part les traitements de fond : ils ralentissent l'évolution de la maladie, réduisent l'intensité des crises et leur fréquence et ils limitent le handicap. [73,74]

- d'autre part les traitements de crise : ils soulagent la douleur et l'inflammation et Permettent de réduire l'intensité de la crise . [73,74]

Les traitements de fond ont un effet durable mais leur efficacité n'est pas immédiate, le patient doit être informé de ce délai d'action. Du fait de ce délai, ils doivent être associés aux traitements à visée symptomatique durant les premières semaines de la maladie.

L'efficacité du traitement ne commence à être visible qu'après plusieurs semaines et l'évaluation de la réponse est, en général, préconisée à 12 semaines. [73,74]

Le traitement de fond doit être prescrit sur toute la période où il semble efficace et bien toléré. [73,74]

- La mise en place du traitement doit prendre compte de deux éléments fondamentaux :

- Le bilan initial pré-thérapeutique qui inclut.

- Les facteurs pronostiques. [73,74]

### **II.1.3.1. Les moyens thérapeutiques:**

#### **II.1.3.1.1 Traitements médicamenteux:**

##### **II.1.3.1.1.1. Traitements symptomatiques:**

###### **❖ Les antalgiques:**

Le traitement de la douleur par antalgiques doit être instauré et adapté en fonction de son intensité.

###### **❖ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):**

Les AINS sont des médicaments symptomatiques, utiles pour traiter la douleur et la raideur notamment. Il est nécessaire de prescrire ces médicaments en respectant les règles les plus rigoureuses de prescription et les contre-indications.

###### **❖ Les corticoïdes:**

Une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale telle que la prednisolone ou ses dérivés est recommandée. Il est impératif d'utiliser, la durée la plus courte et la posologie minimale efficace.

Cependant, des posologies plus importantes s'avèrent parfois nécessaires (per os ou en bolus) en cas de survenue d'une poussée ou en cas de manifestations cliniques extra-articulaires.

Les mesures associées à une corticothérapie générale correspondent aux mesures de toute corticothérapie au long cours.

##### **II.1.3.1.1.2. Les traitements de fond:**

Il s'agit principalement de: Méthotrexate, Léflunomide, Sulfasalazine (SLZ), et les antipaludéens de synthèse (APS). Réduction de l'activité du système immunitaire et des réactions inflammatoires. En effet, il appartient à la famille des antimétabolites, il agit en bloquant l'action de l'acide folique (une vitamine du groupe B indispensable à la synthèse de l'ADN) ce qui inhibe la croissance des cellules de l'organisme

### **II.1. 3.1. 1.2.1. Le Méthotrexate (MTX) :**

Le Méthotrexate est actuellement le traitement de fond prescrit en première intention dans la polyarthrite rhumatoïde (sauf dans les cas particulièrement sévères). [75]

Son mécanisme d'action repose donc sur une, utile dans le traitement de pathologies comportant une prolifération cellulaire anormale, c'est le cas de la PR, dans laquelle il sera utilise a faible dose. [75]

Cependant, l'un des mécanismes d'action principaux dans la PR implique probablement un effet inhibiteur de la libération d'adénosine, qui aurait ensuite un effet anti-inflammatoire en se liant aux récepteurs A2R et A3R. [76]

Il se présente sous forme de comprimé (IMETH, NOVATREX, METHOTREXATE BELLON), de solution injectable en seringues préemptives (IMETH, METOJECT), de solution injectable en stylos préemptifs (METOJECT, NORDIMET), de solution injectable en ampoules (METHOTREXATE BIODIM). Généralement il est administre en injection lorsque la forme orale ne donne pas de résultats suffisants. [76]

Quelle que soit la forme utilisée il doit être administre une fois par semaine et non tous les jours. [76]

Il faut être vigilant que le patient ait bien compris car des prises quotidiennes entraînent un risque de toxicité potentiellement grave. [76]

Les prises doivent être faites toujours le même jour de la semaine. [76]

Une réponse maximale est habituellement obtenue dans les six premiers mois, avec amélioration des symptômes, de la mobilité des articulations et de la qualité de vie. [76]

#### ➤ **Posologie :**

Une posologie de 7,5 a 15 mg par semaine soit 3 a 6 comprimés (ce sont des comprimés de 2,5mg) par semaine, en une prise est recommandée, ou une injection par semaine si utilisation de la seringue ou du stylo. [77]



➤ **Interactions médicamenteuses :**

Ce médicament ne doit pas être associé :

- Aux salicylés (lorsque la dose de méthotrexate est supérieure à 15 mg par semaine), aux médicaments contenant du Probenecide, de la Phénylbutazone, du Sulfaméthoxazole et du Triméthoprime : il y aura un risque d'augmentation du risque d'anomalie de la numération formule sanguine. [77]
- À la Phénytoïne : lie au risque de convulsions. [77]

Ce médicament peut interagir avec les pénicillines et les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Néanmoins, dans le traitement de la PR la prise d'aspirine ou d'AINS peut être poursuivie, le médecin en tient compte dans sa prescription. [77]

➤ **Conseils au patient :**

Les comprimés doivent être pris une seule fois dans la semaine, il convient de fixer un jour qui convient au mieux au patient, afin qu'il ne l'oublie pas. [77]

Il est recommandé de conseiller au patient une hydratation suffisante (une déshydratation pouvant augmenter la toxicité du méthotrexate). [77]

Suite à des erreurs de prise du Méthotrexate (prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire), l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament) a rédigé une fiche d'information destinée à informer les patients sur le bon usage de ce médicament. [77]

➤ **Effets indésirables :**

Les effets indésirables les plus fréquents sont : l'inflammation de la muqueuse buccale (plaies dans la bouche), une baisse des globules rouges (anémie), des nausées, douleurs abdominales, une perte d'appétit, malaise, fatigue excessive, étourdissements, frissons et fièvre, une diminution de la résistance aux infections, une augmentation des transaminases. Afin d'aider les patients, mais également les services de soins, dans la prise de ce médicament, nous pouvons conseiller ces exemples de fiches explicatives relatives dans la thèse : << Entretiens

Pharmaceutiques d'information destinées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traitées par méthotrexate : élaboration à l'hôpital et transposition à l'officine. >> [77]

### **II.1. 3.1. 1.2.2. Autres traitements de fond classique:**

#### ✓ **La sulfasalazine (SLZ) :**

Est constituée de la conjugaison d'un salicylé, l'acide 5-aminosalicylique et d'un sulfamide, la sulfapyridine (molécule active), reliés entre eux par un pont azoïque. [78]

Le mécanisme d'action de cette molécule est mal connu. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires. De plus cette molécule inhibe in vitro l'activité Natural killer et diminue le chimiotactisme des polynucléaires. [78]

La posologie recommandée et celle habituellement utilisée dans la PR est de 2 g/j. Elle est atteinte progressivement par paliers réguliers d'1cp (cp 500 mg). [78]

La sulfasalazine, comme le méthotrexate, a démontré un effet structural dans la PR en phase d'état. Elle peut être proposée comme traitement de fond à la posologie initiale de 1 g/jour. La posologie est ensuite augmentée par palier hebdomadaire jusqu'à 2 à 3 g/jour. [78]

#### ✓ **Les antipaludéens de synthèse (APS) :**

Dérivés 4-aminoquinoléines, sont des bases faibles qui altèreraient les fonctions physiologiques à pH acide et qui inhiberaient les divers processus intra-cellulaires (intra-lysosomal en particulier). Ils permettent aussi d'inhiber le chimiotactisme et la phagocytose des polynucléaires et des monocytes et ont un effet immunosuppresseur (inhibition sélective de la libération d'IL 1 par les monocytes). [78]

La posologie habituelle est de 2 comprimés par jour pour l'hydroxychloroquine . [78]

#### ✓ **Le leflunomide (LEF) :**

Est un anti-métabolite qui permet d'inhiber la synthèse de novo des pyrimidines de façon sélective en bloquant une enzyme (dihydro-orotate déshydrogénase) et par conséquent il inhibe la prolifération lymphocytaire T dans la PR active en bloquant la synthèse d'ADN et le cycle cellulaire.[78]

La posologie recommandée est de 20 mg/j dans la PR.[78]

### **II.1. 3.1. 1.2.3. Efficacité du traitement de fond :**

Le méthotrexate (MTX) est recommandé et largement utilisé comme le médicament de premier choix dans le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde nouvellement diagnostiquée, en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments vu son efficacité et son coût raisonnable et sa tolérance acceptable [79-80].

Son principal mécanisme d'action est de diminuer l'inflammation engendrée par la maladie . [79-80].

Durant ces dernières années, les études ont prouvé l'importance de démarrer le MTX le plus tôt possible après avoir diagnostiqué la maladie, avec une posologie de 15 mg / semaine par voie orale, en augmentant de 5 mg / mois à 25-30 mg / semaine ou la dose la plus élevée tolérable [79.80.77].

Malgré la réputation d'efficacité élevée du MTX, jusqu'à 75% des patients n'atteignent pas un état de faible activité dans les 3 à 6 mois, voire 12 mois après le début du traitement par MTX en monothérapie à la dose de 25 mg / semaine [79].

Toutefois, la combinaison de MTX avec d'autres les médicaments antirhumatismaux ou CTC ou la biothérapie a montré une bonne efficacité plus rapide clinique par rapport au MTX seul et la prévention de lésions radiologiques [81.82.75].

L'étude CONCERTO [84] a récemment étudié l'efficacité de MTX avec un dosage initial (2,5, 5, 10 ou 20 mg / semaine) d'une part seul et d'autre part en association avec l'adalimumab 40 mg / 2 semaines. Une réponse positive statistiquement significative entre la dose de MTX et le nombre de patients atteignant l'activité ou la rémission de la maladie DAS28 a été trouvée sur 26 semaines. Cependant, chez les patients recevant 10 mg ou 20 mg de MTX par semaine, la proportion ayant atteint une faible activité ou une rémission de la maladie était similaire.

La progression radiographique et l'HAQ étaient également similaires dans les 4 groupes posologiques de MTX ce qui signifie que l'augmentation de la posologie ne retentit pas sur l'efficacité.[82]

Une méta-régression de la relation dose-effet de MTX en mono- et en association avec les autres les médicaments antirhumatismaux, CTC, ou avec la biothérapie a montré que dans aucune stratégie thérapeutique l'augmentation de la dose de MTX n'a eu un effet sur l'efficacité clinico-biologique . [82]

### **II.1. 3.1. 1.2. Les différentes biothérapies utilisées en rhumatologie :**

Il existe actuellement onze biothérapies pour le traitement des RIC, que nous allons développer ci-dessous.(**Figure13**) [85]

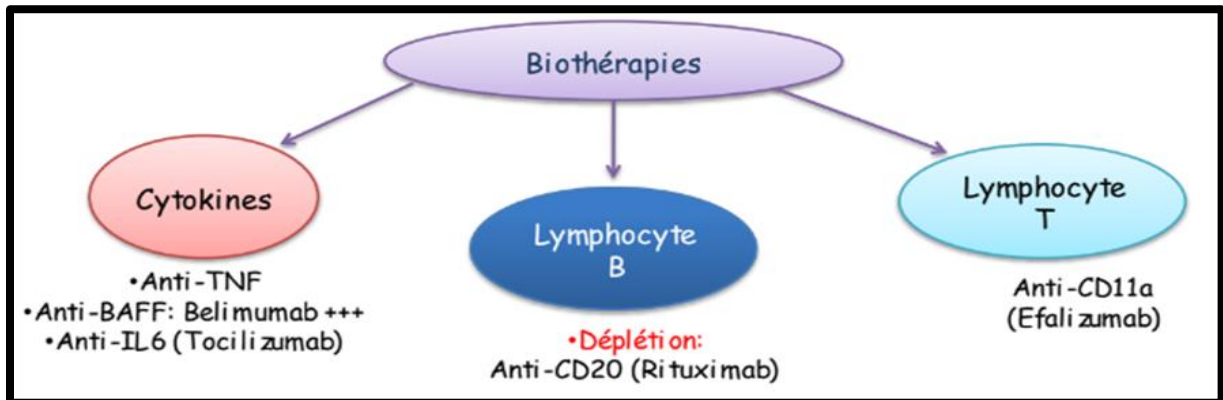
Il s'agit de substances produites et purifiées à partir de l'utilisation d'organismes vivants ou d'animaux modifiés dans le but de traiter ces maladies. [85]

D'apparition plus récente, les biothérapies ont comme principal but de cibler très précisément les composantes immunologiques présentes dans la PR, à savoir les cytokines TNF $\alpha$ , l'interleukine (IL)-1, l'IL-6, ainsi que la coopération lymphocytaire B et T. **Figure13**

Leur introduction dans la thérapeutique s'effectue généralement lors d'un échappement thérapeutique aux traitements de fond classique. [85]

Elles sont alors associées au traitement de fond afin d'avoir un effet synergique. [85]

Les biothérapies présentent un effet bénéfique mais elles ne sont pas indemnes d'effets qui doivent être surveillées et prévenus. [85]



**Figure13 : schéma représentatif Des différentes classe biothérapies utilisées en rhumatologie**

### **a- Anti TNF $\alpha$**

Le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) est une cytokine pro inflammatoire qui joue un rôle dans la prévention des infections et qui a de multiples propriétés immunomodulantes et pro inflammatoires. [85]

À l'état physiologique, le TNF $\alpha$  est en équilibre avec des cytokines dites anti-inflammatoires telles que les récepteurs solubles du TNF $\alpha$  qui sont ses inhibiteurs naturels, l'IL4, l'IL10, l'IL13. Une rupture de cet équilibre peut donc induire des processus pathologiques . [85] (**Figure 14**)

Au niveau articulaire (**Figure 14**) , le TNF $\alpha$  favorise la constitution du pannus synovial et la sécrétion d'enzymes protéolytiques, en induisant la prolifération et l'activation des fibroblastes, des synoviocytes et des chondrocytes, qui vont être capables d'induire la destruction du cartilage et de l'os( **Figure15**) . Il peut également agir sur les cellules stromales pour déclencher l'activation des progéniteurs des ostéoclastes et ainsi l'ostéolyse. [85]

Les cinq molécules anti TNF $\alpha$  utilisées pour le traitement des RIC [85] sont :

-L'Infliximab, l'Adalimumab et le Golimumab, qui sont des anticorps monoclonaux entiers, de type IgG1, avec un fragment Fc capable de fixer le complément et de se lier au récepteur du Fc. [85]

-Le Certolizumab pegol, qui est une association du Fab d'un anticorps monoclonal humanisé d'isotype IgG1 à deux chaînes de polyéthylène glycol (PEG). [85]

-L'Etanercept, qui est une protéine de fusion assemblant 2 domaines extracellulaires du récepteur TNFR2 et une région Fc tronquée d'une IgG1 humaine. [85]

- **AMM :**

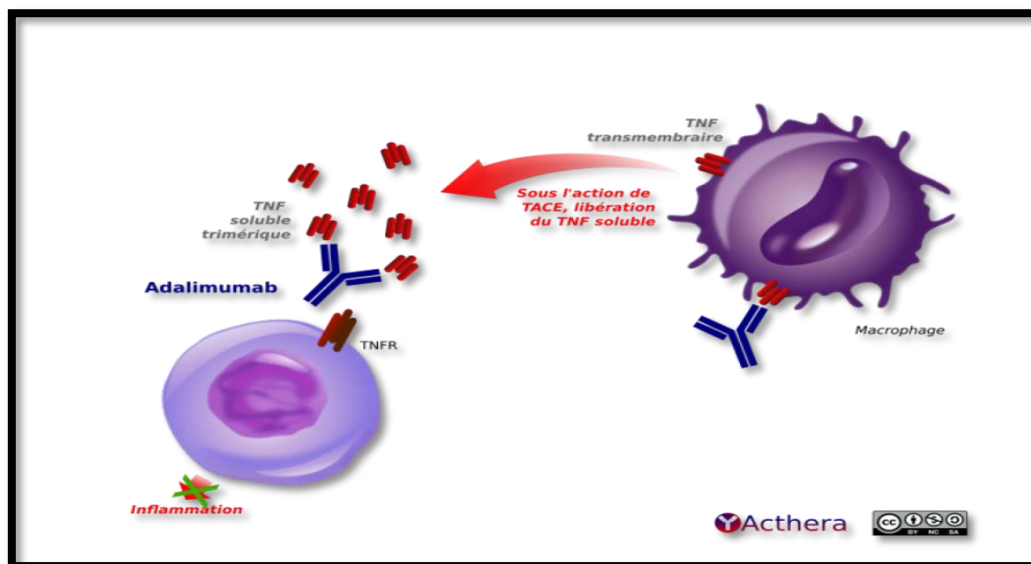
-Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte, en association ou non avec le MTX, lorsque la réponse aux traitements de fond (les médicaments antirhumatismaux), dont le MTX, est inadéquate. [85]

-Polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX ou les autres les médicaments antirhumatismaux. [85]

-Spondylarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant la spondylarthrite ankylosante active, sévère, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel. [85]

-Spondylarthrite axiale non radiologique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'IRM, en cas de réponse inadéquat aux AINS. [85]

-Rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte, en association ou non avec le MTX, lorsque la réponse au traitement de fond (les médicaments antirhumatismaux) est inadéquate. [85]



**Figure 14 : schéma représentatif des liaisons de l'Adalimumab aux récepteurs solubles et membranaires de la TNFalpha [86]**

### **b- Anti IL-6 : Tocilizumab :**

L'interleukine 6, tout comme le TNF $\alpha$  est une cytokine pro inflammatoire. Elle participe notamment à l'induction de la synthèse de protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation. Le tocilizumab se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6, et ainsi, inhibe la transmission du signal Médie par ses récepteurs. [85]

- **AMM :**

-Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en association au MTX, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (les médicaments antirhumatismaux) ou par un ou plusieurs antagoniste du TNF. Chez ces patients, le Tocilizumab peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. [85]

### **c- Anticorps anti lymphocytaire : Abatacept**

L'Abatacept est un immunosuppresseur sélectif qui a la particularité d'agir par modulation sélective de la co-stimulation des lymphocytes T, en mimant l'action physiologique du CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte T associated Antigène-4). [85]

- **AMM :**

-Polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en association avec le MTX, chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond incluant le MTX ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). [85]

### **d- Anti IL-1 : Anakinra**

L'Anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1alpha (IL-1 $\alpha$ ) et de l'interleukine- 1béta (IL-1 $\beta$ ) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL- 1RI). L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. L'IL-1 est présente dans le plasma et le liquide

synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et une corrélation a été rapportée entre les concentrations plasmatiques d'IL-1 et l'activité de la maladie. [85]

#### **e- Anti CD-20 : Rituximab**

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. [85]

- **AMM :**

-Polyarthrite rhumatoïde active, sévère, en association avec le MTX, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). [85]

#### **f- Anti IL-12 et IL-23 : Ustekinumab**

L'Ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines interleukine IL-12 et IL-23. Une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. [85] (**Figure15**)

- **AMM :**

-Rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (les médicaments antirhumatismeaux) a été inadéquate. Il peut être prescrit seul ou en association avec le MTX. [85]

#### **i- Anti IL-17 : Secukinumab**

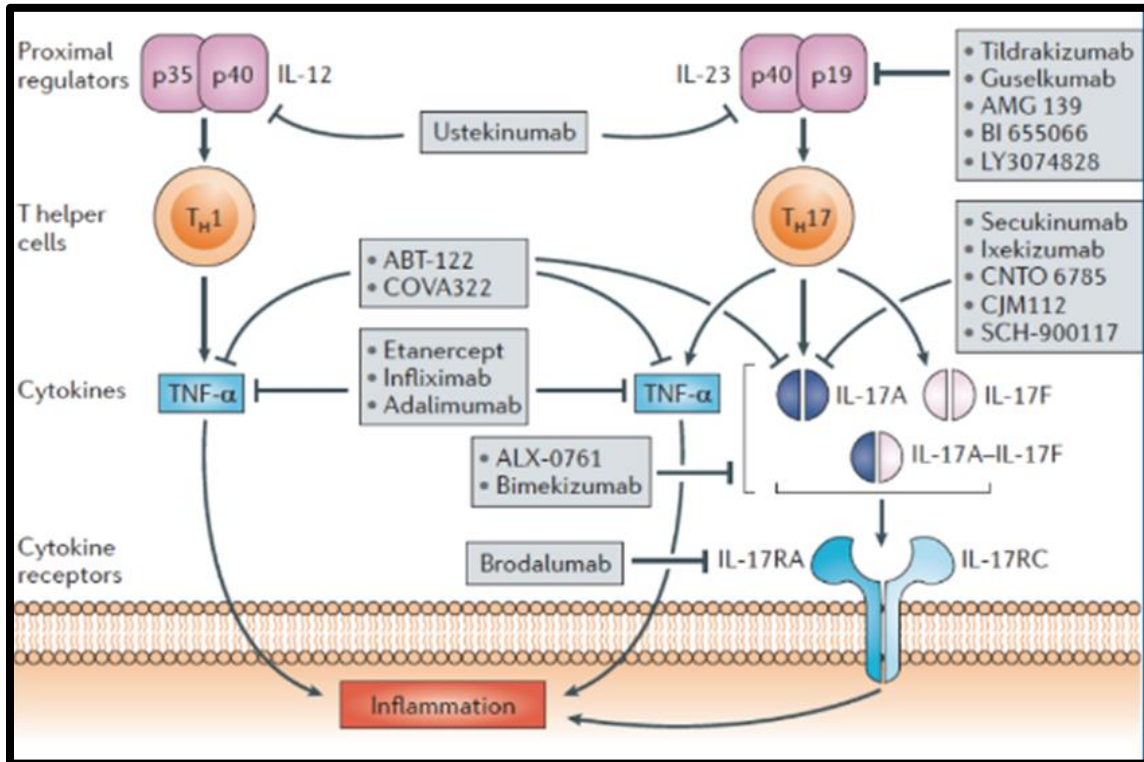
Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG1/kappa entièrement humain, qui se lie de façon sélective à l'IL-17, cytokine pro-inflammatoire. En empêchant l'interaction de l'IL-17 avec son récepteur, le sécukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'IL-17 dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. [85]( **Figure15**)



- **AMM :**

-Rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (les médicaments antirhumatismaux) antérieurs a été inadéquate, seul ou en association avec le MTX.

-Spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. [85]



**Figure15: schéma représentatif de la les cibles thérapeutiques privilégiées Du TNFalpha, IL17, IL23 [87]**

### **II.1. 3.1. 1.2.1. Principaux effets indésirables des biothérapies :**

#### **✓ Infection :**

Le principal effet indésirable des biothérapies est le risque infectieux [88] notamment avec un risque de réactivation tuberculeuse [89,90]. Ces tuberculoses peuvent être particulièrement sévères, et de diagnostic difficile en raison de nombreuses formes extra-pulmonaires. C'est pourquoi, le bilan pré biothérapie comprend systématiquement un interrogatoire à la recherche de tout antécédent pouvant correspondre à une tuberculose non ou mal traitée, une radiographie thoracique, et une IDR. [89,90]

Si l'un de ces trois éléments est positif, il est recommandé de commencer un traitement antituberculeux trois semaines avant de débiter une biothérapie. [89,90] On traitera les patients soit par une bithérapie (rifampicine 10mg/kg/j + isoniazide 3 à 5mg/kg/j) en une prise à jeun le matin pendant 3 mois, ou, pour les patients intolérants à la rifampicine, très âgés ou cirrhotiques, avec l'isoniazide seul pendant 9 mois. [89,90]

#### **✓ Néoplasie :**

Les traitements par anti TNF $\alpha$  ne semblent pas augmenter le risque de cancer solide ou de lymphome, à l'exception des cancers cutanés, excepté le mélanome [90,91] Cela justifie la nécessité d'un suivi dermatologique régulier. [90,91]

Chaque patient doit également bénéficier des dépistages recommandés dans la population générale (cancer du sein, du col de l'utérus, et cancer colique). [90,91]

Selon les recommandations actuelles :

-En cas de cancer solide datant de moins de cinq ans, il est impérativement recommandé de ne pas débiter de traitement par anti TNF $\alpha$ . [90,91]

-En cas de cancer présumé guéri depuis au moins cinq ans, un traitement peut être débuté, après concertation pluridisciplinaire, et au cas par cas, selon les caractéristiques de la tumeur initiale, des facteurs pronostiques, et du risque de récurrence et/ou de dissémination. [90,91]

-Pour tout cancer, dont le traitement de la tumeur initiale n'a pas pu être complet, ou bien en cas d'atteinte ganglionnaire ou métastatique, l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  est contre indiqué. [90,91]

-Lors de la découverte d'un cancer sous anti-TNF $\alpha$ , il est nécessaire d'arrêter le traitement. [90,91]

✓ **Réactions locales et générales :**

Les réactions locales sont fréquentes et concernent tous les anti-TNF administrés par voie sous cutanée. Il s'agit principalement de douleur, prurit, érythème, voire hématome au point d'injection. Il existe des gestes simples pour limiter la douleur et les réactions qui peuvent suivre l'injection, comme le fait de sortir le médicament du réfrigérateur trente minutes avant l'injection. [90,91]

✓ **Effet paradoxal :**

Des réactions paradoxales ont également été décrites sous anti TNF, notamment des réactions cutanées à type d'éruption psoriasiformes . [92]

**II.1. 3.1. 1.2.2. Conduites à tenir des principales situations particulières :**

✓ **Infections :**

-En cas de suspicion d'infection bactérienne survenant sous anti-TNF $\alpha$ , il est recommandé d'interrompre le traitement jusqu'à une à deux semaines après la guérison de celle-ci. [93]

Une hospitalisation s'impose devant des signes infectieux généraux, et la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste doit être précoce. [93]

La survenue d'une infection grave doit faire réévaluer la poursuite du traitement. [93]

-En cas d'infection virale chronique tel que le VIH, le VHC ou le VHB, les anti-TNF $\alpha$  sont en général contre indiqués, mais peuvent discutés au cas par cas avec l'infectiologie et/ou l'hépatologue. [93]

-En cas d'infection génitale virale chronique ou récurrente (HPV, HSV), les anti-TNF $\alpha$  doivent être utilisés avec prudence. Le suivi gynécologique doit donc être régulier, et un traitement préalable est nécessaire en cas de pathologie HPV. [93]

-En cas d'infection virale aiguë « banale » (type gastro entérite, syndrome grippal...), les anti-TNF $\alpha$  doivent être arrêtés en cas de symptômes sévères, et l'infection doit être traitée par un traitement symptomatique adapté. [93]

✓ **Intervention chirurgicale :**

En cas d'intervention chirurgicale programmée, il est recommandé d'arrêter le traitement deux à huit semaines avant l'intervention, en fonction du type de chirurgie et de la durée de vie du traitement. Celui-ci sera à reprendre après cicatrisation. Lors d'une chirurgie en urgence, il est recommandé d'arrêter le traitement, et de discuter d'une antibioprophylaxie selon le type de chirurgie. La surveillance post-opératoire sera rigoureuse, et la reprise du traitement se fera après cicatrisation complète, et en l'absence d'infection. [93]

✓ **Soins dentaires :**

En cas d'état dentaire défectueux, il est recommandé de réaliser des soins appropriés avant la mise en place d'un traitement par biothérapie. [93]

De plus, une hygiène buccodentaire et des soins réguliers sont recommandés, ainsi que la réalisation d'un panoramique dentaire au moindre doute. [93]

Cependant, dans le cas de soins à risque infectieux (extraction, abcès, granulome apical), l'arrêt du traitement et le recours à une antibioprophylaxie est recommandée. [93]

✓ **Vaccinations**

Les vaccins vivants sont contre indiqués (BCG, fièvre jaune, ROR, varicelle, herpès, typhoïde orale, poliomyélite orale, grippe saisonnière nasale, rotavirus) chez les patients traités par anti TNF $\alpha$ . Dans le cas où le patient est déjà sous biothérapie, il faudra attendre un minimum de trois mois (et de six mois pour le Rituximab), après l'arrêt du traitement avant d'effectuer la vaccination. C'est pourquoi il est recommandé de mettre à jour ces vaccins avant la mise en place d'un traitement par biothérapie. En cas de vaccination par un vaccin vivant atténué, il faut attendre au moins 3 semaines, et idéalement 4 semaines, avant de débiter le traitement. [93]

Les vaccinations contre la grippe saisonnière et le pneumocoque sont spécifiquement recommandées, et peuvent être réalisées en même temps, sur des sites d'injection différents. [93]

La vaccination de l'entourage de ces patients est également importante pour diminuer le risque de contagion du patient sous biothérapie. [93]

✓ **Grossesse et allaitement**

En l'absence de données suffisantes, les anti-TNF $\alpha$ , et par extension l'ensemble des biothérapies, ne sont actuellement pas recommandés pendant la grossesse, et une contraception efficace est requise à la mise en place du traitement. [94]

Cependant, si l'activité de la maladie le nécessite, il est envisageable d'autoriser la poursuite du traitement jusqu'à la confirmation de la grossesse. [94]

De même, l'allaitement n'est actuellement pas recommandé lors d'un traitement par anti TNF $\alpha$ . [94]

Lors d'un désir de conception chez un homme traité par anti TNF $\alpha$ , il n'est pas justifié d'interrompre le traitement. [94]

**II.1. 3.1. 1.2.3. Efficacité de la Biothérapie**

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique obtenu par génie génétique capable d'induire une diminution sélective du nombre de lymphocytes B. Il a initialement prouvé son efficacité dans différentes maladies hématologiques et est devenu un traitement majeur des lymphomes B non Hodgkiniens [95]. Il a par la suite été développé dans différentes maladies auto-immunes dont la PR dans laquelle il a démontré sa capacité à réduire les symptômes et dégâts articulaires [96].

Son efficacité a été prouvée dans la PR active, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) ou le cyclophosphamide avec une amélioration significative des symptômes aux semaines 24 et 48 après des cures de deux perfusions [97.98]. Le RTX a reçu l'autorisation de mise sur le marché en 2006 pour le traitement de la PR active, après échec ou contre-indication à au moins un agent anti-TNF alpha.[97.98]

L'étude Isvy 2012 [99] a montré une amélioration significative de l'activité de la maladie avec une diminution du DAS28 de 2,3 : DAS28 médian à 5,6 [2–8,9] avant la première cure versus 3,3 [1,2–6,8] après la dernière cure ( $p < 0,0001$ ) [100].

### **II.1. 3.1. 1. Les traitements non médicamenteux :**

#### **II.1. 3.1. 1.1. Traitements physiques :**

Ils font appel aux techniques de rééducation et de réadaptation: kinésithérapie, ergothérapie, podologie et appareillage. La balnéothérapie peut être proposée en complément.

#### **II.1. 3.1. 1.2. Dispositifs médicaux:**

Les orthèses, les semelles orthopédiques, les aides techniques et les aides mécaniques seront utilisées en fonction de l'handicap fonctionnel.

#### **II.1. 3.1. 1.3. Traitement chirurgical :**

La fréquence du recours aux interventions chirurgicales dans le cadre de la PR fait l'objet de peu de publications. L'analyse de 2 cohortes britanniques révèle une baisse de l'incidence de la chirurgie de la PR dans la dernière décennie (1985-1994) avec des taux de chirurgie de la main et du pied en diminution encore entre 1996 et 2011, mais des taux inchangés de pose de prothèses des grosses articulations [101]. Un autre travail montre la moindre fréquence des interventions orthopédiques chez les patients atteints de PR de par la baisse de l'incidence cumulative des chirurgies intermédiaires, mais pas celle d'interventions chirurgicales majeures et/ ou minimales [101]. En Norvège, les taux de chirurgie sont en baisse en particulier les chirurgies de la main et du poignet, avec un déclin significatif des arthroplasties et synovectomies . [101]

### **II.2. Les recommandations EULAR 2016 :**

#### **II.2.1. Les principaux généraux :**

- Le traitement des patients atteints de PR doit viser les meilleurs soins et doit être basé sur une décision partagée entre le patient et le rhumatologue. [102]
- Les décisions de traitement sont basées sur l'activité de la maladie et d'autres facteurs liés au patient, tels que la progression des dommages structuraux, les co-morbidités et la sécurité. [102]
- Les rhumatologues sont les spécialistes qui devraient principalement prendre soin des patients atteints de la PR. [102]

### **II.2.2.Les recommandations :**

- Le traitement par traitement de fond classique doit être commencé dès que le diagnostic de la PR est confirmé. [102]
- Le traitement devrait viser à atteindre une cible de rémission soutenue ou une faible activité de la maladie chez tous les patients. [102]
- La surveillance devrait être fréquente dans les maladies actives (tous les 1 à 3 mois); s'il n'y a pas d'amélioration d'au plus 3 mois après le début du traitement ou la cible n'a pas été atteinte avant 6 mois, la thérapie doit être ajustée. [102]
- MTX doit faire partie de la première ligne de la stratégie de traitement. [102]
- Chez les patients présentant une contre-indication au MTX (ou intolérance précoce), le léflunomide ou la sulfasalazine doivent être considérée comme faisant partie de la (première) stratégie de traitement. [102]
- Les glucocorticoïdes à court terme doivent être pris en compte lors de l'initiation ou de la modification des traitements de fond classique conventionnel synthétique , dans les différents schémas posologiques et les différentes voies d'administration, mais ils devraient être réduits aussi rapidement que possible . [102]
- En absence de facteurs de mauvais pronostics, d'autres traitements de fond classique devraient être pris en considération. [102]
- Si la cible de traitement n'est pas atteinte avec la première stratégie les traitements de fond classique, et en présence de facteurs de mauvais pronostics, l'ajout d'un traitement biologique ou d'une thérapie ciblée devrait être considéré ; la pratique actuelle serait de commencer une les médicaments antirhumatismaux biologique. [102]
- Les traitements biologiques et la thérapie ciblée doivent être combinés avec les traitements de fond classique ; et chez les patients qui ne peuvent pas prendre ces derniers comme comédication, les inhibiteurs de la voie de l'IL-6 et la thérapie ciblée peuvent avoir quelques avantages par rapport à d'autres traitements biologiques. [102]
- Si un des traitements biologiques ou une thérapie ciblée a échoué, un traitement avec un autre traitement biologique ou une autre thérapie ciblée devrait être rajoutée ; et si l'anti-TNF

a échoué, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un agent d'une mode d'action différente. [102]

- Si un patient est en rémission persistante après avoir réduit la dose des glucocorticoïdes, on peut envisager de réduire aussi la posologie des traitements biologique, surtout si ce traitement est combiné avec un traitement de fond classique . [102]

- Si un patient est en rémission persistante, la réduction de la posologie des traitements de fond classique pourrait être prise en considération. [102]

### **II.3. Education thérapeutique :**

Pour vivre au mieux avec leur maladie chronique et gérer leur biothérapie, les patients doivent acquérir des compétences d'auto soins, incluant les compétences de sécurité qui visent à sauvegarder la vie des patients, et des compétences d'adaptation . [103]

Selon la définition de l'**OMS** qui fait référence, [104] « L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Cela a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ». [104]

Lors de la mise en place d'une ETP initiale, la première étape est l'élaboration d'un diagnostic éducatif, à partir de l'identification des besoins du patient. Puis, la seconde étape consiste à planifier un programme personnalisé d'ETP, avec l'élaboration de priorités sur les compétences à acquérir. La troisième étape est de planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP (individuelles, collectives, ou en alternance). Enfin, la quatrième étape évalue les compétences acquises, et le déroulement du programme. [104]



Suite à cette ETP initiale, si les objectifs éducatifs ont été atteints, une ETP de suivi régulier (ou renforcement) est proposée, et s'ils ne sont pas atteints, une ETP de suivi approfondi (ou de reprise) est proposée. [103]

# **III. Partie pratique**

### **III.1.l'objectif :**

- **Objectifs principaux :**

L'objectif de notre travail est de comparer les deux volets de traitement de fond de la PR à savoir le traitement de fond classique et la biothérapie en se basant sur l'efficacité du traitement.

- **Objectifs secondaires :**

- ❖ Démontrer l'intérêt de la recherche de l'anti CCP ; dans la prédiction de la Maladie dans notre échantillon.
- ❖ Aider le clinicien à argumenter et planifier le suivi du patient.

## **III.2.Méthodes et matériels :**

### **III.2.1.Matériels :**

#### **III.2.1.1.Le matériel biologique : (Les prélèvements) :**

- **La population étudiée :**

IL s'agit d'une étude rétrospective qui porte sur 599 patients atteints d'une Polyarthrite rhumatoïde, Les malades inclus dans notre étude bénéficiant d'un suivi rhumatologique hospitalier et/ou extrahospitalier.

L'étude est faite au sein de l'unité d'Immunologie de l'unité hospitalo-universitaire HASSIBA BEN BOUALI de BLIDA à l'année universitaire 2021/2022.

- **Critères d'inclusion :**

Notre étude a inclus les patients suivis pour PR au service de rhumatologie et qui ont bénéficié d'un traitement de fond classique et/ou de la biothérapie :

- ❖ Tout patient atteint de la polyarthrite rhumatoïde avec un diagnostic établi selon les Critères de l'ACR 1987 (American Collège of Rheumatology) ou les critères ACR/EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) est inclus dans notre Étude.

- ❖ Cette inclusion concerne soit les patients hospitalisés au niveau de service de Rhumatologie, soit les patients suivis en consultation externe.

- ❖ Le patient doit être en possession d'une fiche de renseignements cliniques Remplie par le médecin traitant. (Voir Annexe III)

▪ **Critères d'exclusion :**

Il a été exclu de l'étude :

- Les dossiers avec des données insuffisantes.
- Les malades qui ne répondent pas aux critères diagnostiques ACR 1987 et/ou ACR/EULAR 2010.
- Dossiers avec un bilan incomplet.

▪ **Recueil des données :**

Pour le recueil des données, nous avons étudié les fichiers à partir des dossiers des malades archivés à l'hôpital.

La fiche comprend :

- a. Les données des patients.
- b. Les antécédents personnels et familiaux.
- c. Les critères diagnostiques selon ACR 1987 et ACR/EULAR 2010.
- d. Les données cliniques de la maladie.
- e. L'analyse de l'activité de la maladie en se basant sur le DAS28
- f. L'analyse des traitements reçus à savoir le traitement symptomatique et le traitement de fond.

▪ **Analyse statistique :**

Les données ont été saisies sur l'Excel :

- a. La première étape consiste en une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- b. La deuxième étape : Une description puis analyse des variables continues et qualitatives.
  - Les variables continues ont été décrites en termes de : Moyennes  $\pm$  écart-type lorsque la distribution suivait une loi normale et des médianes pour les variables de distribution asymétrique.
  - Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de pourcentages.
- c. La troisième étape : Une comparaison uni-variée et multivariée des variables qui déterminent l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement de la PR.

Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.

### **III.2.1.2. Le matériel non biologique :**

#### ▪ **Instruments :**

##### **-La centrifugeuse :**

Instrument auquel un moteur imprime un mouvement de rotation extrêmement rapide qui produit la séparation de substances de densités différentes tenues en suspension ou en Émulsion dans un liquide. [105] (Voir Annexe II)

##### **- Les pipettes :**

On utilise des micropipettes appelées pipettes Pasteur, prélevant des volumes extrêmement faibles. Il existe même des micropipettes électroniques.

Il existe généralement une gamme de modèles selon le volume à pipeter et la précision du

Prélèvement à effectuer :

- P1000 : permet de pipeter de 200 à 1000 ul de solution.
- P200 : permet de pipeter de 20 à 200 ul.
- P20 : permet de pipeter de 2 à 20 ul.
- P10 : permet de pipeter de 0,5 à 10 ul.
- P2 : permet de pipeter de 0,1 à 2 ul. [106]

##### **- Les embouts :** (Voir Annexe II)

##### **- Les tubes :** (Voir Annexe I)

- Tube avec EDTA (Pour FNS)
- Tube avec citrate de sodium (Pour VS)
- Tube sec (Pour CRP-FR-ACCP-FAN)

##### **- Agitateur :** (Voir Annexe I)

##### **- Eppendorf :** (Voir Annexe II)

#### ▪ **Appareillage :**

##### **- Néphélométrie à laser (marque : DADE BEHRING, type : BN PROSPEC)**

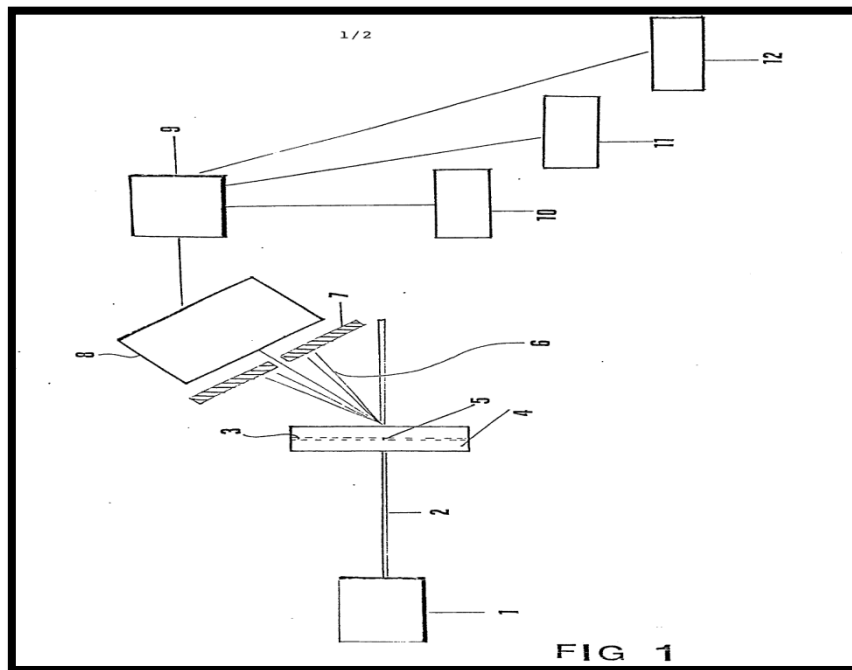
(Voir Annexe II)

- **Principe :**

Une néphélogéométrie à laser est utilisée pour la détection de la présence d'antigènes ou d'anticorps et éventuellement le dosage de ceux-ci. [107]

Un rayon laser traverse la cuve contenant d'éventuelles particules du précipité. La

La diffraction de la lumière par les particules (nephlos = nuage) est mesurée à la sortie. Plus il y a de précipité Ag/Ac plus il y aura de signal sur le photomultiplicateur (appareil qui mesure la diffraction). La mesure est rapide et automatisée, elle permet un dosage quantitatif. Cette technique permet aussi des mesures d'agglutinats. [108]



**Figure 16 :** Schéma de la composition d'un néphélogéométrie à laser. [107]

Néphélomètre à laser, pour la détection des antigènes et des anticorps, comprenant Une source lumineuse laser [109] émettant un faisceau étroit [105] ; une cellule de mesure [110] où se trouvent des solutions d'antigènes et d'anticorps à tester ; un détecteur photo-électrique [111] recueillant la lumière diffusée [112] par l'échantillon ; des organes de traitement [113], [114] des Signaux fournis par le détecteur [111] :

La cellule de mesure est formée par un tube capillaire [110], le diamètre interne du tube capillaire [110] est voisin du diamètre du faisceau laser [105] ; le faisceau laser [105] est Perpendiculaire au tube capillaire [110] et débouche dans ce tube capillaire [110] au voisinage de l'interface de séparation de la solution d'antigènes avec la solution d'anticorps.

Le tube capillaire [110] est un tube cylindrique droit à section régulière dont le diamètre interne est voisin de un millimètre.

**Avantage** : la consommation de réactif est inférieure à celle de la turbidimétrie avec une Sensibilité de 0,5g/l. [107].

**- Microscope à fluorescence (marque : CARLZBISS-JENA, type : JENAMED 2).**

(Voir Annexe I).

**- Lecteur ELISA (marque : DYNEX MAGELLAN BIOSCIENCES, type : MRX°).**

(Voir Annexe II).

**III.2.2.Méthodes :**

▪ **Bilan inflammatoire :**

C'est un bilan biologique qui permet de rechercher des signes biologiques d'une inflammation de l'organisme et d'évaluer l'importance de la réaction inflammatoire. [115]

**- Numération de la formule sanguine ou hémogramme (FNS) :**

- **Principe** : C'est la détermination des différentes cellules ainsi que leur numération :
- Globules rouges, globules blancs, plaquettes.
- L'hématocrite, l'hémoglobine.



- Détermination des constantes (indices hématimétriques) VGM, TCMH, CCMH.
- Détermination des sous populations de GB (PN, PE, PB).
- Dans le cas de la PR il s'agit d'une anémie (HB<120g/1 femme et<130gl homme) inflammatoire microcytaire (VGM<801) normochrome (CCMH entre 32 et 36g/100ml). [105], [116]

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

-**Vitesse de sédimentation (VS) :**

- **Principe :** C'est la mesure de la chute libre des rouleaux de globules rouges dans une colonne d'un sang rendu incoagulable par addition de citrate de sodium. [117]

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

- **Protéine C réactive (CRP) :**

○ **Par la technique d'agglutination (test au latex) :**

- **Principe :** C'est un dosage immunologique sur latex mis au point pour une mesure précise et reproductible des taux sanguins de CRP dans le sérum et le plasma. Elle est positive s'il se produit une réaction antigène-anticorps entre la CRP présente dans l'échantillon et l'anticorps anti-CRP qui a été absorbé par les particules de latex. [118]

Dans le cas de la PR : le taux de CRP dépasse souvent 50 mg/L. [117]

- **Protocole :**(Voir Annexe I).

-

○ **Par le laser néphélométrie :**

- **Principe :** même principe que celui du FR.

- **Protocole :** Technique automatisable.

▪ **Bilan immunologique :**

- **Détection du facteur rhumatoïde FR :**

○ **Par le test au latex :**

- **Principe :** Test d'agglutination passive dans lequel l'antigène est absorbé sur les particules de Latex qui ensuite s'agrègent en présence de l'anticorps spécifique de l'antigène absorbé.

Dans les cas de PR le FR peut être > 08 UI/ml. [119]

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

○ **Par le test Waaler rose :**

- **Principe :** C'est une technique d'hémagglutination passive utilisant des hématies de mouton recouvertes d'IGG de lapin anti-hématies de mouton. Elle nécessite la réalisation d'un témoin avec des hématies non sensibilisées pour éviter les faux positifs dus aux hétéro-anticorps. Le titre obtenu par dilution sur lame ou mieux en microplaque est transformée en UI/ml grâce à un étalon OMS. [120]

Dans les cas de PR le FR est souvent > 08 UI/ml.

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

○ **Par le laser néphélométrie :**

- **Principe :** Elle est utilisée pour mesurer les concentrations de protéines sériques par immunoprécipitation : le sérum dilué est mis en présence d'un antisérum spécifique et le complexe antigène-anticorps anti-protéine précipite sous forme de fines particules permettant une analyse néphélométrique.

Cette technique consiste à mesurer l'intensité d'un rayonnement laser diffusé à travers un échantillon pour le relier à une concentration. [121]

- **Protocole :**

Technique automatisable.

**- Détection et mesure des anticorps anti-CCP3 :**

○ **Par la technique ELISA :**

- **Principe :** C'est une technique utilisant un ou deux anticorps. L'un de ceux-ci est spécifique de l'antigène, tandis que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène-anticorps) et est couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire, responsable du nom de la technique, peut aussi causer l'émission d'un signal par un substrat chromogène ou fluorogène. [122].

Les anticorps anti-CCP 3 est > 05 UI/ml dans les cas de PR.

- **Protocole :**

(Voir Annexe).

**-Détection des anticorps anti nucléaires (ANA) :**

○ **Par technique d'Immunofluorescence indirecte :**

- **Principe :** Elle consiste à visualiser un complexe antigène-anticorps à l'aide d'une immunoglobuline rendue fluorescente à l'aide d'un fluorochrome, colorant fluorescent comme l'Isothiocyante de fluorescéine, qui se fixe sur L'immunoglobuline sans en modifier les caractères immunologiques.

On parlera d'immunofluorescence directe lorsque l'antigène incubé avec l'anticorps fluorescent, forme une complexe antigène-anticorps fluorescent.

On parlera d'immunofluorescence indirecte lorsque l'anticorps fluorescent n'est pas spécifique de l'antigène mais d'une immunoglobuline anti-antigène. [109]

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

○ **Par la technique ELISA :**

- **Principe** : Même principe que l'Anti-CCP

- **Protocole** :

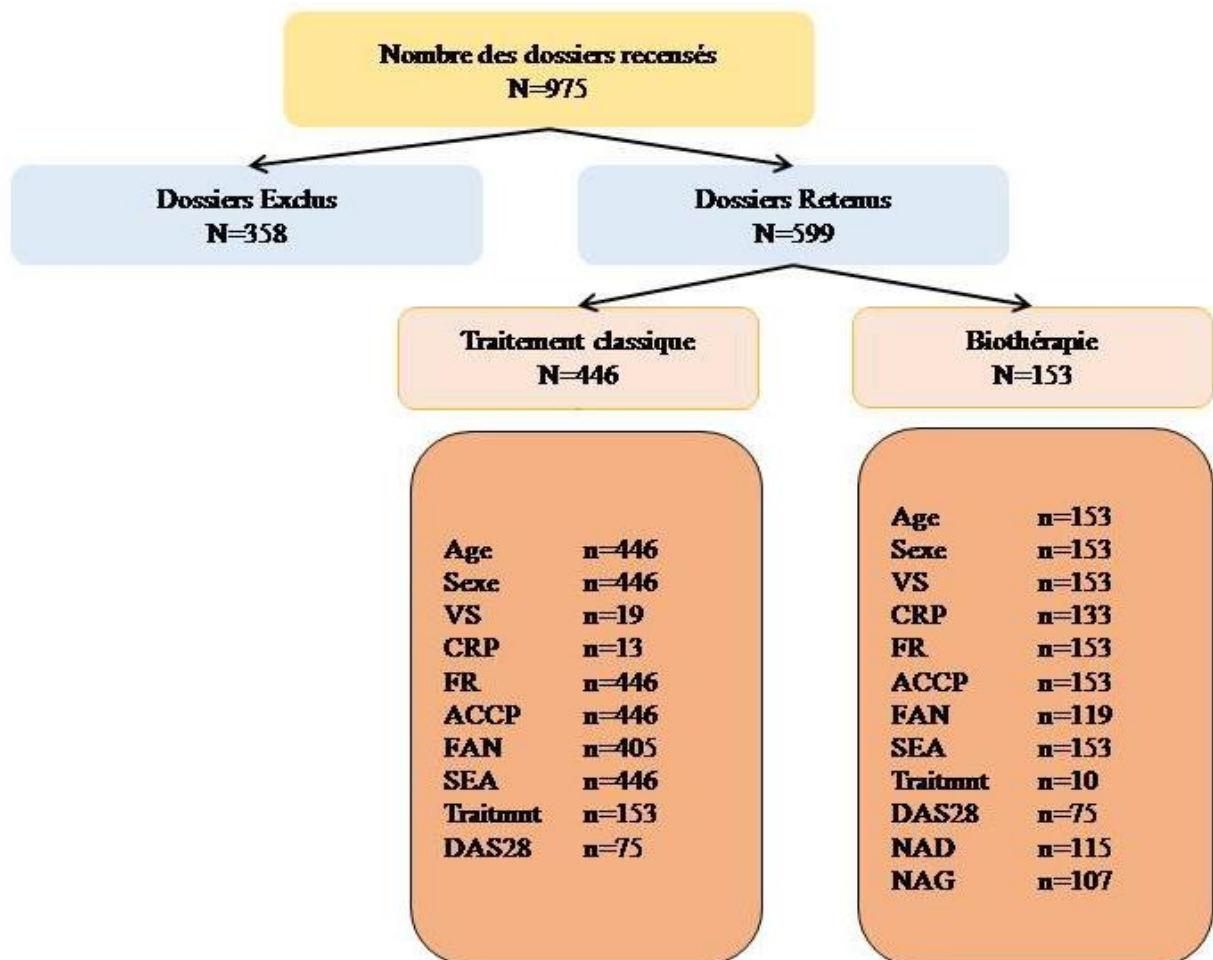
(Voir Annexe I).

### III.3.Résultats et discussion :

Le nombre de malades suivis pour la polyarthrite rhumatoïde est de 957 retrouvés dans Les archives du l'unité d'Immunologie d'hospitolo-universitaire HASSIBA BEN BOUALI de BLIDA.

Dont 358 ont été exclus en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

Parmi les 599 dossiers retenus, 446 étaient sous traitement classique alors que 153 étaient sous Biothérapie.



### III.3.1. Etude descriptive :

- Données démographiques et descriptives de notre échantillon :

- Traitement classique :

- a. Age :

Dans notre échantillon (n=446), l'âge moyen des patients était de 43.44 ans  $\pm$  16.10 avec un intervalle qui varie entre 6 et 87 ans.

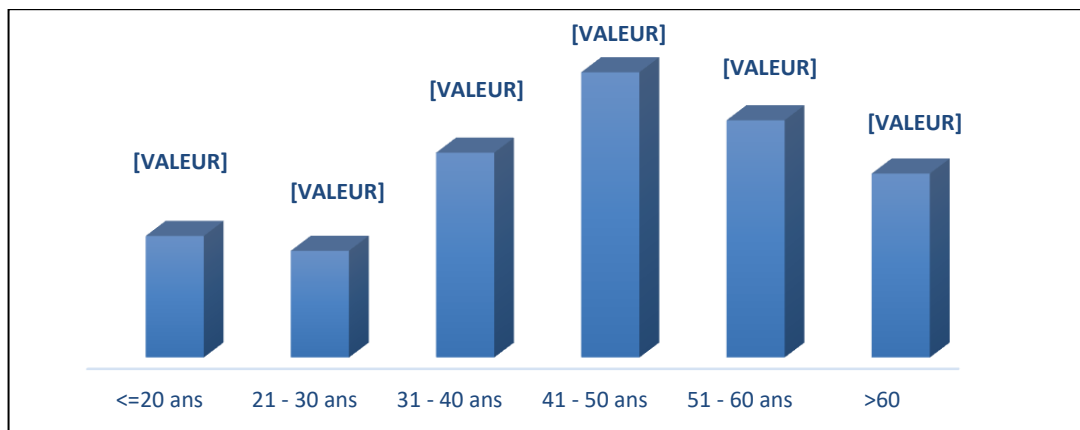


Figure 17 : répartition des patients sous biothérapie selon la tranche d'âge.

- b. Sexe :

Dans notre échantillon (n=446) nous avons noté une prédominance féminine avec un Pourcentage de 87% alors que le sexe masculin représente 13 %.

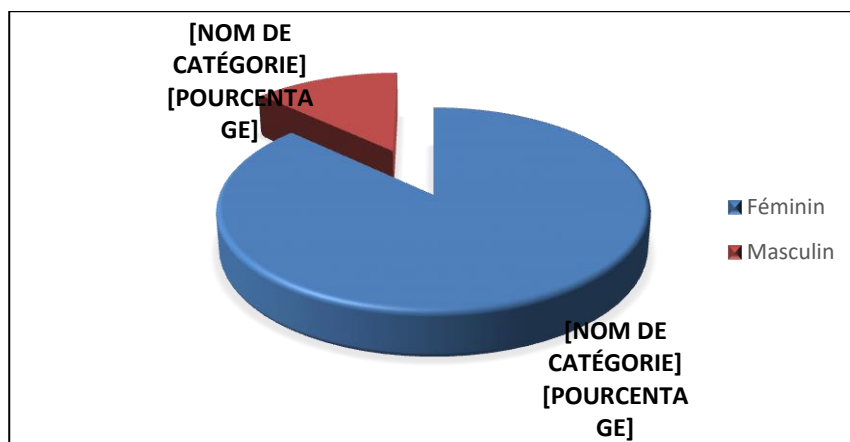
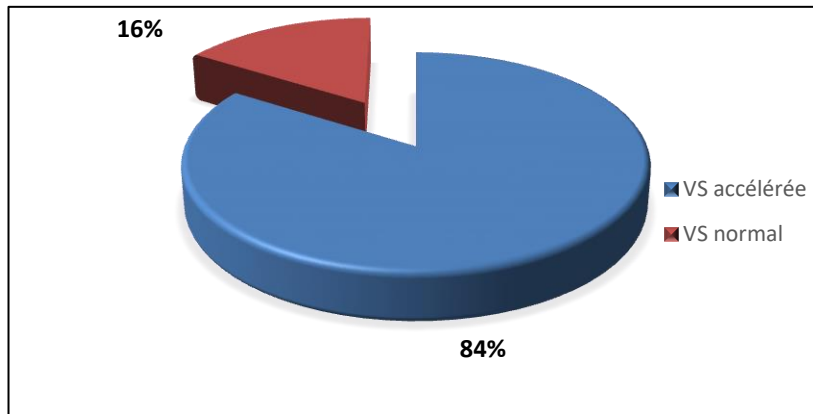


Figure 18 : Répartition de sexe des patients sous biothérapie.

**c. Répartition des patients selon les valeurs de la VS**

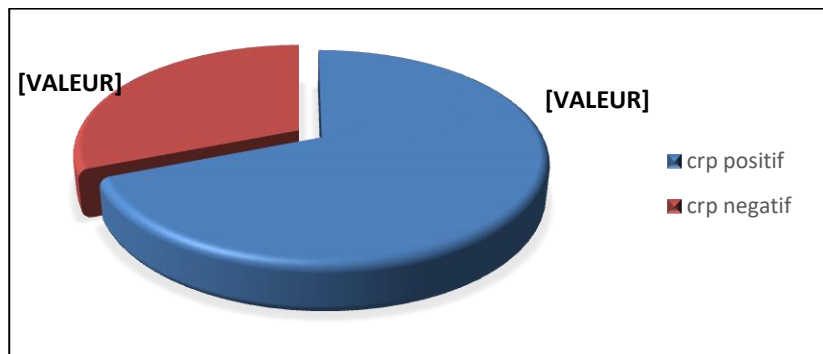
Dans notre population de 19 patients 84% avaient un syndrome inflammatoire biologique défini par une élévation de la VS.



**Figure 19 : Répartition des patients selon les valeurs de la VS.**

**d. Répartition des patients selon les valeurs de la CRP :**

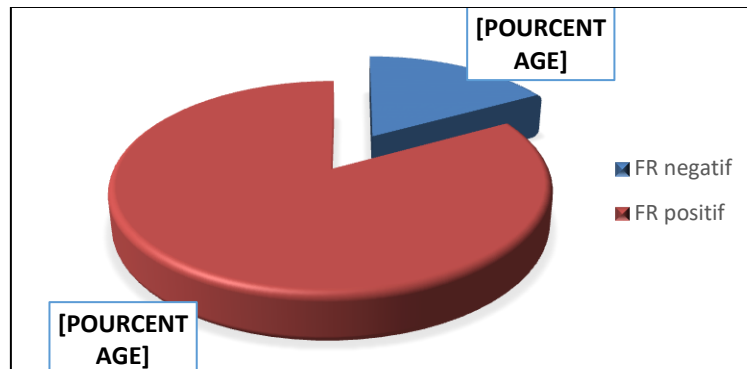
Dans notre population (n=13), 69 % des patients avaient un syndrome inflammatoire biologique ont des taux élevés de la CRP.



**Figure 20 : Répartition des patients selon les valeurs de la CRP**

**e. Répartition des patients selon les valeurs de la FR :**

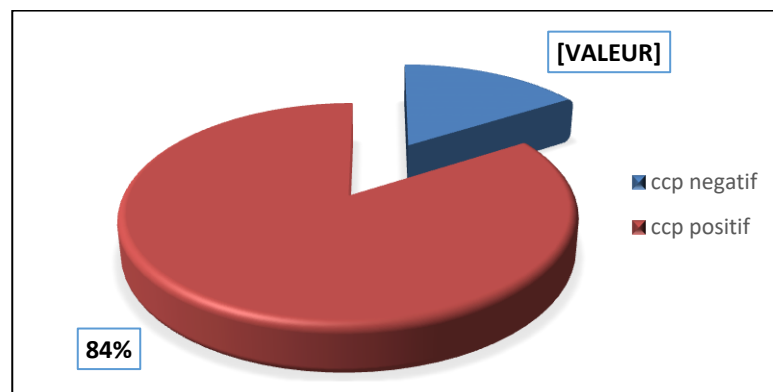
Dans notre série de 446 patients, 370 étaient positifs pour les FR (soit 83%). Alors que 17% étaient négatifs.



**Figure 21 : Répartition des patients selon les valeurs du FR**

**f. Répartition des patients selon les valeurs obtenues en anticorps Anti-CCP :**

Dans notre population de 446 patients, 84% des cas ont une valeur de CCP positif, Alors que 16% sont négatifs.

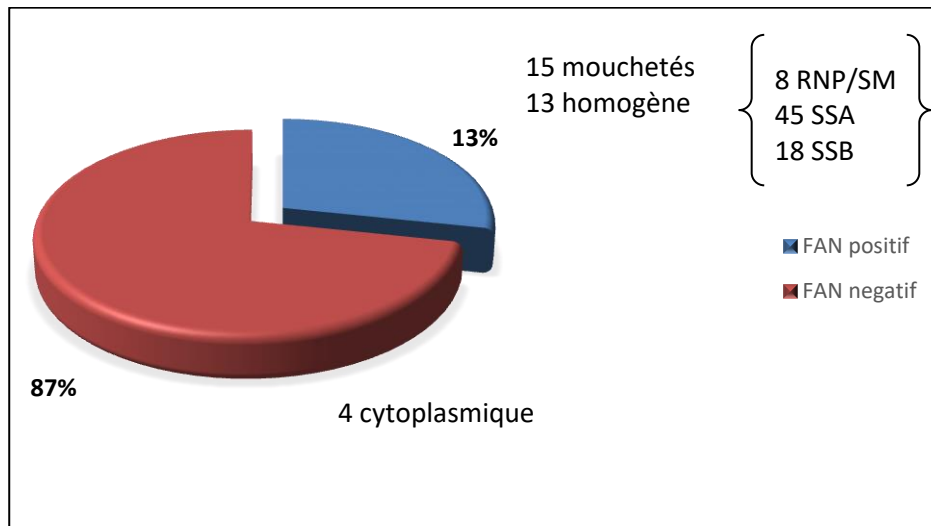


**Figure 22 : Répartition des patients selon les valeurs obtenues en anticorps Anti-CCP.**



**g. Répartition des patients selon les résultats obtenus en anticorps anti-nucléaire (ANA) :**

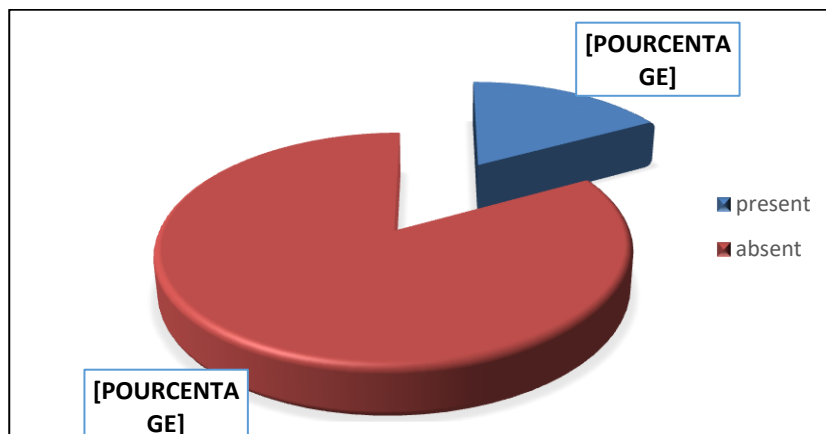
On a observé que 53 patients soit 13% (n=405) se sont révélés positifs en facteurs anti-nucléaires par IFI, Parmi eux 33 patients sont positif par ELISA soit (62%). 15 présentent un aspect moucheté et 13 patients présentent un aspect homogène alors que 4 patients de 87% des cas négatif ont un aspect cytoplasmique



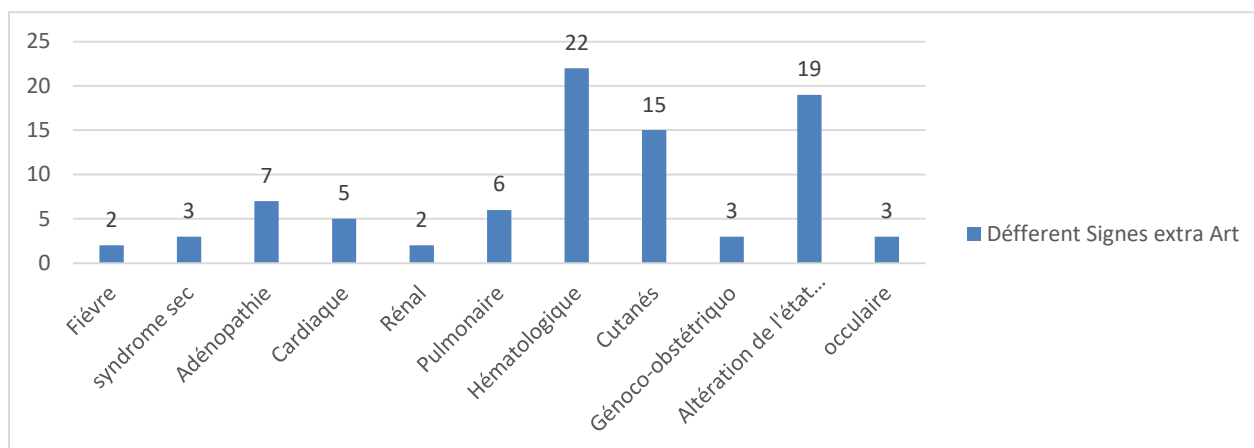
**Figure 23 : Répartition des patients selon les facteurs anti-nucléaires (FAN).**

**h. Signes extra articulaires**

Dans notre échantillon de 446 patients, 75 des cas (soit 17%) ont des signes extra articulaires.



**Figure 24 : Les signes extra-articulaires observés chez les patients sous traitement classique**



**Figure 25 : Type de signes extra-articulaires observés chez les patients sous traitement classique**

<b>Fièvre</b>	/	<b>3%</b>
<b>Syndrome sec</b>	/	<b>4%</b>
<b>Altération de l'état général</b>	- Fatigue - Asthénie - chute de cheveux	<b>25%</b>
<b>Signes cardiaques</b>	-HTA	<b>7%</b>
<b>Signes oculaires</b>	/	<b>4%</b>
<b>Signes pulmonaires</b>	- Toux sèche, chronique - Pneumopathie - Fibrose pulmonaire - dyspnées	<b>8%</b>
<b>Signes hématologiques</b>	- Anémie - Hypoplaquitaires	<b>29%</b>
<b>Signes cutanées</b>	- Raynaud - Aftose buccale - Allergie - Psoriasis - Nodules sous cutanées	<b>20%</b>
<b>Adénopathie</b>	/	<b>9%</b>
<b>Signes rénaux</b>	/	<b>3%</b>
<b>Signes oculaires</b>	/	<b>4%</b>

**Tableau 2 : Différents signes extra-articulaires observés chez les patients sous traitement classique.**

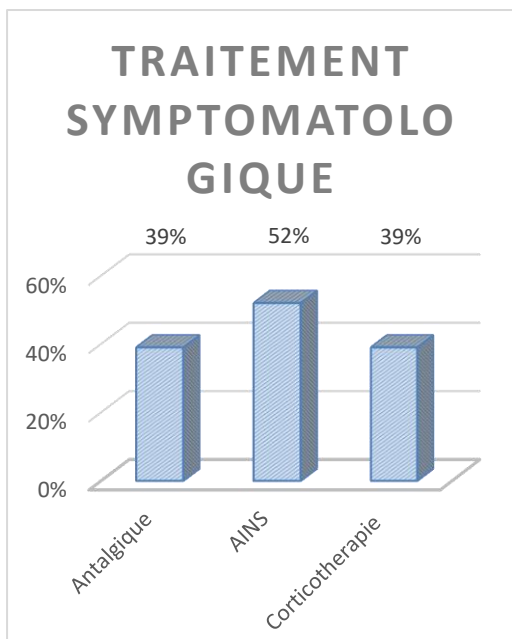
**i. Evaluation de l'activité des patients sous traitement classique :**

**i.1. Traitements médicamenteux :**

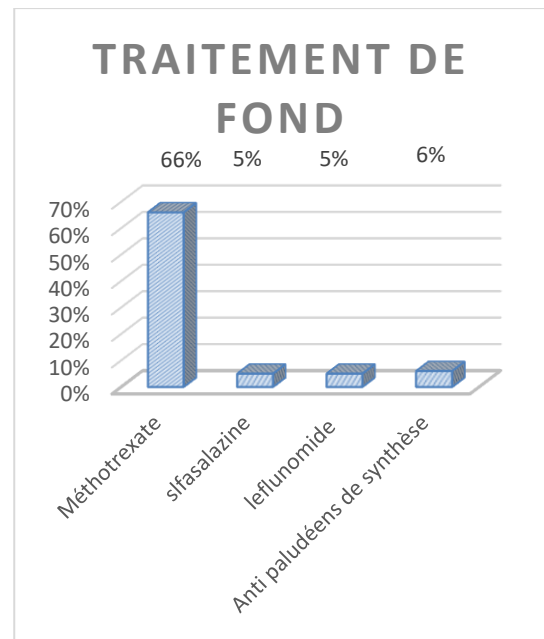
Parmi les 153 dossiers étudiés, 39% (n=60) étaient sous traitement antalgique prolongé. Alors que 52% (n=80) des patients étaient sous AINS, et 39% (n=59) des cas étaient sous corticothérapie.

Actuellement la méthotrexate c'est le traitement de fond prescrit en première intention avec 66% (n=101), Alors que 5% des patients prenaient du Sulfasalazine et même pour Leflunomide.

6% des cas étaient sous Anti paludéens de synthèse comme les immunosuppresseurs et l'hydro chloroquine. Soit (n=10).



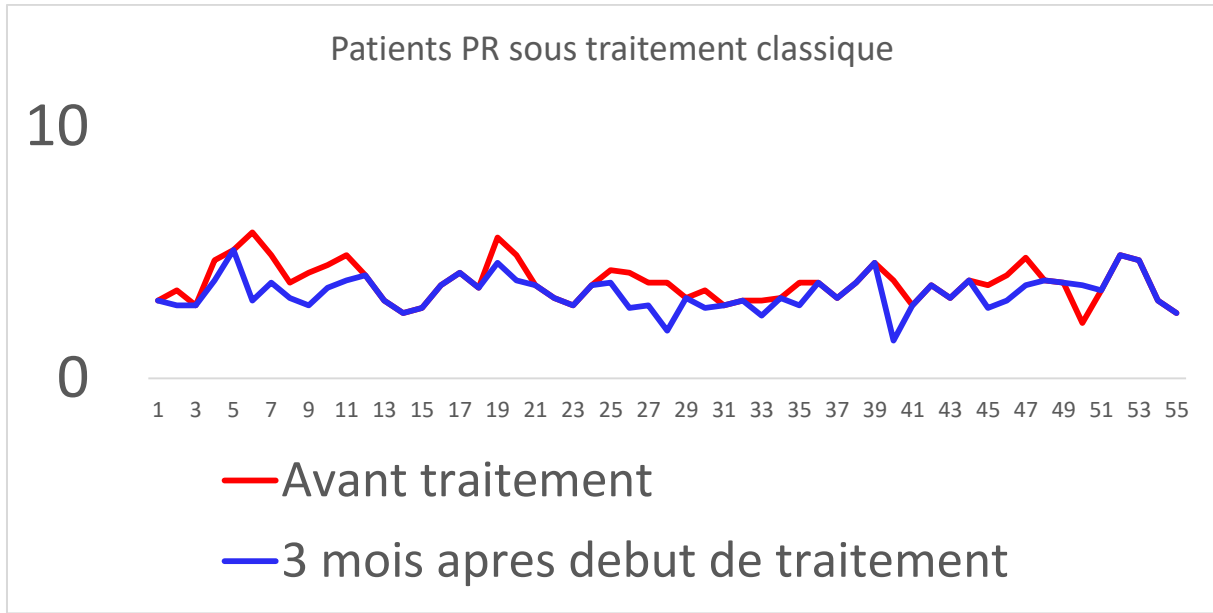
**Figure 26 :** répartition des patients sous Traitement symptomatique classique.



**Figure 27 :** répartition des patients sous Traitement de fond classique.

## i.2. Le DAS28 :

Cette étude a porté sur 75 patients sous traitement classique avant et après 3 mois de début de traitement.

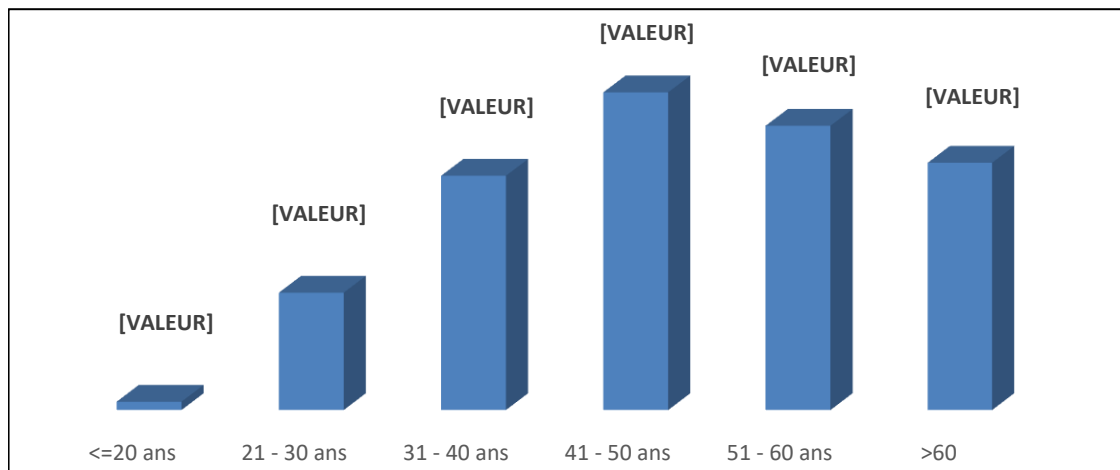


**Figure 28 : Répartition des patients PR sous traitement classique selon le DAS28 avant et après 3 mois de début du traitement.**

- **Biothérapie :**

a. **Age :**

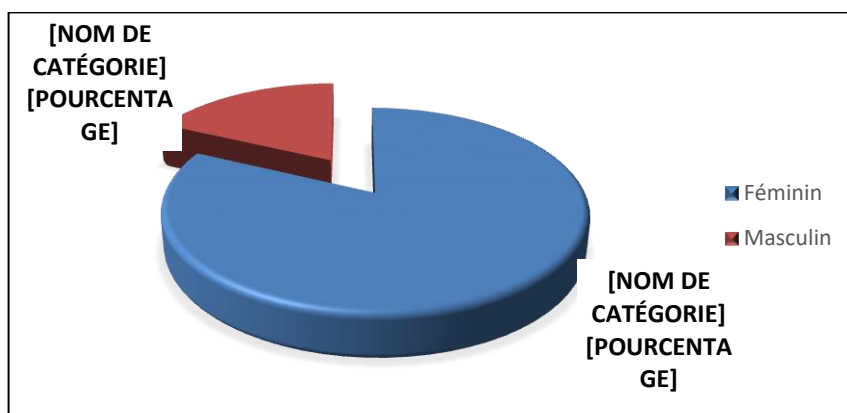
Dans notre série de 153 patients, l'âge moyen était de 49.20 ans  $\pm$  14.75 avec un intervalle qui varie entre 9 et 92 ans.



**Figure 29 : répartition des patients selon la tranche d'âge.**

b. **Sexe :**

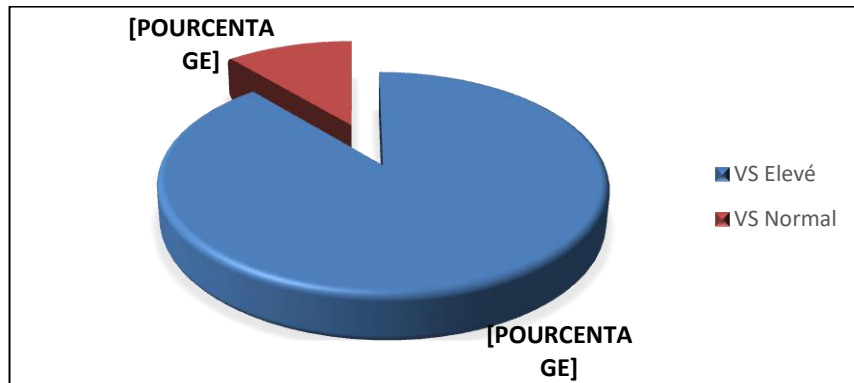
Le sexe de notre échantillon (n=153) est de prédominance féminine avec un pourcentage de 82%, alors que 18% représente le sexe masculin.



**Figure 30 : Répartition de sexe des malades**

**c. Répartition des patients selon les valeurs de la VS**

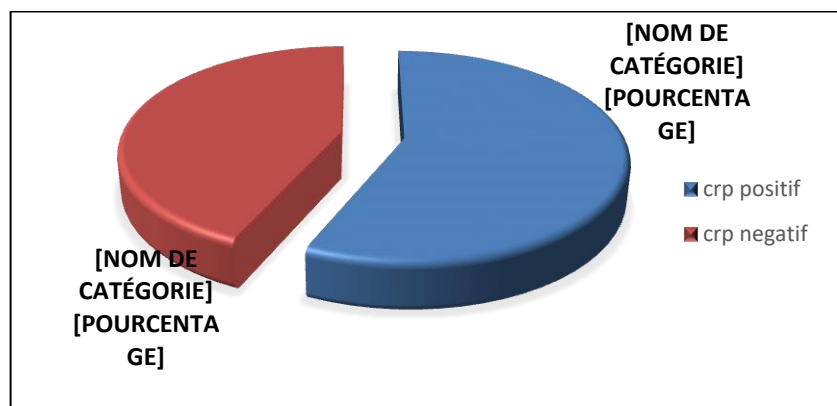
Les 136 patients soit 89% (n=153) avaient un syndrome inflammatoire biologique défini par une élévation de la VS avec  $158.55 \text{ mm/h} \pm 37.69$  de moyen.



**Figure 31 : Répartition des patients selon les valeurs de la VS.**

**d. Répartition des patients selon les valeurs de la CRP :**

Dans notre population (n=133), 76 patients soit (57 %) ont des taux élevés de la CRP



**Figure 32 : Répartition des patients selon les valeurs de la CRP**

e. **Répartition des patients selon les valeurs de la FR :**

Dans notre série de 153 patients 79 étaient positifs pour les FR (soit 52%)  
et 74 patients étaient négatifs (48%).

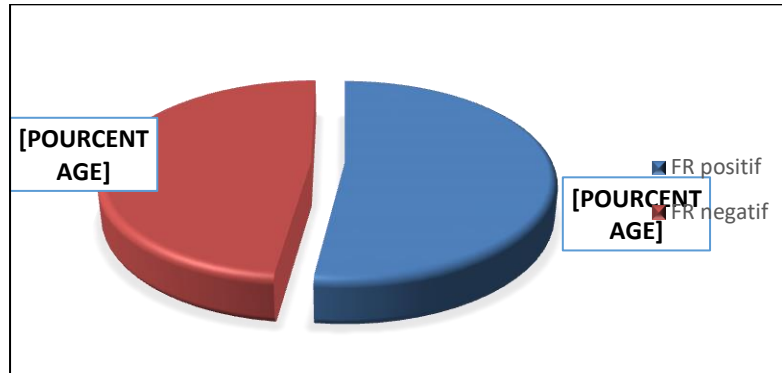


Figure 33 : Répartition des patients selon les valeurs du FR

f. **Répartition des patients selon les valeurs obtenues en anticorps Anti-CCP**

Dans notre série (n=153) de la biothérapie, (51%) des cas ont une valeur de CCP positif.

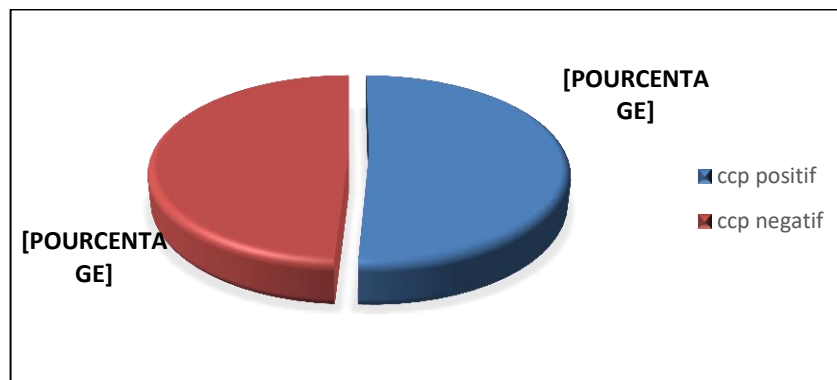
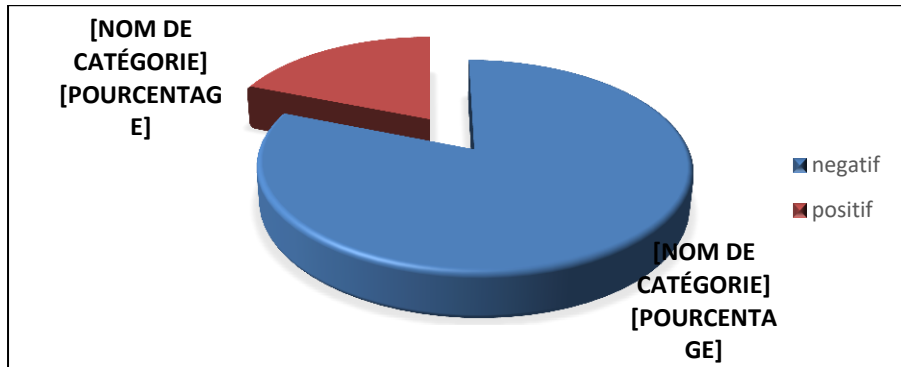


Figure 34 : Répartition des patients selon les valeurs obtenues en anticorps Anti-CCP



**g. Répartition des patients selon les résultats obtenus en anticorps anti-nucléaire (ANA) :**

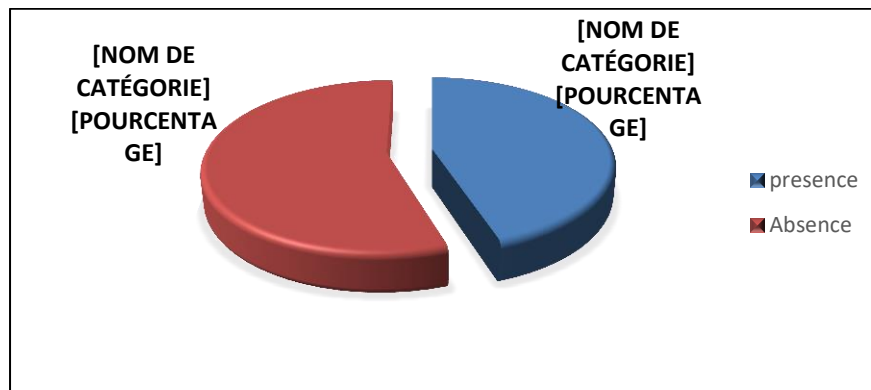
23 patients soit 19% (n=119) se sont révélés positifs en facteurs anti-nucléaires par IFI.



**Figure 35 : Répartition des patients selon les facteurs anti-nucléaires (FAN).**

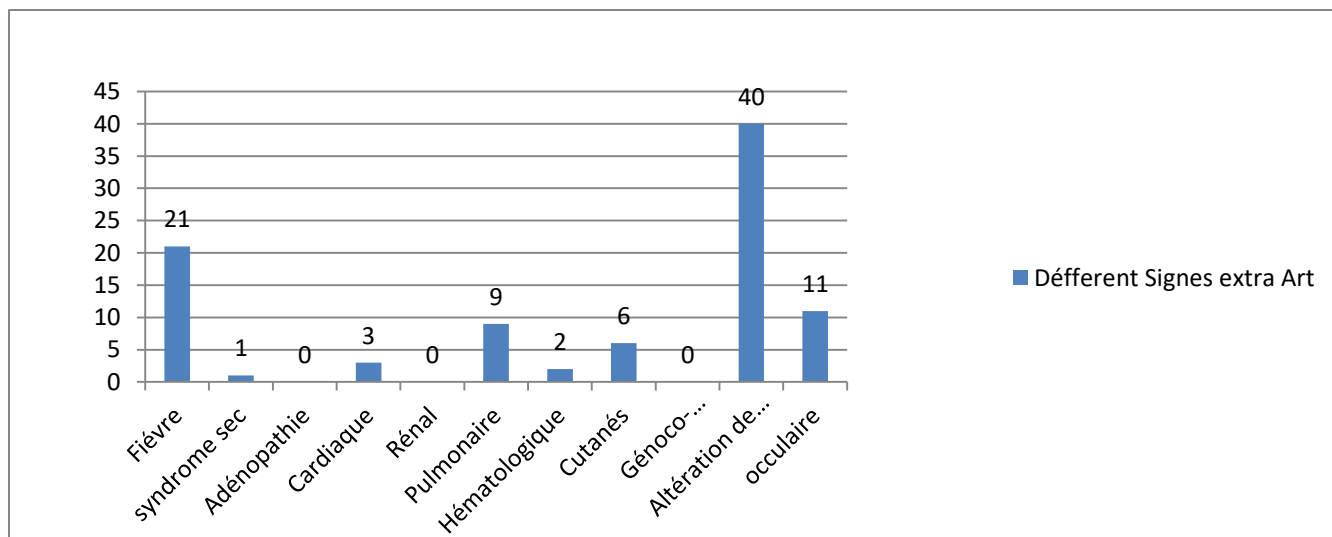
**h. Signes extra-articulaires :**

85 patients soit (55%) de notre échantillon (n=153) n'ont pas des signes extra-articulaires. (Figure 38)



**Figure 36 : Les signes extra-articulaires observés chez les patients sous biothérapie**

Parmi les signes extra articulaires rencontrés chez les 45% des cas (n=68). (Figure 37, Tableau 3)



**Figure 37 : Type de signes extra-articulaires observés chez les patients sous biothérapie.**

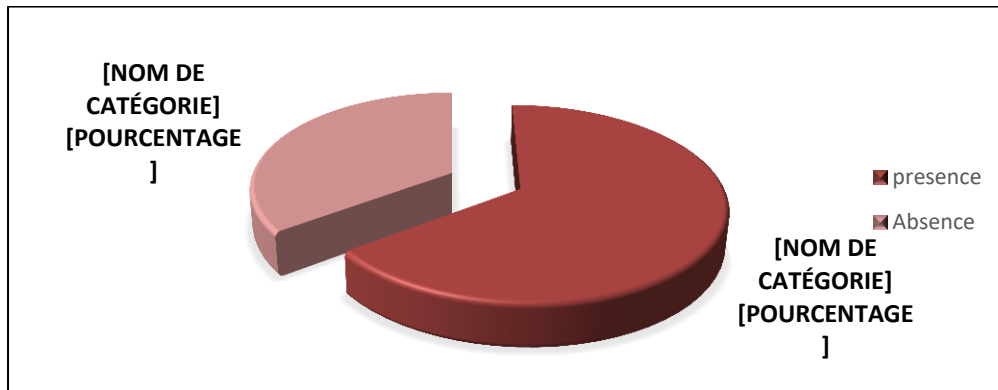
<b>Fièvre</b>	/	<b>31%</b>
<b>Syndrome sec</b>	/	<b>1.5%</b>
<b>Altération de l'état général</b>	- Fatigue - Asthénie - chute de chevaux	<b>59%</b>
<b>Signes cardiaques</b>	-HTA	<b>4.4%</b>
<b>Signes oculaires</b>	/	<b>16%</b>
<b>Signes pulmonaires</b>	- Taux sèche, chronique - Pneumopathie - Fibrose pulmonaire - dyspnées	<b>13%</b>
<b>Signes hématologiques</b>	- Anémie - Hypoplaquitaires	<b>3%</b>
<b>Signes cutanées</b>	- Raynaud - Apthose buccale - Allergie - Psoriasis - Nodules sous cutanées	<b>9%</b>

**Tableau 3 : déferents signes extra-articulaires observés chez les patients sous biothérapie.**

**i. Evaluation de l'activité des patients sous Biothérapie :**

**i.1. Dérouillage matinal :**

La raideur matinale dans notre série de 153 patients était supérieure à 10 minutes chez 65% (n=100) alors que 35% des patients (n=53) n'ont pas une raideur matinale.

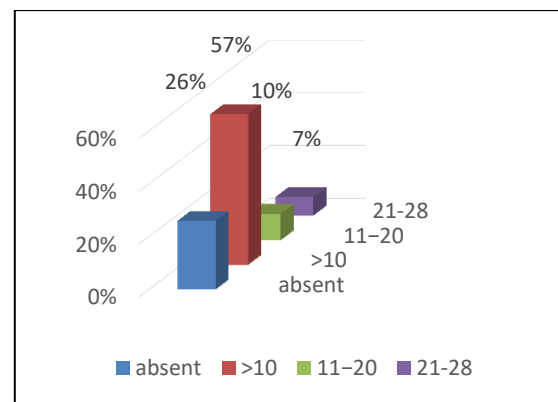
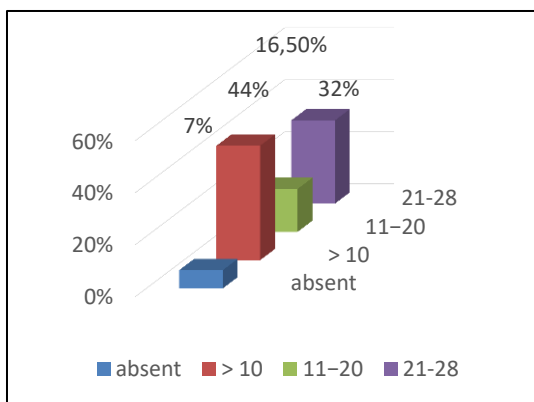


**Figure 38 : Répartition des patients selon le dérouillage matinal.**

**i.2. Nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG) :**

Le NAD des patients de notre série (n=115) est en moyenne de  $13.93 \pm 9.88$  articulations douloureuses avec un minimum de 0 articulation douloureuse chez 8 patients et un maximum de 28 articulations douloureuses chez 23 patients (Figure 39).

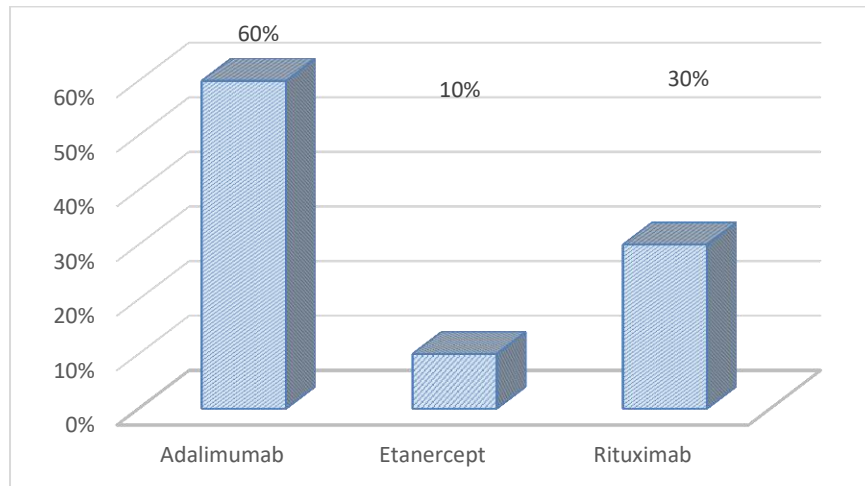
Les 107 patients avaient en moyenne de  $6.27 \pm 7.37$  articulations gonflées, avec un minimum de 0 articulation gonflée chez 28 patients et un maximum de 28 articulations gonflées chez 5 patients (Figure 40).



**Figure 39 : Nombre d'articulations douloureuses. Figure 40 : Nombre d'articulations gonflées.**

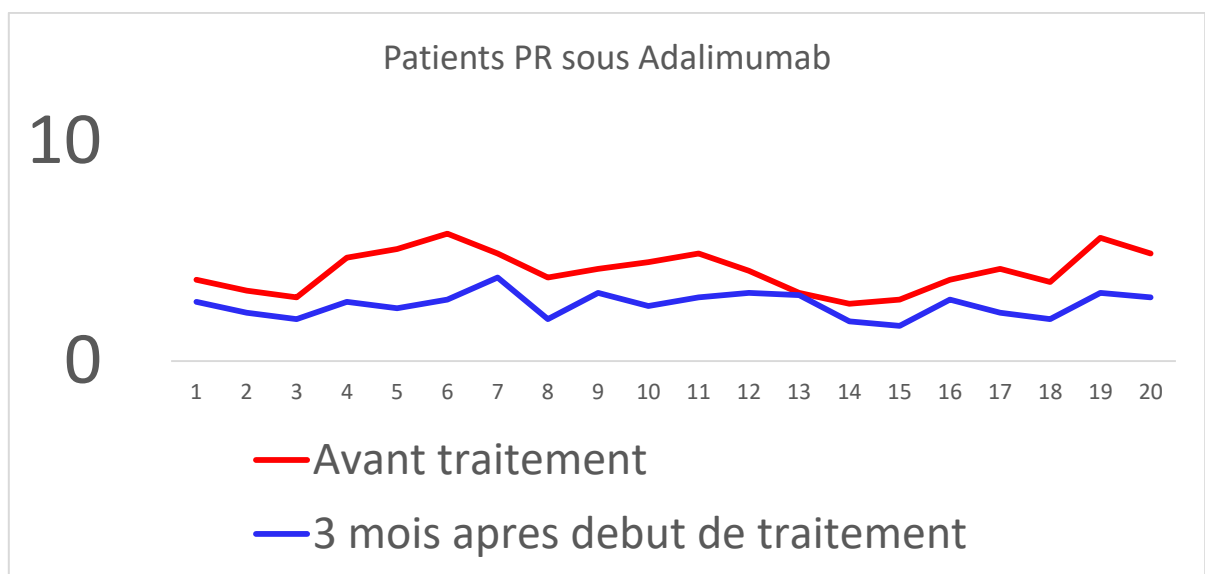
### **i.3. Traitement médicamenteux :**

L'étude de notre échantillon de 10 patients sous biothérapie montre que 60% des cas étaient sous adalimumab, alors que le reste était sous Rituximab et Etanercept soit respectivement (30%, 10%).



**Figure 41 : répartition des patients selon le type de la biothérapie.**

Cette étude a porté sur 75 patients sous biothérapie avant et après 3 mois de début de traitement.



**Figure 42 : Répartition des patients PR sous Adalimumab selon le DAS28 avant et 3 mois après le début du traitement.**

### **III.3.2. Discussion globale des résultats :**

Il conviendrait de discuter certaines données que nous avons générées concernant Les caractéristiques démographiques des patients et le profil sérologique sous traitement classique et sous biothérapie (Tableau 4).

<b><u>Variables</u></b>	<b><u>Traitement classique</u></b>	<b><u>Biothérapie</u></b>
Age (moyenne)	43.44	49.20
Sexe (prédominance féminine)	87%	82%
Profil sérologique :		
VS +	84%	89%
CRP +	69%	57%
FR +	83%	52%
Anti ccp +	84%	51%
Facteurs anti-nucléaires (FAN)	13%	19%

**Tableau 4 : Tableau comparatif des caractéristiques de chaque groupe.**

# **Conclusion**

## **Conclusion :**

Notre étude, a permis de mettre en lumière le profil sérologique et inflammatoire de la PR. ainsi d'évaluer son intérêt dans le suivi de la maladie.

Le bilan biologique des malades atteints d'une PR était un acteur majeur dans notre travail, il repose d'une part sur les tests non spécifiques qui mesurent l'inflammation et d'autre part sur la mise en évidence d'auto-anticorps : les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti peptides cycliques ou protéines citrullinées, par le biais de différentes méthodes de dosage

La prise en charge thérapeutique dans la PR a considérablement évolué dans les 15 dernières années, du fait du développement de nouveaux traitements particulièrement efficaces mais également de nouveaux concepts de prise en charge.

Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible. Les possibilités de traitement et les recommandations de stratégie thérapeutique actuelles justifient à l'échelon individuel un suivi très strict, basés sur des critères objectifs.

Les principes de la prise en charge sont de traiter tôt avec un traitement efficace optimisé et traiter avec un contrôle étroit pour adapter au plus tôt la stratégie thérapeutique. Les biothérapies sont une modalité thérapeutique très intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la PR.

Notre étude, qui est de nature comparative, illustre l'efficacité et la tolérance des deux types de traitement de fond et de biothérapie

Les résultats encouragent d'avantage l'utilisation de la biothérapie vue leur efficacité et tolérance remarquablement qui sont supérieures à celles des traitements de fond classiques.

On a noté dans notre population que l'amélioration des valeurs du DAS28 été plus marqué chez les patients sous Adalimumab ; nous souhaitons que notre étude devrait être poursuivie sur un échantillon plus grand ; afin de pouvoir utiliser des formules statistiques fiable et d'apprécier mieux la réponse thérapeutique.

## Références Bibliographiques

1. -Riche C, Barnache T, Schaeverbeke T, Truchet et M. E La Polyarthrite Rhumatoïde: une physiopathologie mieux connue Revue du Rhumatisme Monographies. 2017 ; 84(4) :311-317.
2. -Revue du Rhumatisme Volume 88, Supplément 1, Décembre 2021, Pages A22-A23
3. -Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 18 déc. 2018]. Disponible à:[https://www.inserm.fr/information-en\\_sante/dossiers/information/polyarthrite-rhumatoïde](https://www.inserm.fr/information-en_sante/dossiers/information/polyarthrite-rhumatoïde)
4. -Fig. 3 :<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/05/29/10895-polyarthrite-rhumatoide-renouveau-therapeutique>
5. -Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadat safavi M, Lehman AJ, La caille D. Risk of incident cardiovascularevents in patients with rheumatoid arthritis: ameta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis 2012;71:1524–1529.
6. -Totoson P, Maguin-Gaté K, Prati C, Wendling D, Demougeot C. Mechanisms of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: lessons from animal studies. ArthritisResTher2014;16:202.
7. -Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, Post W, Blumenthal RS, Bluemke D, et al. Left ventricular structure and function in patients withrheumatoidarthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. ArthritisRheum2010;62:940–951.
8. -Biskup M, Biskup W, Majdan M, Targońska-Stępnia B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. Rheumatol Int 2018;38:1207–1215.
9. -Amigues I, Tugcu A, Russo C, Giles JT, Morgenstein R, Zartoshti A, et al. Myocardial 417 Inflammation, Measured Using 18-Fluorode oxyglucose Positron Emission Tomography-Computed 147 418 Tomography (FDG PET-CT) is Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. Arthritis 419 Rheumatol Hoboken NJ 2018.
10. -Fig4 :<https://m.20-bal.com/doc/9505/index.html>
11. -Aho K, Palosuo T, Raunio V, Puska P, Aromaa A, Salonen JT. When does rheumatoid disease start ? Arthritis Rheum. 1985;28(5):485-489.



12. -Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development
13. -Fig5 :Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4:18001. doi:10.1038/nrdp.2018.1
14. -<http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>
15. -Dieude P, Cornelis F. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2005 ; 72(6) :520-6.
16. -Firestein GS, McInnes IB . Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183-96.
17. -Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, Ptak C, Oh GH, Wong AH, et al. DNA methylation
18. -Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(3):293-8.
19. -Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five aminoacids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44(3):291-6.
20. -Law SC, Street S, Yu CH, Capini C, Ramnourth S, Nel HJ, et al. T-cell auto reactivity to citrullinated auto antigenic peptides in rheumatoid arthritis patients carrying HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R118.
21. -Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annual Review Immunology.* 2008;26:651-75.
22. -Kallberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Ronnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):508-11
23. -Lundstrom E, Kallberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1597-603.
24. -Liu X, Zeng B, Zhang J, Li W, Mou F, Wang H, et al. Role of the Gut Microbiome in Modulating Arthritis Progression in Mice. *SciRep.* 2016;6:30594.
25. -Ruysse-Witrand A, van Steenberg HW, van Heemst J, Gourraud PA, Nigon D, Lukas C, et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles based on acid-base

- properties of the amino acids located at positions 13, 70 and 71 : impact on ACPA status or structural progression, and meta-analysis on 1235 patients with rheumatoid from two cohorts (ESPOIR and EAC cohort). *RMD Open*. 2015 ; 1(1) :e000099.
26. -Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med*. 2016 ; 213(10) :1937-50.
  27. -Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, Jin T, Sun M, Vivar N, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2016 ; 75(4) :721-9.
  28. -Fig6 : <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoïde>
  29. -<https://www.msdmanuals.com>
  30. -Fig7 : <https://www.ouisabnte.fr/oui-a-la-sante/comment-se-manifeste-larthrite.html>
  31. -Fig8 : <https://sante.journaldesfemmes.fr/quotidien/2534530-pied-deforme-a-cause-chaussures/>
  32. -Fig9 : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/multimedia/image/d%C3%A9formation-en-boutonni%C3%A8re-dans-la-polyarthrite-rhumato%C3%AFde>
  33. -<https://www.doctissimo.fr/sante/polyarthrite/atteintes-extra-articulaires-polyarthrite-rhumatoïde> Publié le 10/11/2018
  34. -Site web : <https://www.jbhsante.com/specialites/rhumatologie/reflexions-rhumatologiques/polyarthrite-rhumatoïde-et-comorbidités>
  35. -van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:491–6.
  36. -Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr* 2017;84:337–42.
  37. -Adapté d'après Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62 (9):2569–2581, 2010.

38. -Tableau EULAR 20 Aletaha D, Neogi T, Sliman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteri : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 ;69(9) :1580-1588. doi :10.1136/ard.2010.138461
39. -Site web : <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide>
40. -Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2014;81:287–97.
41. -Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:948–59.
42. -Haute Autorité de santé. Recommandations professionnelle – Polyarthrite rhumatoïde – Synthèse des recommandations. n.d.  
[https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/polyarthrite\\_rhumatoide - synthese de l'ensemble des recommandations.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_l_ensemble_des_recommandations.pdf).
43. -Hua C, Daien CI, Combe B, et al. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open* 2017;3:e000406.
44. -« New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis». Goldbach R, Lipsky PE. *Annu Rev Med* 2003; 54:197–216.3: Jeffery RC. “Clinical features of rheumatoid arthritis”. *Médecine.* 2010 ; 38 : 167–71.
45. -« Peptidyl arginine deiminase in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation ». Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al. *Arthritis Rheumatoid.* 2007.
46. -Ariel Cohen et Nadia Belmatoug, *Cœur et médecine interne*, Paris, Estem, 2002 (ISBN 978-2-84371-109-1, BNF 38905399)
47. -<https://rheuminfo.com/fr/tests-communs/anticorps-antinucleaire-ana>
48. -Yang W-M, Zhang W-H, Ying H-Q, Xu Y-M, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score28 in patients with rheumatoid arthritis : albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*2018;62:293–8.
49. -<http://www.polyarthrite-andar.com/Diagnostic-precoc>

50. -<http://www.polyarthritis-andar.com/Diagnostic-precoce>
51. -Fig11 :<https://www.chu-bordeaux.fr/Espace-m%C3%A9dia/Archives/La-prise-en-charge-de-polyarthritis-rhumato%C3%AFde/>
52. -Biskup M, Biskup W, Majdan M, Targońska-Stepniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. *Rheumatol Int* 2018;38:1207–1215.
53. -Dai H, Wang X, Yin S, Zhang Y, Han Y, Yang N, et al. Atrial Fibrillation Promotion in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
54. -Moursali M, Janoly-Dumenil A. Entretiens pharmaceutiques d'information destinée aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate : élaboration à l'hôpital et transposition à l'officine. Lyon, France; 2017.
55. -Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapid radiographic pro-gression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R249.
56. -Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96.
57. -Liu X, Zeng B, Zhang J, Li W, Mou F, Wang H, et al. Role of the Gut Microbiome in Modulating Arthritis Progression in Mice. *SciRep*. 2016;6:30594.
58. -Site web : <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115-polyarthrite-rhumatoide>
59. -Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-48.
60. -Bouddi I, El Badri D, Hassani A, et al. Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Marocaine Rhumatol*. 2012;(19):19-23.
61. -Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl*. 2003;42(2):244-257
62. -Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. doi:10.1186/ar1740

63. -Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20. doi:10.1186/1477-7525-1-20
64. -fig12 :<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide>
65. -Fig13 :<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide>
66. -Smolen, Landewé R , Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun ; 76(6) :960-977.
67. -Raza K. The Michael Masonprize : Early rheumatoid arthritis--The win down arrows. *Rheumatol Oxford* 2010;49:406–10.
68. -Boers M. Under standing the window of opportunity concept in earlyrheumatoidarthritis.*ArthritisRheum*2003;48:1771–4.
69. -Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of earlytreat-ment on radiographic progression in rheumatoid arthritis :ameta-analysis. *ArthritisRheum*2006;55:864–72.
70. -Gremese E, Salaffi F, Bosello SL. Very early rheumatoid arthritis as a pre-dictor of rémission :àmulticentre real life prospective study. *Ann RheumDis*2013;72:858–62.
71. -Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus de layed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis : comparison of two cohorts who received different treatments strategies. *Am J Med* 2001;111:446–51. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : Comparaison entre les biothérapies et les traitements classiques
72. -Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for themanagement of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2013;69:964–75.
73. -Fautrel B, Granger B, Combe B, Saraux A, Guillemin F, Le Loet X. Matrix to predict rapidradiographic pro-gression of early rheumatoid arthritis patients from the community treated with methotrexate or leflunomide: resultsfrom the ESPOIR cohort. *ArthritisResTher*2012;14:R249.

74. -Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix riskmodel for the prediction of rapid radiographic progression in patients withrheumatoidarthritisreceivingdifferentdynamicstreatmentstrategies: post hocanalyses from the Be St study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333–7.
75. -METHOTREXATE BELLON – Eureka Sante par VIDAL [Internet]. Eureka Sante. [cite 1 juin 2019]. Disponible à :<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidalfamille/medicament-gp995-METHOTREXATE-BELLON.html>
76. -Les traitements de fond de la polyarthrite – EurekaSante par VIDAL [Internet]. EurekaSante. [cite 27 dec 2018]. Disponible à :<https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareillocomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>.
77. -Les traitements de fond de la polyarthrite - EurekaSante par VIDAL [Internet]. [cite 3 juin 2019]. Disponible à : <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareillocomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html?pb=traitement-fond>
78. -El Maghraoui A, Niamane R, Achemlal L, Allali F, Bahiri R, Benbouazza K, et al.Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour 2014. *Rev Mar Rhum* 2014;30: 3-13. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : Comparaison entre les biothérapies et les traitements.
79. -Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radio graphicoutcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeStstudy):arandomized, controlled trial. *ArthritisRheum*52; 3381-90, 2005.
80. -De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Induction therapywith a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 72; 72-8,2013.
81. -Lisbona MP, Maymó J, Solano A et al. Comparative Assessment of Methotrexate and Leflunomide by MagneticResonance Imaging in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 71(Suppl 3), 603. 2012. Abstract.
82. -Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P. Combination treatment with methotrexate , cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with

methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *ArthritisRheum*54; 1401-9,2010.

83. -Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis : à randomized trial. *Ann Intern Med* 156; 329-39,2012.
84. -Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M, et al. Fish oil in recent-onset rheumatoid arthritis :à randomised, double-blind controlled trial with in algorithm-based drug use. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):89-95
85. -Thériaque [Internet]. [cited 2016 Dec 6].  
Available from: [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php)
86. -[https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab\\_HYRIMOZ.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HYRIMOZ.html)
87. -Bartlett HS & Million RP, *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Jan;14(1):11-2
88. -Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Data base Syst Rev*. 2011 Feb16;(2):CD008794.
89. -Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis is associated with infliximab, a tumornecrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001 Oct11;345(15):1098–104.
90. -Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: à systematic literature review in forming the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar ; 73(3) :529–35.
91. -Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: à systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov ; 70(11) :1895–904.
92. -Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Paradoxical adverse effects of anti-TNFalpha treatment : onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Jul;5(4):421–31.

93. -CRI-net :: Fiches pratiques & Recommandations :: Traitements anti-TNF $\alpha$  et suivi de tolérance [Internet]. [cited 2016 Dec 6]. Available from: [http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/traitements-anti-TNF \$\alpha\$ -et-suivi-de-tolerance](http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/traitements-anti-TNFa-et-suivi-de-tolerance)
94. -Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795–810.
95. -Gottenberg J, Ravaut P, Bardin T. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the AutoImmunit and Rituximab (AIR) registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625–32
96. -Isvy A, Meunie M, Gobeaux-Chenevier C, Maury E, Wipff J, Job-Deslandre C, et al. Tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde: expérience monocentrique du suivi au long cours des concentrations sériques de gammaglobulines et de la survenue d'infection, 2012. *Revue de Rhumatisme* Volume 79, Issue 4, July 2012, Pages 312-316
97. -Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797–804.
98. -Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–400.
99. -Saraux A, Combe B, Blin P, Bregman B, Chartier M, Durieux-Mehlman S, et al. Survey of the therapeutic management of rheumatoid arthritis in France: the OPALE study. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:325–32 [Epub 2010 Jun 23].
100. -Assous N, Gossec L, Dieudé P. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. *J Rheumatol* 2008;35:31–4. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : Comparaison entre les biothérapies et les traitements classiques.
101. -Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2016;83(6):625-630.



102. -Smolen, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-977.
103. -HAS - Haute Autorité de Santé. Guide Methodologique - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques - Juin 2007[Internet]. [cited 2017 Feb 20]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_guide\\_version\\_finale\\_2\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_.pdf)
104. -OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Education Thérapeutique du Patient – Programmes de formation continue pour professionnels de soins - E93849.pdf [Internet]. [cited 2017 Feb 14]. Available from : [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/145296/E93849.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf)
- 105.-Larousse médical. Edition 2006.
- 106.-[http://fr.wikipedia.org/wiki/Pipette\\_automatique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Pipette_automatique)
- 107.- <http://www.google.com/patents/EP0099309A2?cl=fr>
- 108.-Benkhedda Farid - Humbel Rene Louis .Anticorps anti-protéines/peptides citrullinés
- 109.-CI. Audigé. G.Dupont. F.Zonszain. Principe des méthodes d'analyse biochimique Tome 02. Doin Editeurs. 1992. Pages 22-23.
- 110.-JacquesSany Polyarthrite de l'adulte, Conception actuelle. Edition John LibbeyEurotext. 2003. Pages 11-12- 121.
- 111.-Avouac J, Uzan G, Kahan A, Boileau C, Allanore Y. Endothelial progenitor cells and rheumatic disorders. *Joint BoneSpine*2008 ; 75:131-7.
- 112.-Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*

- 113.-Banerjee A, Gerondakis S. Coordinating TLR activated signaling pathways in cells of the immune system. *ImmunolCellBiol*2007 ; 85:420-4.
- 114.–arthritis when methotrexate fails. *N Engl J Med*.2013 ; 369:384-5.
- 115.-<http://www.sante.public.lu/fr/maladies-traitements/020-examens/bilans->
- 116.-[https://facmed.univrennes1 .fr/resped/hemato/CC/fr/dossiers/anémies/html/sheets.htm](https://facmed.univrennes1.fr/resped/hemato/CC/fr/dossiers/anémies/html/sheets.htm)
- 117.-<http://devsante.org/base-documentaire/vitesse-de-sedimentation-et-crp-0>
- 118.-[www.Biologie Nord Unilabs.com](http://www.Biologie Nord Unilabs.com)
- 119.-<http://www.chu-rouen.fr/page/mesh-descripteur/tests-au-latex>
- 120.-<http://www.biomnis.com/référentiel/lien doc/precis/FACTEURS RHUMATOIDES-pdf>.
- 121.-<http://fr.wikipedia.org/wiki/Néphélometrie>
- 122.-[http://fr.wikipedia.org/wiki/M9%C3%A9thode immuno-enzymatique ELISA](http://fr.wikipedia.org/wiki/M9%C3%A9thode_immuno-enzymatique_ELISA)

# **LES ANNEXES**

## **PLAN DES ANNEXES :**

### **Annexe I** : Protocoles.

- 1- Vitesse de sédimentation (VS).
- 2-Recherche des facteurs rhumatoïdes (FR)
  - A-Test au Latex.
  - B-Réaction de Waaler rose.
- 3-Détermination de la protéine C réactive (CRP).
  - A-Test au latex.
- 4- Recherche des auto-anticorps anti peptide citrulliné (Anti-CCP) par test ELISA.
- 5-Recherche des anticorps anti nucléaire (ANA).
  - A-Dosage EUROIMMUN en IFI.
  - B-Technique AESKULISA ANA-Hep2.

### **Annexe II** :Appareils et instruments

### **Annexe III** : Fiche de renseignement .

### **Annexe VI** : Exemple des résultats obtenus chez trois patients.

## Annexe I : protocoles.

### 1-Vitesse de sédimentation :

- ❖ Le prélèvement sanguin est récupéré dans un tube citrate (sang et anticoagulant).
- ❖ A l'aide d'une poire, aspirer le sang à l'intérieur d'un tube vertical gradué appelé tube de Westergreen.
- ❖ la vitesse à laquelle les globules rouges sédimentent est reportée en mm /h.
- ❖ Les résultats sont donnés en mn/h à la première heure et éventuellement, en mm/h à la deuxième heure.



### 2-Recherche des facteurs rhumatoïdes :

#### Définition :

Le facteur rhumatoïde (FR) est un auto-anticorps dirigé contre le fragment Fc des IgG. Il est retrouvé chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans d'autres maladies auto-immunes. Cet auto-anticorps peut appartenir à la classe des IgM, des IgG ou des IgA ; ces différents isotopes sont appelés FR IgM, IgG ou IgA. Cependant, dans la majorité des cas, on a affaire à une IgM anti-IgG. Celle-ci peut être essentiellement mise en évidence par deux techniques d'agglutination : le test au latex et la réaction de WAALER ROSE.

#### A- Test au latex :

##### Principe :

Il s'agit d'une réaction d'agglutination passive sur lame utilisant des particules de polystyrène sensibilisées par des gammaglobulines humaines et qui donnent lieu à une agglutination lorsque' elles sont à un échantillon contenant des facteurs rhumatoïdes.



##### Matériels :

- Kit SPINREACT RF-LATEX contenant :

**Latex :** Suspension de particules de latex couverte gammaglobulines humaines, pH =8,2 ; Conservateur



**Contrôle positif :** Couvercle rouge ; Sérum humain avec une concentration de FR > 130 UI/ml. Conservateur

**Contrôle négatif :** Couvercle bleu ; Sérum animal, Conservateur

- Plaquette test avec 6 champs type RAPITEX RF BEHRING.
- Baguettes pour mélanger.
- Micropipette de 5 ul.
- Agitateur.
- Diluant.



**Echantillon :** Sérum frais. Stable 7 jours à 2-8°C ou 3 mois à – 20°C. Les échantillons à restes de fibrine doivent être centrifugés avant le test.

Ne pas utiliser les échantillons hémolysés ou lipémiques.



### **Protocole :**

#### ➤ **Méthode qualitative**

1. Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test réduit à températures basses.
2. Déposer 50 uL de l'échantillon à tester ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle.
3. Mélanger le réactif de FR- latex vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant de l'utiliser. Déposer une goutte (50 uL) à côté de chacune des gouttes précédentes.
4. Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la surface intérieure du cercle. Utilisez des baguettes différentes pour chaque échantillon.



5. Placer la porte sur un agitateur rotatif de 80 — 100 t.p.m. pendant 2 minutes. L'excès de temps peut entraîner l'apparition de faux positifs.

➤ **Méthode semi-quantitative**

1. Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.
2. pour chaque dilution, procédez comme pour la méthode qualitative.

**Lecture et interprétation :**

Examiner la présence ou l'absence de l'agglutination immédiatement après avoir retiré le couvercle de l'agitateur. La présence d'une agglutination indique une concentration en FR égale ou supérieure à 8 UI/ml.

Dans la méthode semi-quantitative, l'intitulé de la méthode est déterminé comme la méthode la plus positive.

**Calcul :**

La concentration moyenne de FR dans l'échantillon du patient est obtenue en mettant en pratique la formule suivante :

$$8 \times \text{Intitulé de FR} = \text{UI/ml.}$$

**Contrôle de qualité :**

Il est conseillé d'utiliser le contrôle positif et négatif pour réguler la fonctionnalité du réactif de latex, et comme modèle de comparaison pour interpréter les résultats.

Tout résultat autre que le résultat qui donne le contrôle négatif est considéré comme positif.

**Valeurs de référence :**

Jusqu'à 8 UI/ml. Il est conseillé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence

### Limites de la méthode :

- L'incidence des résultats positifs erronés équivaut à 3-5%. Les individus qui semblent offrir d'autres maladies telles que la mononucléose infectieuse, l'hépatite, la syphilis et les personnes âgées peuvent montrer des résultats positifs erronés.

### B- Réaction de WAALER ROSE :

#### Principe :

La technique de Waaler Rose est une technique d'hémagglutination permettant de détecter la qualité et la semi quantité de FR dans le sérum humain. Les hématies stabilisés de chèvre et sensibilisés avec de l'IgG de lapin anti-hématies de chèvre, sont agglutinés par les FR présents dans l'échantillon du patient.

#### Matériels :

- Kit SPINREACT RF-WAALER contenant :

**Waalier Rose :** Suspension des hématies stabilisés de chèvres et sensibilisés avec de la IgG de lapin anti-hématie de chèvre, pH = 8,2. Préservative.



**Contrôle positif :** Couvercle rouge : Sérum humain avec une concentration de FR > 30 UI/ml, Préservative.

**Contrôle négatif :** Couvercle bleu : Sérum animal, Préservative.

- Plaque de microtitration : en polystyrène, c'est une plaque blanche et non réutilisable.
- Micropipette réglable de 50 uL
- Baguettes pour mélanger.



**Echantillon :** Sérum frais. Stable 8 jours à 2-8°C ou 3 mois à -20°C. Les échantillons à reste de fibrines doivent être centrifugés avant d'être utilisés. Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés ou lipémiques.



## **Protocole :**

### **Méthode qualitative :**

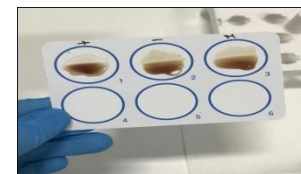
1. Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test réduit à températures basses.



2. Déposer 50 uL de l'échantillon à tester ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle Positif et négatif sur cercles différentes d'une plaque.

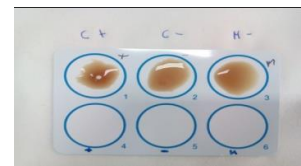
3. Mélanger le réactif de WR vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation. Déposer une goutte (50 uL) à coté de chacune des gouttes précédentes.

4. Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie intérieure du cercle. Utilisez des baguettes différentes pour chaque échantillon.



5. Situer la plaque sur une superficie lisse et plane durant 2 minutes.

6. Tout de suite après. Incliner la plaque à 45° à l'horizontale et laisser reposer pendant 1 minute. L'excès de temps peut entraîner l'apparition de résultats positifs erronés.



### **Méthode semi-quantitative :**

1. Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.

2. Pour chaque dilution, procédez comme pour la méthode qualitative.

### **Lecture et interprétation :**

Examiner la présence ou l'absence d'agglutination immédiatement après avoir terminé la réaction, en évitant de déplacer ou de soulever la plaque pendant l'analyse. La présence d'une agglutination indique une concentration de FR égale ou supérieure à 8 UI/ml.

Dans la méthode semi-quantitative, l'intitulé de la méthode est déterminé come la méthode la plus positive.

### **Calcule :**

La concentration moyenne en FR de l'échantillon du patient est obtenue par la formule suivante :  $8 \times \text{Intitulé de FR} = \text{UI/ml}$ .

### **Contrôle de qualité :**

Il est conseillé d'utiliser le contrôle positif et négatif pour réguler la fonctionnalité du réactif, et comme méthode de comparaison pour interpréter les résultats.

Tout résultat autre que le résultat qui donne le contrôle négatif est considéré comme positif.

### **Valeurs de référence :**

Jusqu'à 8 UI/ml. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

### **Limites de la méthode :**

- L'incidence des résultats positifs erronés est de 3-5%. Les individus qui souffrent de maladies telles que la mononucléose infectieuse, la syphilis, et les personnes d'un âge avancé peuvent montrer des résultats positifs erronés.

- Il est important pour établir un bon diagnostic de la maladie de réaliser également un test de FR-latex, en parallèle de l'examen clinique du patient.

### **3-Détermination de la protéine C réactive (CRP) :**

#### **A-Test au latex :**

##### **Principe :**

La technique CRP-Latex est une technique d'agglutination qui permet de détecter la qualité et la semi-quantité de CRP dans le sérum humain. Les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine sont agglutinées par les molécules de CRP présentes dans l'échantillon prélevé sur le patient.

## **Matériels :**

C'est le même matériel utilisé dans la méthode RF-LATEX, En ajoutant le Kit SPINREACT CRP-LATEX qui contient :

**Latex :** Suspension de particules de latex couvertes d'IgG de chèvre anti-PCR humaine, pH, 8,2, Conservateur.

**Contrôle positif :** Couvercle rouge : Sérum humain avec une concentration de PCR > 20 mg/L, Conservateur.

**Contrôle négatif :** Couvercle bleu Sérum animal, Conservateur.



**Echantillons :** C'est les mêmes utilisés dans les méthodes RF-LATEX et RF- WAALER

## **Protocole :**

### **Méthode qualitative :**

1. Tempérer les réactifs et les échantillons à température ambiante. La sensibilité du test est réduite à températures basses.
2. Déposer 50 uL de l'échantillon (Remarque 1) à tester ainsi qu'une goutte de chaque substance de contrôle positif et négatif, sur cercles différentes d'une porte.
3. Mélanger le réactif CRP- latex vigoureusement ou avec l'agitateur vortex avant utilisation. Déposer une goutte (50UL) à côté de chaque goutte précédente.
4. Mélanger les gouttes au moyen d'une baguette, en essayant d'étendre le mélange sur toute la superficie intérieure du cercle. Utilisez des baguettes différentes pour chaque échantillon.
5. Situer la porte sur un agitateur rotatif à 80 — 100 t.p.m. et agiter durant 2 minutes. Trop de temps peut donner lieu à des résultats positifs erronés.

### **Méthode semi-quantitative :**

1. Réaliser des dilutions doubles de l'échantillon dans une solution saline 9 g/L.
2. Pour chaque dilution, procédez comme pour la méthode qualitative.

### **Lecture et interprétation :**

Examiner la présence ou l'absence d'agglutination, immédiatement après avoir retiré la plaque de l'agitateur. La présence d'agglutination indique une concentration en CRP égale ou supérieure à 6 mg/L.

Dans la méthode semi quantitative, l'intitulé est défini comme la dilution principale qui donne un résultat positif.

### **Calculs :**

La concentration moyenne de CRP dans l'échantillon du patient s'obtient en appliquant la formule suivante :

$$6 \times \text{intitulé de CRP} = \text{mg/L}$$

### **Contrôle de qualité :**

Il est conseillé d'utiliser le contrôle positif et négatif pour réguler la fonctionnalité du réactif de latex, et comme méthode de comparaison pour interpréter les résultats. Tout résultat autre que le résultat qui donne le contrôle négatif est considéré comme positif.

### **Valeurs de référence :**

Jusqu'à 6 mg/L. Il est conseillé à chaque laboratoire de déterminer ses propres valeurs de référence.

## **4- Recherche des auto-anticorps anti peptides citrulinés par test ELISA.**

### **Principe du test :**

Ce dosage ELISA permet la réalisation d'un dosage semi-quantitatif ou quantitatif in vitro pour la détermination d'auto anticorps humains de classe IgG dirigés contre les peptides cycliques citrulinés (CCP). Le coffret contient des barrettes de microtitration de 8 puits de réactif sécables, coatis avec des peptides cycliques citrulinés synthétiques. Lors de la première étape de la réaction, les échantillons patients dilués (sérum ou plasma sur EDTA, héparine ou citrate) sont incubés dans les puits. Dans le cas d'échantillons positifs, les anticorps spécifiques de classe IgG (mais aussi IgA et IgM) se fixeront sur les antigènes correspondants. Pour détecter les anticorps fixés, une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti-IgG humain couplé à une enzyme (conjugué enzymatique). Ce conjugué est capable de générer une réaction colorée.

### **Composition du Kit :**

**1- Puits de la microplaque coatés avec les antigènes :** 12 barrettes de 8 puits sécables sur leur support, coatés avec les antigènes. Prêt à l'emploi

**2- Calibrateur 1 à 5 :** 1, 5, 20, 100, 2001UR/ml (IgG, humain), prêt à l'emploi

**3-Contrôle positif :** (IgG, humain), prêt à l'emploi.

**4-Contrôle négatif :** (IgG, humain), prêt à l'emploi.

**5-Conjugué enzymatique :** anti-IgG humaine (lapin) couplé à la peroxydase, prêt à l'emploi.

**6- Tampon échantillon :** prêt à l'emploi

**7- tampon de lavage :** 10xconcentré.

**8- Solution de chromogène/substrat :** TMB/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, prête à l'emploi.

**9- Solution d'arrêt :** Acide sulfurique 0,5M prête à l'emploi.



### **Conservation et stabilité :**

Le Kit doit être conservé entre +2°C et +8°C. Ne pas congeler. Non ouvert, tous les composants du Kit sont stables jusqu'à la date d'expiration indiquée.

### **Préparation et stabilité des réactifs :**

**Puis coatés :** prêts à l'emploi. Ouvrir l'emballage protecteur refermable de la microplaque au-dessus de la fermeture rapide (zip). Ne pas ouvrir tant que la microplaque n'a pas atteint la température ambiante afin d'éviter toute condensation sur les barrettes individuelles. Replacer immédiatement les puits non utilisés d'une microplaque entamée dans emballage protecteur et refermer soigneusement avec la fermeture intégrée (ne pas retirer le dessiccateur contenu dans l'emballage). Une fois que la protection de l'emballage a été ouverte pour la première fois, les puits coatés avec les antigènes peuvent être conservés dans un endroit sec et à une température comprise entre +2°C et +8°C, pendant 4 mois.

**Calibrateur et contrôles :** Prêt à l'emploi. Les réactifs doivent être homogénéisés minutieusement avant l'utilisation.

**Conjugué enzymatique :** Prêt à l'emploi. Le conjugué enzymatique doit être homogénéisé minutieusement avant l'utilisation.

**Tampon échantillon :** prêt à l'emploi.

**Tampon de lavage :** Le tampon de lavage est concentré 10x. Si une cristallisation apparaît dans le flacon de tampon concentré, le chauffer à 37°C et mélanger son contenu soigneusement avant de le diluer

**Solution du chromogène/substrat :** Prête à l'emploi. Fermer la bouteille immédiatement après usage, le contenu étant sensible à la lumière. La solution du chromogène/substrat doit être claire au moment de l'utilisation. Ne pas utiliser la solution si elle est colorée en bleu.

**Solution d'arrêt :** Prête à l'emploi.

**Préparation et stabilité des échantillons sérum ou plasma :**

**Echantillon :** Sérum ou plasma (sur EDTA, héparine ou citrate) humains. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés à la chaleur. Car ceux-ci pourraient engendrer des résultats faux positifs.

**Stabilité :** Les échantillons patients à examiner peuvent généralement être conservés entre +2°C et +8°C jusqu'à 14 jours. Les échantillons dilués doivent être dosés dans la journée.

**Dilution de l'échantillon :** Les échantillons patients à examiner sont dilués à 1: 101 avec du tampon échantillon. Exemple : Ajouter 10ul de sérum à 1.0ml de tampon échantillon et mélanger soigneusement sur un vortex (le pipetage d'échantillon n'est pas suffisant pour bien mélanger).

**Remarque :** les calibrateurs et les contrôles sont pré dilués et prêts à l'emploi. Ne pas les diluer.

**Incubation :**

Pour la réalisation d'un dosage qualitatif/semi-quantitatif, incuber seulement le calibrateur 2 avec les contrôles positif et négatif et les échantillons patients. Pour la réalisation d'un dosage quantitatif, incuber les calibrateurs 1 à 5 avec des contrôles positif et négatif et les échantillons patients.

Réalisation manuelle (partielle) du test.

**Incubation des échantillons** (1ère étape) :

Transférer 100ul des calibrateurs, des contrôles positifs et négatif ou des échantillons patients dilués dans des puits individualisés de la microplaque selon le protocole de pipetage. Le pipetage ne doit pas prendre plus de 15 minutes. Incuber 60 minutes à température ambiante (+ 18°C à +25°C).

**Lavage :**

- Manuel ; vider puis laver 3 fois de suite les puits avec 300ul de tampon de lavage par cycle de lavage.
- Automatique ; Laver les puits 3 fois avec 450uI de tampon de lavage (réglage du programme : Exemple le laveur TECAN Columbus « Over flow Mode »).

**Incubation du conjugué** (2ème étape) : pipeter 100ul du conjugué enzymatique (anti-IgG humaine couplé à la peroxydase) dans chacun des puits de la microplaque. Incuber 30 minutes à température ambiante (+18 °C à +25 °C).

**Lavage :** Vider les puits. Laver comme décrit plus haut.

**Incubation du substrat** (3ème étape) : pipeter 100ul de la solution du chromogène/substrat dans chacun des puits de la microplaque. Incuber 30 minutes à temperature ambiante, en protégeant la plaque de la lumière directe du soleil.

**Arrêt de la réaction :** 100ul de la solution d'arrêt dans chacun des puits de la microplaque dans le même ordre et avec la même cadence que l'étape d'incubation du chromogène/substrat.

**Lecture :** La mesure photométrique de l'intensité de coloration doit être faite à la longueur d'onde 450nm et avec une longueur d'onde de référence comprise entre 620nm et 650nm, dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction. Avant de mesurer, agiter soigneusement la microplaque pour assurer une homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.

### Protocol de pipetage :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	$C_2$	$P_6$	$P_{14}$	$P_{22}$			$C_1$	$P_2$	$P_{10}$	$P_{18}$		
B	$P_{05}$	$P_7$	$P_{15}$	$P_{23}$			$C_2$	$P_3$	$P_{11}$	$P_{19}$		
C	<i>Nég</i>	$P_8$	$P_{16}$	$P_{24}$			$C_3$	$P_4$	$P_{12}$	$P_{20}$		
D	$P_1$	$P_9$	$P_{17}$	$P_{25}$			$C_4$	$P_5$	$P_{13}$	$P_{21}$		
E	$P_2$	$P_{10}$	$P_{18}$				$C_5$	$P_6$	$P_{14}$	$P_{22}$		
F	$P_3$	$P_{11}$	$P_{19}$				$P_{05}$	$P_7$	$P_{15}$	$P_{23}$		
G	$P_4$	$P_{12}$	$P_{20}$				<i>Nég</i>	$P_8$	$P_{16}$	$P_{24}$		
H	$P_5$	$P_{13}$	$P_{21}$				PI	$P_9$	$P_{17}$	$P_{25}$		

Le protocole de pipetage pour les barrettes de 1 à 4 est donné à titre d'exemple pour un dosage qualitatif/semi-quantitatif de 25 échantillons patients (P 1 à P 25).

Le protocole de pipetage pour les barrettes de 7 à 10 est donné à titre d'exemple pour un dosage quantitatif de 25 échantillons patients (P 1 à P 25).

### Calculs des résultats :

Dosage qualitatif/Semi-quantitatif : les résultats peuvent être évalués semi-quantitativement par le calcul d'un ratio avec la DO du contrôle ou de l'échantillon patient et la DO du calibrateur 2. Calculer ce ratio selon la formule suivante :

**DO du contrôle ou de l'échantillon patient = Ratio.**

**DO du calibrateur 2**

**EUROIMMUN recommande d'interpréter les résultats de la manière suivante :**

Ratio $\leq$ 1.0	Négatif
Ratio $>$ 1.0	Positif



**Dosage quantitative :** la courbe standard à partir de laquelle la concentration des anticorps anti-CCP dans les échantillons patients pourra être lue, est obtenu en lançant une courbe point à point reliant les valeurs de DO mesurées pour les 3 sérums de calibration (linéaire, axe y) contre les unités de concentrations correspondantes (logarithmique, axe x).

## **5- Recherche des anticorps anti nucléaires (ANA) :**

### **A-Dosage EUROIMMUN en immunofluorescence indirecte :**

**Principe du test :** Le coffret est conçu exclusivement pour le dosage in vitro des anticorps humains dans le sérum ou dans le plasma. Le dosage peut être réalisé de manière qualitative ou quantitative.

Les substrats sont incubés avec l'échantillon de patient préalablement dilué. Si l'échantillon est positif, les anticorps spécifiques de classes IgA, IgG et IgM se fixent aux antigènes

Anticorps secondaire conjugué à la fluorescéine (FITC) : avant sa première utilisation, mélangé soigneusement. Le conjugué est sensible à la lumière. 89 Contrôles positif et négatif : mélanger soigneusement avant leur première utilisation. -TBS-Tween : 1sachet de «< sel pour tampon phosphate >> doit être dissout dans 1litre d'eau distillée (optimum : eau pour perfusion eau injectable) et mélanger avec 2ml de Tween 20 (agiter pendant 20min jusqu'à homogénéisation complète). Le tampon PBS-Tween ne doit pas être utilisé si la solution devient trouble ou si une contamination apparait. -Milieu d'inclusion: prêt à l'emploi. -Lamelles couvre-objet: prêt à l'emploi. Support de réactifs : les puits de réaction du support de réactifs sont hydrophiles et les pourtours hydrophobes.

### **Contenus d'un coffret de 50 tests :**

1. Lame
2. Anticorps antihumain couplé à la fluorescéine (chèvre). Prêt à l'emploi (CONJUGATE)
3. Contrôle humain, prêt à l'emploi
4. Contrôle négatif, humain, prêt à l'emploi
5. Sel pour PBS pH 7,2
6. Tween 20
7. Milieu de montage, prêt à l'emploi (GLYCEROL)

## 8. Lamelles couvre-objet (62mmx23mm) (COVERGLASS)

### **Réalisation du test :**

La technique TITERPLANE a été développée par EUROIMMUN pour standardiser les analyses immunologiques. Les échantillons ou les anticorps marqués sont d'abord déposés dans les puits de réaction du support de réactifs. Les lames à BIOCHIPS sont ensuite placées dans leurs positions correspondantes sur le support de réactif (avec l'ergot de repérage), afin de mettre en contact les BIOCHIPS de la lame et les puits contenant les échantillons.

### **1- Préparation :**

**1.1. Préparation et stabilité des réactifs :** les réactifs individuels d'un lot sont associés les uns aux autres et ne doivent généralement pas être échangés avec ceux d'un autre lot. Après la première ouverture, les réactifs sont stables jusqu'à la date d'expiration du coffret s'ils sont conservés entre +2°C et +8°C et s'ils sont protégés de toute contamination.

- Lames : prêt à l'emploi. N'ouvrir les pochettes protectrices des lames que lorsqu'elles ont atteint la température ambiante. Identifier les lames avec un feutre. Ne pas toucher les BIOCHIPS. Après l'ouverture de la pochette protectrice, la lame ne doit pas être utilisée pour le diagnostic.

- Anticorps secondaire conjugué à la fluorescéine (FITC) : avant sa première utilisation, mélanger soigneusement. Le conjugué est sensible à la lumière.

- Contrôles positif et négatif : mélanger soigneusement avant leur première utilisation.

- TBS-Tween : 1 sachet de « sel pour tampon phosphate » doit être dissout dans 1 litre d'eau distillée (optimum : eau pour perfusion eau injectable) et mélanger avec 2ml de Tween 20 (agiter pendant 20 min jusqu'à homogénéisation complète). Le tampon PBS-Tween ne doit pas être utilisé si la Solution devient trouble ou si une contamination apparaît.

- Milieu d'inclusion : prêt à l'emploi.

- Lamelles couvre-objet : prêt à l'emploi.

**Support de réactifs :** les puits de réaction du support de réactifs sont hydrophiles et les pourtours hydrophobes. Si nécessaire nettoyer le support avec de l'Extran MA01 (Merck), et rincer le support abondamment à l'eau. Pour le désinfecter : tremper le support 1 heure dans

une solution de Sekusept Extra (Henkel) à 3%. Après la désinfection rincer le support abondamment à l'eau et sécher le support avec du papier absorbant.

-Tampon d'avidités 1 et 2 : mélanger soigneusement avant l'utilisation.

-Solution d'urée : prête à l'emploi, mélangé soigneusement avant l'utilisation.

- EUROSORB : prêt à l'emploi. Diluer les échantillons au 1 : 10 avec EUROSORB, Diluer ensuite avec le PBS-Tween pour atteindre la dilution finale et mélanger soigneusement, incuber le mélange pendant 15 min à température ambiante. Alternativement centrifuger le mélange (5min à 2000 rpm et à température ambiante).

- Tampon Glycine-urée : prêt à l'emploi. Mélanger soigneusement avant l'utilisation. Le tampon doit être jaune clair et ne doit pas être utilisé si sa couleur devient verte ou bleue. La solution Glycine-urée est sensible à la chaleur. Conserver entre +2°C et +8°C. Le tampon peut également être fractionné et conservé à -20°C. Toute précipitation durant la décongélation du tampon peut être éliminée par agitation énergique de la solution.

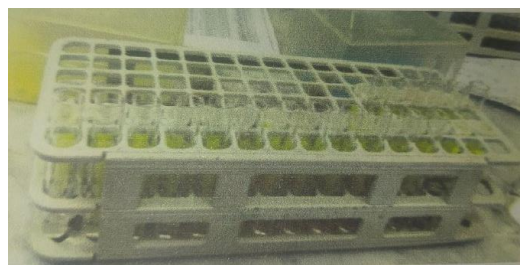
- Tampon échantillon : prêt à l'emploi, mélangé soigneusement avant l'utilisation.

- Tampon échantillon2 : prêt à l'emploi. Mélangé soigneusement avant l'utilisation.

- Tampon échantillon3 : prêt à l'emploi, mélangé soigneusement avant l'utilisation.

- Tampon CMV : 1 sachet de « Sel pou PBS » il doit être dissout dans un litre d'eau distillée et mélanger avec 1ml de « Additif pour le tampon CMV », agiter pendant 20 min jusqu'à homogénéisation complète.

- Absorbant FTA-Abs : lyophilisé. Dissoudre le lyophilisat en respectant le volume indiqué sur l'étiquette du réactif dans de l'eau bi-distillée et mélanger soigneusement. L'absorbant FTA préparé peut être aliquote et conservé à -20°C.



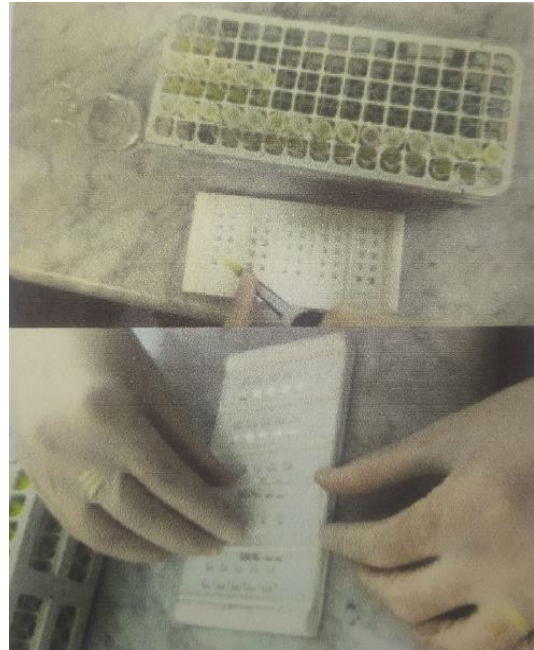
Il est alors stable pour un maximum de 3 mois ou jusqu'à la date d'expiration indiquée, Si elle est inférieure à 3mois.

## **1.2. Préparation et stabilité des échantillons de sérum et de plasma :**

-Echantillon : Sérum humains ou plasma EDTA, héparine ou citrate.

-Stabilité : les échantillons de patients à tester peuvent généralement être conservés jusqu'à 14 jours entre +2°C et +8°C. Les échantillons dilués doivent être testés le jour même.

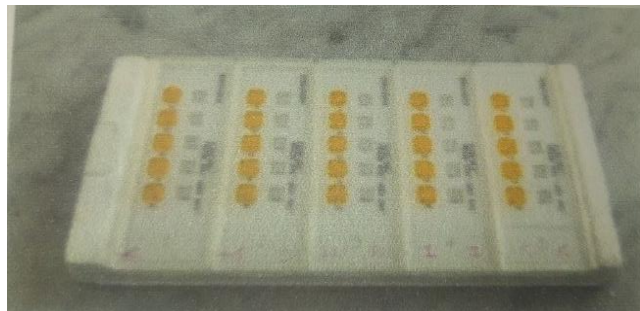
**2. pipetage :** déposer un volume défini dans chaque puits de réaction du titerplane en évitant les bulles d'air. Distribuer tous les échantillons de la série avant de commencer l'incubation (jusqu'à 200 dépôts). Utiliser le titerplane avec son support en polystyrène.



**3. Incubation :** Commencer les réactions en mettant chaque lame à BIOCHIPs dans la position correspondante sur le Titerplane (avec l'ergot de repérage).

**4. lavage :** Rincer les lames à BIOCHIPs avec un flux de tampon PBS-Tween pendant au moins 5 min. si possible agité sur un agitateur rotatif.

**5. Pipetage :** Sur un Titerplane propre, déposer un volume défini d'anti-globuline humaine marquée à la fluorescéine dans chaque puits de réaction. Le conjugué doit être mélangé avant son utilisation.



**6. Incubation :** sortir une lame du tampon PBS-Tween, et dans les 5 secondes, essuyer le dos et les côtés de la lame, avec une serviette en papier.

**7. lavage :** Remplir le bac de lavage avec du tampon PBS-Tween neuf. Rincer les lames à BIOCHIPs avec un flux de tampon PBS-Tween (utiliser un bécher) et les immerger immédiatement dans un bac de lavage contenant du tampon PBS-Tween neuf pendant au moins 5min.



**8. Inclusion :** placer des lamelles couvre-objet en verre sur le support d'inclusion en polystyrène. Déposer sur ces lamelles une goutte de max. 10ul de Glycérol/PBS par puits de réaction. Sortir une lame à BIOCHIPs du tampon PBS-Tween. Essuyer avec une Serviette en papier le dos, et les 4 bords de la lame, placer, face vers le bas, la lame avec les BIOCHIPs jusqu'à ce qu'elle soit en contact avec la lamelle couvre objet préalablement préparée.

**9. Evaluation :** Interpréter la fluorescence au microscope.

Recommandation générales : Objectif 20x (coupe de tissus, cellules infectées, et transfectées), 40x (Substrat cellulaire).

Filtre d'excitation : 488nm, séparateur de couleur : 510nm, filtre de blocage : 520nm. Source lumineuse : lampe à vapeur de mercure, 100W, EUROIMMUN LED, EUROStar Bluelight.

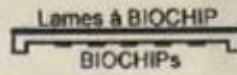
Une large gamme d'image de fluorescence peut être trouvée sur le site internet d'EUROIMMI ([www.euroimmun.com](http://www.euroimmun.com))

**Evaluation qualitative :** si une fluorescence spécifique peut être observée à la dilution recommandée, le résultat est interprété comme « positif ».

**Evaluation quantitative :** le titre est défini comme le facteur de dilution pour laquelle une fluorescence spécifique est tout juste identifiable. Ceci doit être comparé à la réaction obtenue avec un sérum négatif à la même dilution.

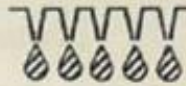


**Technique TITERPLANE**



support de réactifs

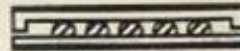
**Pipetage:** 10 µl par puits (3x3 mm)  
30 µl par puits (5x5 mm)  
70 µl par puits (9x7 mm)



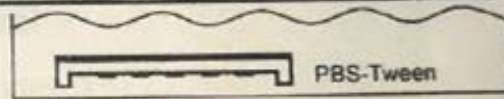
échantillons dilués



**Incubation:** 30 min



**Lavage:** Rincer 1 seconde  
5 min. dans le bac de lavage



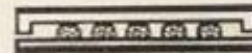
**Pipetage:** 10 µl par puits (3x3 mm)  
25 µl par puits (5x5 mm)  
65 µl par puits (9x7 mm)



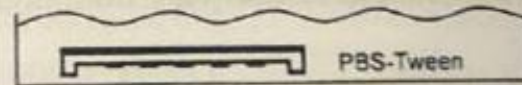
Anticorps conjugué



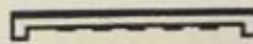
**Incubation:** 30 min



**Lavage:** Rincer 1 seconde  
5 min. dans le bac de lavage

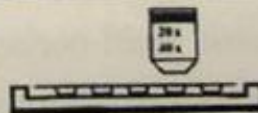


**Inclusion:** max. 10 µl par puits (3x3 mm)  
max. 10 µl par puits (5x5 mm)  
max. 20 µl par puits (9x7 mm)



milieu d'inclusion  
lamelle

**Evaluation:** microscope à fluorescence



## **B-Technique AESKULISA ANA-Hep 2 :**

**Principe du test :** les échantillons de sérum dilué au 1 :100ème sont incubés dans les microplaques sensibilisées avec l'antigène spécifique. Les anticorps du patient présents dans l'échantillon se lient à l'antigène. La fraction non liée est alors éliminée par lavage. Des immunoglobulines antihumaines marquées à la peroxydase de raifort (conjugué) sont ensuite incubées et réagissent avec le complexe antigène-anticorps fixé sur les microplaques. Le conjugué non lié est alors éliminé par lavage.

### **Matériels :**

- Kit AESKULISA ANA Hep2 :

### **Contenu du kit :**

#### **A reconstituer :**

-Tampon Echantillons (5 x) 1 flacon de 20ml - concentré 5x (bouchon blanc, solution jaune) ; Contenu : Tris, Na Cl, BSA, azide de sodium < 0.1 % (conservateur).

-Tampon de lavage (50x) 1 flacon de 20 ml - concentré 50x (bouchon blanc, solution verte) ; contenu : Tris, Na Cl, Tween 20, azide de sodium < 0.1 % (conservateur).



#### **Prêt à l'emploi :**

-Contrôle négatif : 2 flacons de 1,8ml (bouchon vert, solution incolore) ; Contenu : sérum humain dilué. Azide de sodium < 0.1 % (conservateur).

-Contrôle positif : 1 flacon de 1,5ml (bouchon rouge, solution jaune) ; Contenu : Sérum humain dilué, azide de sodium < 0.1 % (conservateur).

-Cut-off Etalon : 1 flacon de 1,5ml (bouchon bleu, solution jaune) Contenu : Sérum humain dilué, azide de sodium < 0.1 % (conservateur).

-Conjugué : 1 flacon de 15ml IgG (bouchon bleu, solution bleue) ; Contenu : Immunoglobuline antihumaine conjuguées à la peroxydase de raifort

-Substrat TMB : 1 flacon de 15ml (bouchon noir) ; Contenu : TMB/H2O2 stabilisé.

-Solution d'arrêt : 1 flacon de 15ml (bouchon blanc, solution incolore) ; Contenu : acide chlorhydrique à 1mol/l.

-Microplaque : 12 barrettes de 8 cupules sécables.

- Lecteur de microplaque avec filtre de lecture à 450nm et filtre de référence (en option) à 620nm (600 à 690 nm).
- Verrerie, tubes à essai pour les dilutions.
- Agitateur vortex.
- Pipettes de précision (10, 100, 200, 1000ul) ou multi pipette.
- Appareil de lavage pour microplaques (pipette multicanaux ou système de distribution automatique).

**Procédure du test :** Préparations effectuées avant la distribution :

- Diluer les réactifs concentrés :
- Diluer le tampon échantillons concentré au 1 : 15<sup>ème</sup> avec de l'eau distillée (par ex. 20ml +80ml).
- Diluer le tampon de lavage concentré au 1 :50<sup>ème</sup> avec de l'eau distillée (par ex. 20ml +980ml).

**Echantillons :**

Diluer les échantillons sériques au 1 :101<sup>ème</sup> avec le tampon échantillons (1 x). Par ex. 1000ul de tampon échantillons (1x)+ 10ul de sérum. Bien homogénéiser !

**Lavage :**

Préparer 20ml de tampon de lavage dilué (1x) pour 8 cupules ou 200ml pour 96 cupules (par ex. 4ml de concentré + 196ml d'eau distillée).

**Lavage automatique :** prendre en compte les volumes supplémentaires requis pour

l'amorçage et les volumes morts de l'appareil.



**Lavage manuel :**

Eliminer le liquide des cupules en retournant la plaque. Tapoter fermement la plaque sur un papier absorbant, en orientant les cupules vers le bas. Distribuer 300ul de tampon de lavage dilué dans chaque cupule et attendre 20 secondes. Réaliser toute la procédure trois fois.

**Microplaque :**

Calculer le nombre de cupules requises pour effectuer le test. Retirer les cupules non utilisées du cadre de la plaque et les replacer dans le sac en plastique fourni, avec le dessiccatif ; fermer hermétiquement et conserver entre 2-8°C.

Mode opératoire :

- Pipeter 100ul de chaque sérum de patients dilué dans les puits désignés.
- Pipeter 100ul de Cut-off étalon et contrôle négatif et positif dans les puits désignés.
- Incuber pendant 30minutes à température 20-30°C.
- laver 3 fois avec 300ul de tampon de lavage (dilué au 1 : 50ème)
- Distribuer 100ul de conjugué dans chaque cupule.
- Incuber pendant 30 minutes à température 20°C-32°C.
- laver trois fois avec 300ul de tampon de lavage (dilué au 1 :50ème)
- distribuer 100ul de substrat TMB dans chaque cupule.
- incuber pendant 30 minutes à température 20-32°C et à l'abri de la lumière.
- Distribuer 100ul de solution d'arrêt dans chaque cupule, dans le même ordre que pour la distribution de substrat.
- Incuber pendant au moins 5minutes.
- Agiter la plaque avec précaution pendant 5 secondes.
- Lire la densité optique à 450nm (en option 450/620nm) dans les 30 minutes qui suivent.

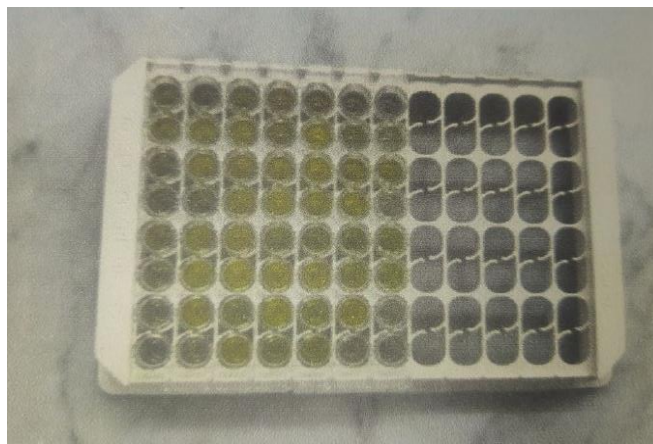
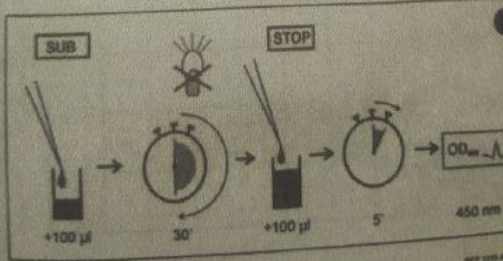
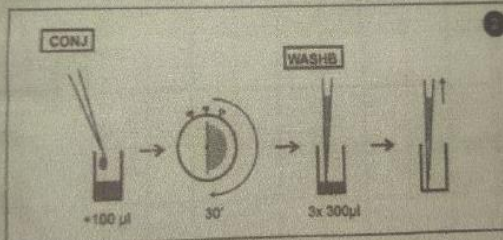
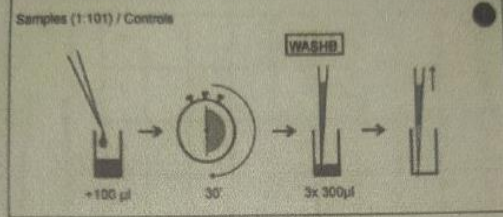
**Annex A: Schéma de pipetage**

Il est recommandé de distribuer étalons, contrôles et échantillons de la façon suivante.  
 Pour une interprétation quantitative utiliser les étalons afin d'établir la courbe d'étalonnage.  
 Pour une interprétation qualitative utiliser le contrôle seul.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	NC	P2										
B	NC	P2										
C	CC	P3										
D	CC	P3										
E	PC											
F	PC											
G	P1											
H	P1											

CC Cut-off calibrator  
 PC positive control  
 NC negative control  
 P1 patient 1  
 P2 patient 2  
 P3 patient 3

**Annex B: Procédure du Test**



### **Interprétation semi quantitative :**

Lire la densité optique du Cut-off étalon et celle des échantillons de patients.  
Comparer la DO des patients à la DO du Cut-off étalon. Pour l'interprétation qualitative, nous recommandons de considérer les sérums qui se situent dans un domaine de 20% autour de la valeur du Cut-off comme étant équivoques. Tous les échantillons, dont la DO est moins élevée que celle du Cut-off. Sont considérés négatifs.

Négatif :  $DO_{\text{Patient}} < 0.8 \times DO_{\text{Cut-off}}$

Equivoque :  $0.8 \times DO_{\text{Cut-off}} \leq DO_{\text{Patient}} \leq 1.2 \times DO_{\text{Cut-off}}$

Positive:  $DO_{\text{Patient}} > 1.2 \times DO_{\text{cut-off}}$

Calibrateurs	D.O 450/620 nm	CV %
Contrôle négatif	0.081	2.6
Cut-off étalon	0.350	1.8
Contrôle positif	1.259	0.7

Pour la semi-quantitative des résultats, chaque résultats, chaque valeur de DO des patients peut être exprimée à travers l'index. L'index se calcule en divisant la DO du patient par la DO du Cut-off :

Négatif : Index  $< 0,8$

Equivoque : Index  $\leq 1.2$

Positif : Index  $> 1,2$

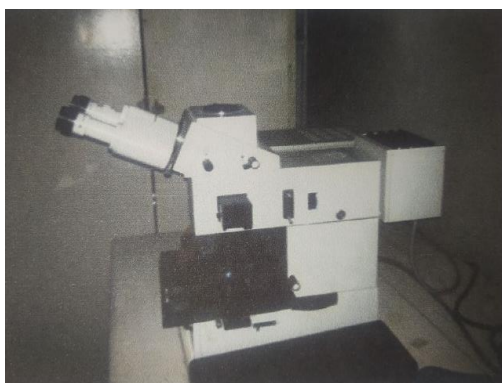
## **Annexe II : Appareils et instruments**

- **Appareils :**

1) **Néphélomètre à laser.**



2) **Microscope fluorescent.**



3) **Lecteur ELISA.**

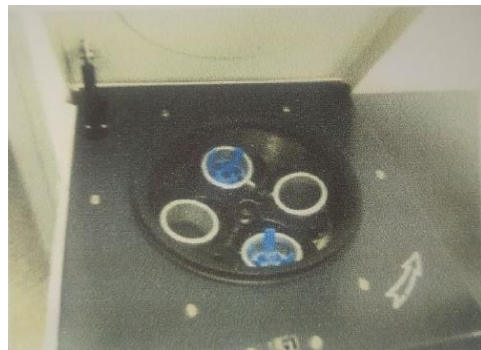


#### 4) Compteur hématologique.

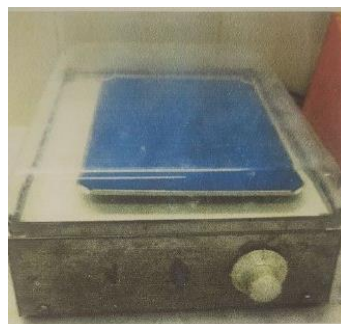


#### - Instruments annexes :

##### 1) Centrifugeuse.



##### 2) Agitateur.



**3) Embouts.**



**4) Tube avec citrate de sodium.**



**5) Tube sec.**



**6) Tube aves EDTA.**



**7) Eppendorf.**



**8) Micropipette 500 ul, 50ul.**



Annexe III : fiche de renseignement.

CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE DE BLIDA

UNITE HASSIBA BEN-BOUALI

UNITE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE D'IMMUNOLOGIE

Tél : 025411895/96    poste : 220

Fiche de renseignement des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde

N° d'identification : .....    Date : .....

Nom : .....    Prénom(s) : .....

Date de naissance : .....    Sexe : Homme  Femme

Adresse : .....

Numéro de téléphone : .....

Hospitalisé     Externe

CHU : .....    Service : .....    Médecin traitant : .....

---

**Antécédents personnels:**

Tabac : Oui  Non

HTA : Oui  Non

Hypercholestérolémie : Oui  Non

Diabète : Oui  Non

Autre affection auto-immune : Oui  Non

Si oui préciser .....

Autres pathologies : Oui  Non

Si oui préciser .....



**Antécédents familiaux :**

Rhumatisme inflammatoire chronique : Oui  Non

Si oui préciser.....

**Début de la symptomatologie :** .....

**Signes cliniques :**

- Durée raideur matinale (mn) : .....
- Nombre d'articulations douloureuses sur 28 sites (NAD) : .....
- Nombre d'articulations gonflées sur 28 sites (NAG) : .....
- Evaluation globale de la maladie par le malade (mm) : .....
- Evaluation globale de la maladie par le médecin (mm) : .....

**Siège de la synovite :**

	<b>Droite</b>	<b>Gauche</b>
• Main	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Poignet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Coude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Epaule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Hanche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Genoux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Cheville	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Pied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Score critères ACR/ EULAR 2009 :**

**Score DAS28 :**

**Manifestations extra- articulaires :** Oui  Non

Si oui, préciser :

Pleuro-Pulmonaire

Oculaire

Fièvre

Cardio-vasculaire

Ténosynovite

Fatigue

**Traitements :**

AINS :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Antalgiques :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Corticoïdes :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Hydroxychloroquine :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Sulfasalazine :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Leflunomide :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Méthotrexate :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Rituximab :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Etanercept :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Infliximab :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Adalimumab :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Acide folique :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

**Examens demandés :**

- **Bilan inflammatoire :**

- VS  .....
- CRP  .....
- EPP/PPS  .....
- FNS  .....

- **Bilan d'auto-immunité :**

- FR  .....
- ACCP  .....
- FAN  .....
- Autres .....

**Tubes prélevés :**

- Tube citraté
- Tube EDTA
- Tube sec

**Médecin traitant :**

**Annexe IV : Exemple des résultats obtenus chez trois patients.**

N°	Sexe	Age	Origine	RM	NAD	NAG	SEA	Score	ANA	VS	CRP	FR	ACCP	traitements
9	F	56	Rhum	1h	11	3	/	6.13	N	IH=96	P	P	P	AINS, corticoïde, méthotrexate, Antalgique, rituximab
6	F	58	Rhum	24h	15	15	Anémie	7.75	P	IH=143	P	P	P	AINS, corticoïde, antalgique, rituximab
5	F	53	Rhum	2h	14	4	fatigue, fièvre	7.18	N	IH=223	N	P	P	AINS, corticoïde, méthotrexate, antalgique, rituximab

## Résumé :

La prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde est un sujet qui est toujours d'actualité, étant donné la fréquence de la pathologie, sa complexité physiopathologique et son rôle dans la dégradation de qualité de vie des malades.

Le but de notre étude est de comparer l'efficacité, la tolérance des traitements de fond classiques et les biothérapies chez des patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde.

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative qui s'étend sur une durée de 3 mois, le recrutement a été effectué au niveau de l'unité d'immunologie du CHU Blida.

Nous avons retenu au total 599 malades suivis pour une Polyarthrite Rhumatoïde. 446 patients étaient traités par des traitements de fond classiques Pour les malades sous biothérapies associées aux traitements de fond classiques 153 étaient sous Adalimumab. Les deux groupes ont bénéficié d'un bilan inflammatoire et d'un bilan d'auto immunité.

Nous avons constaté que l'efficacité des traitements de fond classiques et celle de la biothérapie présentent une grande différence sur le plan statistique.

On a noté une déférence significative concernant les FR entre les patients sous traitement classique avec 83% et les patients sous biothérapie avec 52%.

Aussi pour l'anti ccp avec 84% chez les patients sous traitement classique et 51% chez les patients sous biothérapie.

Nous avons constaté aussi que l'amélioration des valeurs du DAS28 été plus marqué chez les patients sous Adalimumab que les patients sous traitement classique.

En conclusion Les résultats encouragent d'avantage l'utilisation de la biothérapie vue leur efficacité et tolérance remarquablement qui sont supérieures à celles des traitements de fond classiques.

Notre étude devrait être poursuivie sur un échantillon plus grand ; afin de pouvoir utiliser des formules statistiques fiable et d'apprécier mieux la réponse thérapeutique.

**Mots clés :** Polyarthrite rhumatoïde, inflammation, Auto-immunité, facteurs rhumatoïdes, anticorps anti-protéines cycliques citrulinées, Traitement de fond classique, Biothérapie, Efficacité, Tolérance

## **Abstract :**

The management of rheumatoid arthritis is a subject that is still topical, given the frequency of the pathology, its physiopathological complexity and its role in the degradation of the quality of life of patients.

The purpose of this study is to compare efficacy, safety, conventional background treatments and biotherapies in patients with Rheumatoid Arthritis.

This is a 3-month comparative retrospective study that was recruited at Blida Hospital Immunology Unit.

A total of 599 patients were selected for Rheumatoid Arthritis. 446 patients were treated with conventional background therapies For patients receiving biotherapy in combination with conventional background therapies 153 were on Adalimumab. Both groups benefited from an inflammatory and autoimmunity balance.

We found that the effectiveness of conventional background treatments and that of biotherapy differed significantly statistically.

There was significant deference with respect to FR between patients on conventional therapy with 83% and patients on biotherapy with 52%.

Also for anti ccp with 84% in patients on conventional treatment and 51% in patients on biotherapy.

We also found that the improvement in SAR28 values was more marked in patients receiving Adalimumab than in patients receiving conventional therapy.

In conclusion, the results further encourage the use of biotherapy because their efficacy and safety are remarkably superior to conventional background treatments.

Our study should be continued on a larger sample; in order to be able to use reliable statistical formulae and to better assess the therapeutic response.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, inflammation, autoimmunity, rheumatoid factors, citrulinated cyclic protein antibodies, Classical background therapy, Biotherapy, Efficacy, Tolerance