

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB –BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin d'Etude

En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

THEME :

**ETUDE IMMUNO CLINIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

Présenté par :

- KASRAOUI Mohamed
- YKRELEF Selma
- TAKDEMT Asma

Encadré par :

- Pr BOUDJELLA . M.L (Professeur en immunologie)
- Pr BENAZIZ . O (Professeur en pharmacie galénique)

Devant le jury :

- Dr CHERGUELAINÉ . K Président (Maître assistant en immunologie)
- Dr REZGUI . I Examinatrice (Assistante en immunologie)

Session : 2023

Remerciement

Dieu tout puissant, merci de nous avoir donné le courage, la force et la patience d'accomplir ce modeste travail

Nous tenons à adresser nos remerciements les plus chaleureux à notre encadreur de mémoire, le **Professeur BOUDJELLA**. Votre expertise, votre dévouement et votre soutien indéfectible ont été d'une importance capitale dans la réalisation de ce mémoire de fin d'étude. Votre encadrement attentionné, vos conseils avisés et votre disponibilité ont grandement contribué à notre réussite académique. Nous sommes honorés d'avoir eu l'opportunité d'apprendre de vous.

Nous souhaitons également exprimer notre gratitude à notre copromotrice, **professeur BEENAZIZ**, votre soutien continu et vos conseils éclairés ont été essentiels dans la réalisation de ce mémoire.

Un remerciement également à **Dr. BOUKOUFA Manel** pour son aide précieuse. Votre disponibilité et votre générosité à partager vos connaissances ont grandement contribué à notre avancement dans ce travail.

On tient à exprimé nos remerciements aux membres de jury **Dr CHERGUELAINÉ** et **Dr REZGUI**, qui ont accepté d'évaluer notre travail et enfin, merci à tous ceux qui ont rendu possible ce travail.

Avec une profonde gratitude,

Kesraoui mohamed , Ykrelef selma , Takdemt Asma

Remerciement

Je dédie ce travail a toi chère maman ; affable, honorable, aimable , tu représentes pour moi le symbole de la bontée par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, je tiens à honorer l'homme que tu es.

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension.

Chère sœur imene en temoinage de l'attachement ,de l'amour et de l'affection que je porte pour toi je te dédie ce travail avec tout mes vœux de bonheur ,de santé et de réussite.

Chère grand mère par ton amour , tes prières et tes encouragements, j'ai pu surmonter tous les obstacles et j'ai réussi

Je te souhaite que du bonheur de joie et santé . Que dieu te protege .

A ceux que j'ai rencontré dans le chemin de réussite , a ceux qui m'ont partager les moments difficiles et aussi les moments de joie et de bonheur , je vous remercie au fond du cœur et je vous souhaite une heureuse vie pleine de succès .

KASRAOUI Mohamed Walid



Remerciement

Je souhaite adresser mes remerciements les plus chaleureux à mes parents exceptionnels, Mahfoud et Sihem . Votre amour inconditionnel, votre soutien inébranlable et vos sacrifices dévoués ont été les fondements solides de ma vie. Vous êtes mes piliers, mes guides et mes sources d'inspiration constants. Je suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes sœurs bien-aimées, Sarah Yasmin et Fairouz, je veux exprimer ma profonde gratitude pour les liens indéfectibles que nous partageons. Votre soutien, votre encouragement et votre amour sincère ont été des forces motrices dans ma vie. Vous avez été mes complices, mes confidentes et mes plus grands soutiens. Je suis honorée de vous avoir comme sœurs.

Je tiens également à remercier ma tante adorée, Meriem, pour sa présence réconfortante et son soutien inconditionnel.

Un remerciement particulier à mes collègues qui ont partagé ce voyage académique avec moi. Votre collaboration, vos idées partagées et votre soutien mutuel ont créé un environnement stimulant et favorable à l'apprentissage. je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de travailler avec des personnes aussi talentueuses et dévouées.

À tous ceux qui ont joué un rôle dans mon cheminement, que ce soit par de simples mots d'encouragement, des discussions inspirantes ou des gestes de soutien, je vous adresse mes plus sincères remerciements. Votre présence a apporté une dimension supplémentaire à mon expérience et a rendu ce parcours significatif.

Que ces mots témoignent de ma gratitude sincère et de mon amour infini envers vous tous

YKRELEF Selma



Remerciement

Chers papa, maman, Mohamed , Marwa, Oussama et tous ceux qui m'ont soutenu .

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour votre soutien inconditionnel tout au long de la rédaction de mon mémoire. Votre présence, vos encouragements et vos sacrifices ont été d'une valeur inestimable. Je suis honorée et reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

Merci à papa et maman pour votre amour, votre soutien et votre confiance sans faille. Mon frère Mohamed, je te suis reconnaissante pour tes conseils avisés et ton soutien constant. Marwa, ma belle-sœur, ton enthousiasme et ta bienveillance ont été une source d'inspiration pour moi. Mon cher mari, tu es ma force et ma motivation, et je te remercie pour ton amour inconditionnel.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers toute ma famille et mes amies qui m'ont soutenu au long de ce parcours. Vos paroles d'encouragement, votre présence réconfortante et vos conseils précieux ont été d'une importance capitale pour moi.

Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait. Votre soutien a été la clé de ma réussite.

Asma Takdent



Table des matières

1. INTRODUCTION.....	1
2. DESCRIPTION GENERALE DE LA MALADIE.....	2
3. EPIDEMIOLOGIE.....	2
4. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE.....	3
4.1 Les facteurs de risques.....	3
4.1.1 Gènétique de la polyarthrite rhumatoïde.....	3
4.1.2 Les facteurs epigenetiques.....	4
4.1.3 Les facteurs environnementaux.....	5
4.1.4 L'alimentation.....	6
4.1.5 Les perturbations du microbiote.....	6
4.1.6 Les facteurs hormonaux.....	7
4.1.7 Les facteurs psychologiques.....	8
4.2 Mécanismes physiopathologiques.....	9
4.2.1 Phase d'initiation de la PR :Interactions gène-environnement-système immunitaire au niveaux des muqueses.....	9
4.2.2 Phase de recrutement et d'inflammation.....	11
4.2.3 La phase de destruction articulaire.....	20
5. LA CLINIQUE DE LA PR.....	23
5.1 La PR débutante.....	23
5.2 La PR dans la phase d'état.....	24
5.2.1 Les atteintes articulaires.....	24
5.2.2 Les manifestations extra-articulaires.....	31
5.3 PR et co-morbidités.....	35
6. LE DIAGNOSTIC DE LA PR.....	35
6.1 Les critères de classification.....	35
6.2 L'examen clinique.....	36
6.3 Les marqueurs biologiques.....	37
6.3.1 Les marqueurs de l'inflammation.....	37
6.3.2 Les marqueurs immunologiques.....	38
6.4 les examens d'imagerie médicale.....	41
6.4.1 La radiographie standard.....	41
6.4.2 L'IRM.....	42

6.4.3	L'échographie.....	43
6.5	Le diagnostic différentiel.....	44
7.	ORGANISATION GENERALE ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE	45
7.1	La stratégie de prise en charge des patients.....	45
7.2	L'Objectif thérapeutique.....	45
7.3	Le « treat to target ».....	46
7.4	Les scores utilisés.....	46
7.4.1	Le DAS28 DiseaseActivity Score.....	46
7.4.2	Le SimplifiedDiseaseActivity Index (SDAI).....	48
7.4.3	Le ClinicalDiseaseActivity Index (CDAI)	48
7.4.4	L'évaluation radiologique.....	49
8.	LE TRAITEMENT DE LA PR.....	50
8.1	les traitements médicamenteux actuels.....	50
8.1.1	Traitements symptomatiques (de crise)	50
8.1.2	Traitements de fond (121)	51
8.2	Stratégie de traitement à entreprendre dans le cas d'une PR.....	54
8.3	Les traitements non médicamenteux :	55
	LA PARTIE PRATIQUE	2
1.	LA PROBLEMATIQUE	56
2.	LES OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE.....	56
3.	PATIENTS ET METHODES	57
3.1	Patients.....	57
3.1.1	Les caractéristiques générales de nos patients.....	58
3.2	METHODES.....	62
3.2.1	Le bilan inflammatoire	62
3.2.2	Le bilan d'auto- immunité.....	63
3.2.3	Evaluation de l'activité clinique.....	65
3.2.4	Analyse statistique.....	65
4.	RESULTAS :.....	67
4.1	La répartition selon les caractéristiques sérologiques de nos patients	67

c) La Répartition des patients selon le profil sérologique du FR et ACPA :.....	68
4.2 La répartition des patients selon les marqueurs de l'inflammation	70
4.3 Evaluation de la spécificité et la sensibilité des paramètres immunologiques	71
4.4 Evaluation de l'odds ratio et le risk relatif des paramètres immunologiques	74
4.5 Les caractéristiques cliniques de patients atteints de la PR.....	75
a) La durée de raideur matinale :	75
b) Le siège de la synovite :	76
4.5.1 Répartition des patients selon les indices articulaires :.....	76
4.5.2 Répartition des patients selon l'activité de la maladie (DAS28) :.....	76
4.6 La corrélation entre les paramètres immunologiques et cliniques	77
5. DISCUSSION	81
6. CONCLUSION.....	86
RESUME	87
LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	89
LES ANNEXES.....	109

Liste des figures

Figure 1 : Schéma représentatif de la prévalence du PR dans différent pays	3
Figure 2 : Incidence de la PR en relation avec le statut de tabagisme	5
Figure 3 : Schéma résumant comment le processus inflammatoire est encouragé dans la PR par déséquilibre du microbiote intestinal	7
Figure 4 : Schéma montre l'initiation de la PR dans les muqueses	9
Figure 5 : Processus de citrullination par les PADs humaines	10
Figure 6 : Schéma représentatif des voies d'accès à la PR	11
Figure 7 : Schéma d'une articulation saine	11
Figure 8 : Schéma d'une articulation après infiltration cellulaire	12
Figure 9 : Activation lymphocytaire par les cellules dendritiques dans la PR	13
Figure 10 : Fonctions des fibroblastes dans la PR	15
Figure 11 : Le role des macrophages dans la PR	16
Figure 12 : Le role des NETs dans la pathogenese de la PR	16
Figure 13 : Interactions cellulaires impliquées dans le développement de l'inflammation articulaire dans la PR	17
Figure 14 : Effets locaux de l'IL-6 dans la PR	18
Figure 15 : Les effets systémiques de l'IL-6 dans la PR	18
Figure 16 : les étapes de la transduction du signal JAK STAT	20
Figure 17 : Dégradation du cartilage dans la PR	20
Figure 18 : implication du systeme RANK-L/RANK/OPG	22
Figure 19 : Déviation cubitale des doigts	25
Figure 20 : Déformation en boutonnière et en cole de cygne	25
Figure 21 : Déformation en boutonnière	26
Figure 22 : Déformation en col de cygne	26
Figure 23 : Déformation du pouce en Z	27
Figure 24 : Déformation en pouce adductus	27
Figure 25 Styloïde ulnaire en "touche de piano"	28
Figure 26 : Déformation en dos de chameau	28
Figure 27 : Déformation des pieds	29
Figure 28 : atteinte du rachis cervical.	30
Figure 29 : Anomalies des axes des genoux	30
Figure 30 : histologie des nodules rhumatoïdes	33
Figure 31 : Nodules rhumatoïdes distaux	33
Figure 32 : Radiographie érosions osseuses , des pincements de l'interligne articulaire , des geodes sous chondrales	41
Figure 33 : Radiographie de face d'une main atteinte de la PR	42
Figure 34 : IRM des mains	42
Figure 35 : coupe longitudinale au bord radial du 2ème MCP	43
Figure 36 : Les objectifs thérapeutiques dans la PR	45
Figure 37 : évolution des stratégies dans la PR : objectif rémission et stratégie treat to target	46
Figure 38 : Représentation schématique des 28 articulations concernées par l'évaluation	47
Figure 39 : Mécanismes d'action potentiels du méthotrexate à de faibles doses dans la PR	52
Figure 40 : Schéma représentatif des principaux cibles de la biothérapie	53
Figure 41 : Stratégie de traitement à entreprendre dans le cas d'une PR	54
Figure 42 : Orthèse de repos Figure 43 : Orthèse de fonction	55
Figure 44 : Chaussure-pied à long manche Figure 45 : Enfile collant à long manche	55
Figure 46 : La répartition de patients selon le sexe	58
Figure 47 : La répartition des patients selon l'âge	59
Figure 48 : La répartition de patient selon l'âge et le sexe	59

Figure 49 : La répartition des patients selon le service	60
Figure 50 : La répartition des témoins selon le sexe	60
Figure 51 : La répartition des témoins selon l'âge	61
Figure 52 : Répartition de patient selon le FR	67
Figure 53 : Répartition des patients selon la présence d'ACPA	68
Figure 54 : Répartition des patients selon les résultats obtenus (ANA)	69
Figure 55 : Répartition des patients selon l'aspect des ANA	69
Figure 56 : La répartition des patients selon la CRP	70
Figure 57 : La répartition des patients selon la VS	70
Figure 58 : Les manifestations cliniques chez les patients PR	75
Figure 59 : le siege de la synovite chez les patients atteint de la PR	76
Figure 60 : Répartition des patients selon l'activite de la maladie	76
Figure 61 : La corrélation entre la CRP et les paramètres immunologiques (FR et ACPA)	77
Figure 62 : La corrélation entre la VS et les parametres immunologiques (FR et ACPA)	77
Figure 63 : La corrélation entre la durée de raideur matinal et les paramètres immunologiques (ACPA/FR)	78
Figure 64 : La corrélation entre le NAD et les paramètres immunologiques (ACPA / FR)	78
Figure 65 : La corrélation entre le NAG et les parametres immunologiques (FR / ACPA)	79

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principales manifestations extra articulaire de la PR(163)(164)	31
Tableau 2 : Critères de diagnostics selon ACR /EULAR 2010(189)	36
Tableau 3: Examens biologiques indispensables au diagnostic	37
Tableau 4: Pourcentage de patients positifs au facteur rhumatoïde en fonction de la maladie	38
Tableau 5 : les Anticorps anti peptide cycliques citrulinées(201)(204)	39
Tableau 6 : la Sensibilité et la spécificité des anti CCP selon le stade de maladie	40
Tableau 7 : La comparaison entre le Scor DAS et DAS28 et activité de la maladie(191)	47
Tableau 8 : La formule et l'interprétation de SDAI	48
Tableau 9 : La formule et l'interprétation de CDAI	48
Tableau 10 : la Classification de différents traitements de fond utilisés	51
Tableau 11 : la classification de traitement de la biothérapie	53
Tableau 12 : Le pourcentage de FR positifs chez les patients non PR	67
Tableau 13 : Le pourcentage d'ACPA positifs chez les patients non PR	68
Tableau 14 : La Répartition des patients selon le profil sérologique du FR et ACPA	68
Tableau 15 : Une matrice de confusion pour la calcul de la spécificité et la sensibilité du FR (groupe de patients PR)	71
Tableau 16 : la spécificité et la sensibilité du FR (groupe de patients PR)	71
Tableau 17 : Une matrice de confusion pour la calcul de la spécificité et la sensibilité du FR (groupe de témoin)	71
Tableau 18 : Une matrice de confusion pour la calcul de la spécificité et la sensibilité d'ACPA (groupe de patients PR)	72
Tableau 19 : la spécificité et la sensibilité d'ACPA (groupe de patients PR)	72
Tableau 20 : Une matrice de confusion pour la calcul de la spécificité et la sensibilité d'ACPA (groupe des témoins)	73
Tableau 21 : La spécificité et la sensibilité d'ACPA (groupe des temoins)	73
Tableau 22 : Analyse statistique des ACPA et des FR (Odds ratio , Risque relatif , P-value) chez les patients PR	74
Tableau 23 : Analyse statistique des ACPA et des FR chez les témoins	74
Tableau 24 : La corrélation statistique entre les niveaux d'activité de la PR et le FR/ACPA	79
Tableau 25 : La corrélation statistique entre les niveaux d'activité de la PR et la VS/CRP	80
Tableau 26 : Caractéristiques démographiques des patients atteints de PR : Comparaison de notre étude avec les autres	81
Tableau 27 : Analyse comparative de la prévalence des FR et des ACPA : Notre étude par rapport aux études antérieurs	82
Tableau 28 : Analyse comparative de profil immunologique :Notre étude par rapport aux études antérieurs	82
Tableau 29 : Analyse comparative de la prévalence des ANA : Notre étude par rapport aux autres études	83
Tableau 30 : Comparaison des pourcentages de VS et de CRP dans notre étude par rapport à d'autre étude	83
Tableau 31 : La comparaison de l'activité de la maladie par le score DAS28 entre notre étude et autre étude	84

Liste des Abréviations

- **ACPA** : anticorps anti-peptides cycliques citrulinés
- **ACR** : American college of rheumatology
- **AINS** : Anti inflammatoires non stéroïdiens
- **BCR** : B-cell Receptor
- **CD** : cellules dendrétique
- **CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité
- **CPA** : cellule presentatrice d'antigene
- **CRP** : protein C réactive
- **CTLA-4** : cytotoxic lymphocyte T antigen 4
- **DAMP** : Danger associated molecular patterns
- **EULAR** : European league against rheumatism
- **EVA** : état général évalué
- **FBS** : synoviocytes fibro blastiques
- **FLS** : macrophage like synoviocyte
- **FR** : Facteurs rhumatoïdes
- **HAQ** : health assensment questionnaire
- **HLA** : human leucocyte antigene
- **ICAM** : intercellulaire d'adhésion molécule
- **IFN** : interférons
- **IL** : interleukine
- **IRM** : imagerie par resonance magnétique
- **JAK** : inhibiteurs des janus kinases
- **LB** : lymphocytes B
- **LT** : lymphocytes T

- **MAI** : maladies auto immunes
- **MCP** : membrane cofacteurs proteine
- **M-CSF** : macrophage colony-stimulating factor
- **MLS** : fibroblaste like sinoviocyte
- **MoAr** : monoarthrite
- **Mo-DCs** : monocytes dérivés de cellules dendritiques
- **MTP** : métatarso-phalangienne
- **MTX** : Methotrexate
- **NAG** : nombre d'articulations gonflés
- **NAD** : nombre d'articulations doucereuses
- **NET** : neutrophill extracellular traps
- **OPG** : ostéoprotégérine
- **PAD** : Peptidyl arginine déiminase
- **PAMP** : pathogen associated molecular patterns
- **PGE2** : prostaglandine de type E2
- **PNN** : polynucléaires neutrophiles
- **PR** : polyarthrite rhumatoide
- **RAI** : Indice articulaire de Ritchie
- **RANK / RANKL** : receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand
- **RIC** : rhumatisme inflammatoire chronique
- **SAA** : serum amyloide A protein
- **STAT** : signal traducteur et activateur de transcription
- **TLR** :Receptor toll like
- **TNF** :facteur de nécrose tumoral
- **VCAM** : Vasculaire cellule d'adhésion molécule
- **VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
- **VS** : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) le plus connu (1) avec une prévalence de 0,5 à 1% de la population générale et une prédominance féminine (2) . Il s'agit d'une maladie auto-immune (MAI) non-spécifique et systémique qui affecte principalement les articulations et qui se développe par poussées entrecoupées de rémissions (3) .

La PR est une pathologie multifactorielle , l'association de plusieurs facteurs de risques activent des réponses immunitaires incontrôlées , conduisant à une augmentation de l'inflammation , en particulier au niveau de la membrane synoviale de l'articulation (4) .

Cliniquement , cette maladie se manifeste par une inflammation articulaire symétrique, une raideur matinale prolongée, une fatigue et une altération de la qualité de vie des patients (5)(6)(7) . Après plusieurs années , l'évolution de la PR peut entraîner des déformations articulaires et des destructions tendineuses , conduisant à une incapacité fonctionnelle , des conséquences socio-économiques non négligeables et des comorbidités (1)(8)(9). Au cours de l'évolution de la maladie , des atteintes extra-articulaires peuvent également se produire (3) .

Un diagnostic précoce de la PR est essentiel pour instaurer un traitement approprié et prévenir les lésions articulaires irréversibles. Les facteurs rhumatoïdes (FR) et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) sont des marqueurs sérologiques utilisés dans le diagnostic de cette maladie (2) . Leur présence dans le sérum des patients peut aider à confirmer le diagnostic et à identifier les patients à haut risque de développer la pathologie (2) .

Cependant , le diagnostic précoce de la PR demeure un défi majeur. Les symptômes précoces de la maladie peuvent être vagues et non spécifiques , ce qui entraîne souvent des retards dans le diagnostic et la prise en charge. Cela peut avoir un impact sur les résultats cliniques et la qualité de vie des patients (2) .

Dans ce contexte, l'étude immuno-clinique de la PR vise à explorer la corrélation entre les paramètres immunologiques et cliniques de la maladie . En examinant ces corrélations, il sera possible d'améliorer le diagnostic précoce , d'évaluer l'activité de la maladie de manière plus précise et de développer des stratégies thérapeutiques plus personnalisées.

LA PARTIE THÉORIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

2. DESCRIPTION GENERALE DE LA MALADIE

Historiquement , la première description de ce qu'on appelle aujourd'hui la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été faite par le chirurgien français Augustin Landré-Beauvais dans sa thèse soutenue en 1800 sous le nom de « goutte asthénique primitive » (1). De nos jours, la PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent.Elle fait partie des arthrites inflammatoires et est généralement subdivisée en deux sous-types : la PR séropositive et la PR séronégative pour le FR et/ou les ACPA (2) . Contrairement à une monoarthrite (MoAr) qui n'affecte qu'une articulation , cette pathologie affecte plusieurs articulations et généralement avec symétrie (7) .

3. EPIDEMIOLOGIE

La PR est présente dans le monde entier, avec une prévalence estimée entre 0,5 à 1% de la population mondiale adulte (1) . Cette prévalence a tendance à varier en fonction des zones géographiques en diminuant des pays dits du Nord vers les pays du Sud , il en est de même des zones urbaines vers les zones rurales au sein d'un même pays (10).

Ainsi , en Europe et en Amérique du nord une prévalence de 0,5 à 1% a été relevée, tandis qu'en Asie elle varie de 0,3 à 0,8% . En Afrique de sud , pour certaines ethnies africaines la prévalence est nettement plus forte elle atteint 3,3% de la population et celle-ci est particulièrement retrouvée dans les zones urbaines (11) La prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important comme les Indiens Chipewa (6,8 %) et Pima (5,3 %) (12).

Cette pathologie peut survenir à tout âge , mais elle apparaît surtout chez des personnes âgées de 40 à 60 ans . À cet âge , elle touche trois fois plus les femmes que les hommes avec un pic d'incidence autour de la ménopause . Cet écart entre les sexes diminue graduellement et disparaît au-delà de l'âge de 70 ans (13) (14).

En Algérie, une étude prospective réalisée à Barika wilaya de Batna rapporte une prévalence de 0,13% (0,25% chez les femmes, 0,02% chez les hommes) . Cette prévalence a été estimée à 0,15% de la population Algérienne (15) .

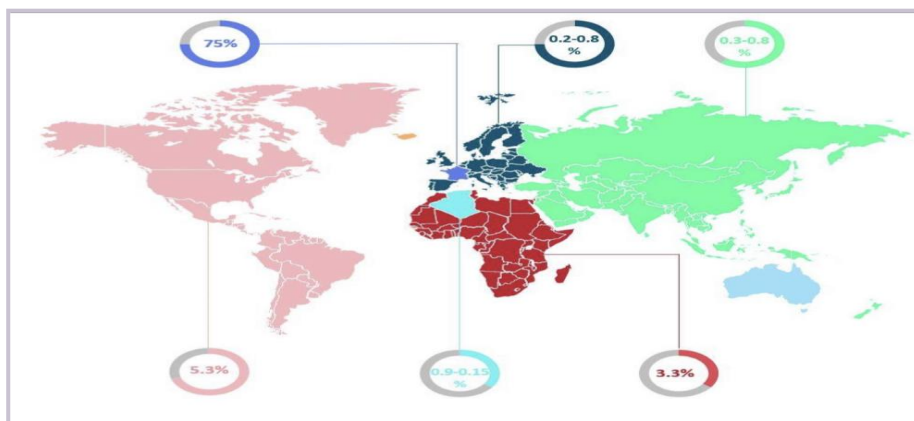


Figure 1 : Schéma représentatif de la prévalence du PR dans différent pays (10)

4. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

4.1 Les facteurs de risques

La PR est la MAI dont la physiopathologie est la mieux élucidé . Plusieurs facteurs semblent être en cause dans l'apparition de cette maladie , y compris : des facteurs dits environnementaux , un terrain génétique favorable, des facteurs hormonaux et psychologique (14) .

4.1.1 Gènétique de la polyarthrite rhumatoïde

Les facteurs génétiques jouent un rôle indiscutable dans le risque de développer une PR , mais aussi dans sa sévérité et le risquede progression structurale . L'existence d'un regroupement familiale , avec un risque accru de PR chez les apparentés du premier degré , est 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 % (16) . Le taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade) , constitue un autre argument . Ce taux va de 12% à 15% chez les jumeaux monozygotes tandis qu'il est seulement de 2 % à 5% chez les jumeaux dizygotes (17). Toutefois , cette faible concordance chez les jumeaux monozygotes souligne l'importance d'autres facteurs, notamment environnementaux (toxiques, microbiote, épigénétique (18) .

L'héritabilité de la PR est estimée entre 40 et 50% pour les PR- ACPA+ et entre 20 et 30% pour les PR-ACPA- (19) (20) . De nombreuses études ont permis d'identifier des gènes de susceptibilité de la PR . Parmi eux, le plus connu est le locus HLA mais il existe d'autres facteurs génétiques non-HLA dans la prédisposition à la PR qui seront décrits dans cette partie (21) .

4.1.1.1 Locus HLA

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, et correspondrait à 40 % de l'influence génétique (22).

Chez l'homme, le lien entre le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), aussi appelé région des antigènes de leucocytes humains (HLA), et la PR a été proposé dès les années 1970s (23) (24). Gregersen a ensuite affiné cette association en proposant l'hypothèse de l'épitope partagé shared epitope (SE) (25). Celle-ci repose sur l'existence d'un motif ou séquence de 5 acides aminés (QKRAA ou QRRAA ou RRRRAA) en position 70-74 au niveau de la troisième région hypervariable de la chaîne DRβ1 du gène HLA-DRB1 similaire entre différents allèles : HLA-DRB1*01, *04. La présence de ces allèles (HLA DRB1*04 (DR4) et DRB1*01 (DR1)) a également une relation étroite avec la sévérité de la maladie. L'allèle HLA DRB1*04 est constamment retrouvé dans les PR agressives, avec des dégradations ostéo-articulaires plus précoces et plus importantes (26)(27)(28).

Plus récemment, il a été montré que la présence d'autres allèles HLA-DRB1 (e.g. HLA-DRB1*03, *07, *11 et *13) protège contre la PR dans différentes populations (29)(30).

4.1.1.2 Loci non-HLA

Il existe plusieurs gènes non HLA associés à la prédisposition à la PR, parmi eux : PTPN22, PADI4, CTLA4, et divers loci correspondant à des récepteurs aux cytokines (TNF, interleukin-1, 10 et 18), STAT 4 (31).

4.1.2 Les facteurs épigénétiques

L'épigénétique correspond à l'étude de mécanismes moléculaires qui modulent l'expression du patrimoine génétique en fonction du contexte, notamment environnemental.

Plusieurs mécanismes épigénétiques ont été identifiés dans la physiopathologie de la PR, notamment la méthylation de l'ADN (souvent dans les régions promotrices), la méthylation ou l'acétylation des histones et l'expression de microARNs.

Le poids de l'épigénétique dans la physiopathologie de la PR a été récemment discuté dans une revue narrative (32).

Des altérations épigénétiques ont ainsi été décrites dans plusieurs types cellulaires mais les résultats les plus intéressants proviennent de l'étude du tissu cible, le tissu synovial. Les synoviocytes des patients atteints de PR, comparés à ceux des sujets normaux ou souffrant d'ostéoarthrite, sont principalement caractérisés par une méthylation différente (hypo- ou hyperméthylation) de gènes codant pour l'adhésion cellulaire, la régulation de la matrice, certaines fonctions du système immunitaire et les voies de signalisation cellulaire (33). Cette « signature » épigénétique varie avec l'ancienneté de la PR et le méthylome (genomeméthylé) est différent notamment pour les gènes liés à la croissance et la différenciation cellulaire (34). Plus intéressant, le profil de méthylation de l'ADN,

ainsi que le transcriptome , serait variable d'une articulation à l'autre (35)(36) .Plusieurs microARNs impliqués dans la physiopathologie de la PR ont aussi été rapportés , et ce nombre devrait croître au cours des prochaines années . Ils agissent notamment sur le cycle cellulaire et l'expression de chémokines ou cytokines .

Il est intéressant de noter que des facteurs environnementaux impliqués dans la PR influent sur l'épigénétique . Le tabac module de façon durable la méthylation de l'ADN (37) Ainsi que la vitamine D qui régule la méthylation des histones (38) .

4.1.3 Les facteurs environnementaux

4.1.3.1 Le tabagisme

Le tabac est un facteur de risque de développement de la PR , notamment des formes associées à la production d'anticorps ACPA qui est liée à son interaction avec certains facteurs génétiques prédisposants, notamment les allèles HLA DRB1 contenant l'épitope partagé (39; 40) .

L'exposition passive prolongée notamment dans l'enfance pourrait , elle aussi, accroître le risque de PR chez les fumeurs (41) .

La probabilité de développer une PR est augmentée à la fois par la durée et l'intensité du tabagisme avec une influence plus importante de la durée du tabagisme (42) .

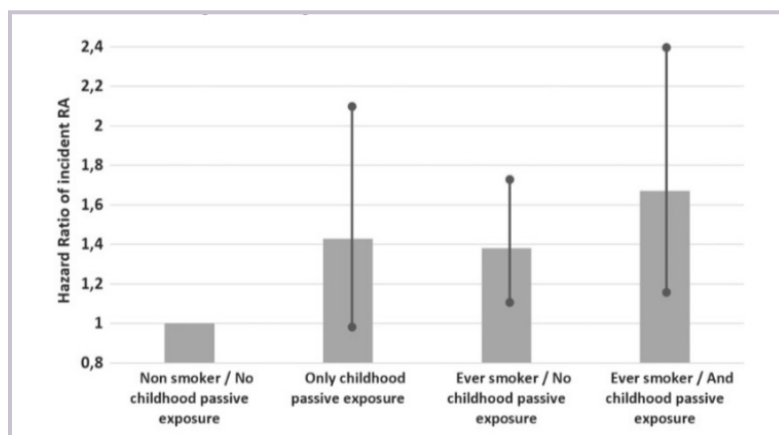


Figure 2 : Incidence de la PR en relation avec le statut de tabagisme (43)

La sévérité de la maladie peut être définie par le degré d'atteinte structurale , la survenue de manifestations extra-articulaires et/ou de complications , notamment infectieuses et tumorales (39) .

Les mécanismes par lesquels la consommation de tabac est associée à un risque de PR sont multiples et pas tous encore connus . Mais les divers composants toxiques des cigarettes (arsenic, formaldéhyde, benzène,naphtalène ...) sont capables d'interagir avec certains processus biologiques . Par exemple, ils peuvent être une source importante de radicaux libres susceptibles d'induire un stress oxydatif chez l'individu . En outre , les cigarettes modulent les réponses immunitaires à long terme(22) .

La cigarette pourrait induire une inflammation pulmonaire locale entraînant une augmentation de la production des enzymes impliquées dans la citrullination ou PADs et par conséquent augmenter le taux de protéines citrullinées au niveau des macrophages pulmonaires. Par conséquent, une hypercitrullination locale peut intervenir dans la rupture de la tolérance (22).

4.1.3.2 Autres expositions inhalées

D'autres substances inhalées peuvent contribuer à la physiopathologie de la PR, en provoquant une inflammation de la muqueuse pulmonaire et une activation de la réponse immunitaire locale puis systémique avec la production d'ACPA (40).

L'exposition en milieu de travail à la silice est le second facteur environnemental le plus documenté associé au risque de PR. Après ajustement sur le tabagisme, plusieurs études de cohorte et cas-témoins ont signalé, chez les hommes, des associations entre la PR et certaines professions telles que les travailleurs du granit, le forage de roche et le concassage de pierre (44).

À l'instar de la cigarette, l'exposition à la silice semble être principalement liée à la PR séropositive (45) (46).

Il est intéressant de remarquer que le risque très élevé de PR ACPA+ a été observé chez les fumeurs actifs exposés à la silice, suggérant une interaction entre ces deux expositions (45). Par contre, d'autres études n'ont pas confirmé l'interaction silico-tabac (47) (48).

4.1.4 L'alimentation

Selon une méta-analyse récente, une consommation modérée d'alcool peut prévenir le développement de la PR (49). Ces études indiquent que les individus abstinentes seraient entre deux et quatre fois plus susceptibles de développer une PR que ceux qui déclarent consommer de l'alcool au moins un jour sur trois. De faibles doses d'alcool semblent avoir un effet anti-inflammatoire susceptible d'empêcher l'apparition de la PR (50). L'effet protecteur de l'alcool semble être plus important pour ceux qui portent le marqueur génétique de l'épitope partagé (51). Ces constatations cliniques ont été confirmées par des études animales, dans lesquelles l'ajout d'alcool à l'eau consommée par les souris réduit les symptômes d'arthrite et de lésions articulaires (52).

D'après une analyse récente de la célèbre «nurses healthstudy», la consommation quotidienne de boissons sucrées augmenterait le risque de développement de PR, (53) et selon une étude de la population suédoise, une très forte consommation de sel serait un facteur de risque particulièrement chez les fumeurs (54).

4.1.5 Les perturbations du microbiote

Les perturbations du microbiote (dysbioses) oral et digestif principalement, mais également broncho-pulmonaire et génital ont été décrites au cours de la PR (55) (56). En revanche, leur imputabilité dans le déclenchement de la PR est encore débattue. Ces perturbations aboutissent à des modifications de la répartition des germes commensaux,

altérant leurs interactions avec le système immunitaire de l'hôte, conduisant à un état d'inflammation chronique (57) (58) . La périodontite chronique est définie comme une association de lésions gingivales chroniques et d'une dysbiose aboutissant d'une part à la modification de la répartition des populations bactériennes avec notamment la sur représentation de *Porphyromonas gingivalis* (59) et d'autre part à l'activation locale des cellules immunitaires (PNN, lymphocytes et monocytes) (60) contribuant aux lésions locales et la pérennisation de la dysbiose . Cette gingivopathie a été largement décrite comme facteur associé à la PR et augmentant le risque de PR ACPA positive (61) . Ceci est dû à l'expression par *Porphyromonas gingivalis* de peptidylargininedeiminase (PAD), appelée PPAD, capable de citrulliner des peptides in vitro (62) . De plus certaines équipes ont montré que PPAD pouvait elle-même être citrullinée, avec la génération d'anticorps anti-PPAD chez certains patients dit « à risque » de développer une PR (63) (64) ou porteurs de PR (65).

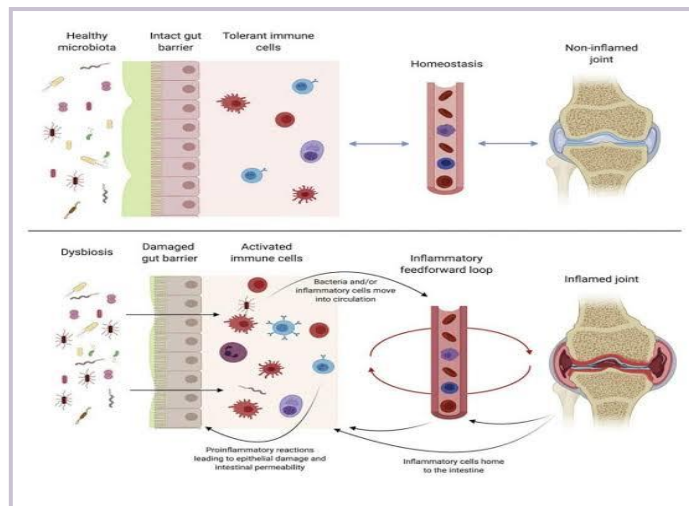


Figure 3 : Schéma résumant comment le processus inflammatoire est encouragé dans la PR par déséquilibre du microbiote intestinal (66)(67)

4.1.6 Les facteurs hormonaux

Des données cliniques suggèrent l'implication de facteurs endocriniens dans le développement de la PR . Les données épidémiologiques indiquent que la PR est deux à cinq fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (68) . Elle est également plus fréquente chez les femmes qui ont une ménopause précoce (69) . De plus , la grossesse semble avoir un effet protecteur sur la PR , car les hormones placentaires telles que les œstrogènes , la progestérone et le cortisol peuvent supprimer l'inflammation synoviale en inhibant le système immunitaire maternel et en induisant une tolérance immunitaire entre les différents facteurs impliqués et déterminer les meilleures stratégies pour aborder ce problème complexe (70) . Il est important de souligner que la collaboration interdisciplinaire entre les chercheurs pour garantir un impact positif sur la situation (70).

En fin de compte , une approche coordonnée et globale est nécessaire pour aborder efficacement ce défi et atteindre des résultats durables . Le risque de PR est accru chez les

femmes pendant les 3 premiers mois après l'accouchement, puis il diminue au cours des 9 mois suivants . De plus, les femmes qui allaitent ont une PR plus sévère que celles qui ne le font pas. (69) .

Le métabolisme des hormones sexuelles peut jouer un rôle dans la pathogénie de la PR. Chez les femmes, il n'y a pas d'anomalie clairement identifiée dans le métabolisme des œstrogènes ou de la progestérone , mais chez les hommes , la PR peut être associée à une hypoandrogénie . Il existe une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénaliendans la PR , avec des taux normaux de cortisol à base , mais une réponse insuffisante au stress. Le rythme circadien du cortisol peut également être altéré . Certaines patientes présentent également une dysrégulation de la prolactine, avec des taux normaux mais un rythme circadien modifié . Les hormones peuvent moduler la réponse immunologique, en stimulant le système immunitaire grâce à la prolactine et aux œstrogènes, mais en maintenant l'équilibre grâce à l'effet inhibiteur de l'axe corticotrope et de la testostérone. Il existe une interaction étroite entre le système endocrinien et le système immunitaire (neuropeptides) (68) , et ces facteurs hormonaux peuvent faciliter le passage de la phase d'initiation à la phase inflammatoire de la PR (71) . Les rôles protecteurs ou les facteurs de risque des hormones dans la PR sont encore controversés et dépendent des phases de la vie d'une femme et des phases de la pathologie.

4.1.7 Les facteurs psychologiques

Il n'existe pas de terrain psychologique particulier facilitant l'éclosion de la maladie.Cependant il est essentiel d'accompagner ces patients du point de vue psychologique dans le cadre d'une approche médico-psychologique. La maladie elle meme, ou simplement une pousse peuvent etre induites par un traumatisme affectif, moins souvent par untraumatisme physique . Il n'est pas rare de voir une PR apparaître dans les semaines ou les mois qui suivent un evenement de vie traumatisant. Unaccident de la circulation. un deuil brutal, un divorce . Ces notions sont importantes car elles peuvent devant un rhumatisme inflammatoire au début , orienter le diagnostic . Il est possible que, dans ces cas des médiateurs solubles sécrétés par le cerveau agissent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et déclenchant des perturbations immunitaires, peut-etre par l'intermédiaire de neuro-peptides . La PR peut également etre causé par accouchement . Cette notion a un intérêt pour le diagnostic car cela n'est pasexceptionnel. (71) La dépression est plus fréquente chez les patients PR et est associée à une augmentation de la douleur ressentie, du stress et de la fatigue conduisantà une diminution de la qualité de vie des patients . La PR est aussi connue pour augmenterl'anxiétéchez les patients (72) .

4.2 Mécanismes physiopathologiques

4.2.1 Phase d'initiation de la PR : Interactions gène-environnement-système immunitaire au niveaux des muqueuses

Les acteurs concernés par la physiopathologie de la PR sont donc certains gènes de susceptibilité, l'existence d'un ou plusieurs facteurs environnementaux et le système immunitaire. Cela implique l'existence d'au moins une interface permettant la rencontre entre le système immunitaire et les facteurs environnementaux. Trois interfaces sont identifiées dans la physiopathologie de la PR : les muqueuses pulmonaire, oral et intestinale (40). L'hypothèse actuelle s'appuie sur l'induction, dans ces muqueuses, d'un stress tissulaire et d'une inflammation locale responsables de modifications épigénétiques (expression des gènes) et post-traductionnelles (au niveau protéique) induisant la citrullination de protéines (73) (40) (74).

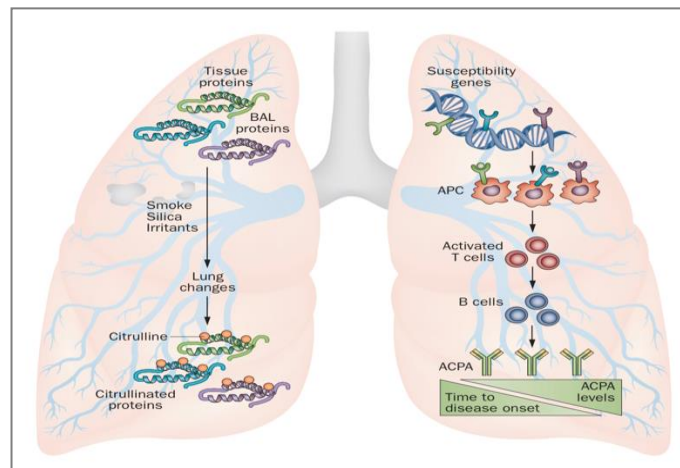


Figure 4 : Schéma montre l'initiation de la PR dans les muqueuses (40)

Ces protéines citrullinées sont générées suite à la transformation de leurs résidus arginyl en résidus citrullyl. Cette désimination, appelée plus fréquemment citrullination, est une modification post-traductionnelle catalysée par une famille d'enzymes, les peptidyl-argininedésiminases (PAD) (75).

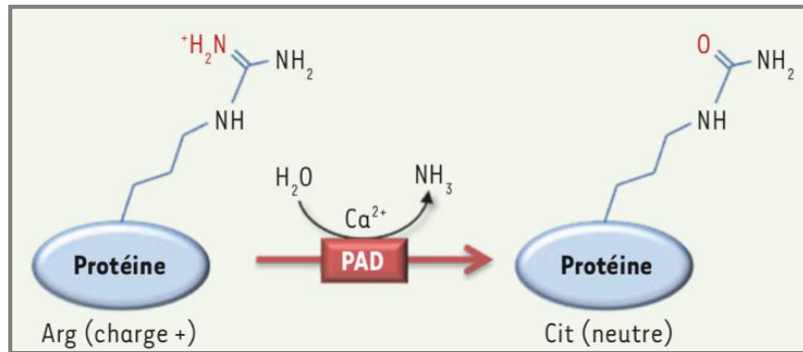


Figure 5 : Processus de citrullination par les PADs humaines (75)

Cette citrullination des peptides dans les muqueuses semble être un stimulus majeur par présentation de ces peptides modifiés aux cellules de l'immunité . Ceci se fait grâce à des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques et les macrophages , eux-mêmes porteurs des molécules du HLA de type II HLA-DR1 ou HLA-DR4 . Cet épitope partagé prédisposant est constitué d'une séquence qui, comme on l'a vu précédemment , lie particulièrement efficacement les peptides citrullinés(76)(77) . Ces cellules vont présenter les peptides modifiés aux lymphocytes T CD4+ naïfs qui, comme ils n'ont pas été mis en présence de ces peptides lors de leur formation dans le thymus , vont devenir auto-réactifs . La rupture de la balance pro inflammatoire versus anti inflammatoire va alors avoir lieu avec une différenciation des lymphocytes favorisée vers les sous types Th-1, producteurs IFN- γ et IL-2 ou Th-17 producteurs de IL-17 entre autres. Les LT peuvent aussi activer les LB qui prolifèrent et se différencient en plasmocytes producteurs d'ACPA et du FR . Les LB étant par ailleurs des cellules présentatrices d'antigènes , ils peuvent fixer ces peptides et les présenter aux LT . Le LB sera aussi responsable de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires . Les cellules de l'immunité innées seront stimulées et produiront un environnement inflammatoire avec des cytokines pro-inflammatoires de type IL-1, TumorNecrosis Factor α (TNF- α) et IL-6(7) .

Ces phénomènes surviennent des années avant les premiers symptômes, on parle de phasé d'initiation ou bien pré-clinique(78)(17) . La présence d'arthralgies sans synovites détectables cliniquement et d'ACPA est fortement associée au risque de développer une PR séropositive(79) .

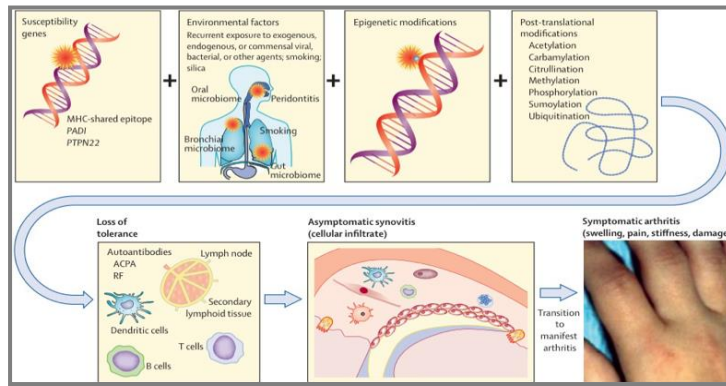


Figure 6 : Schéma représentatif des voies d'accès à la PR (80)

4.2.2 Phase de recrutement et d'inflammation

La physiopathologie de la PR associe de nombreux acteurs cellulaires , extracellulaires et intracellulaires . Ces acteurs interagissent dans la membrane synoviale articulaire, qui est l'organe clé atteint au stade de l'état (81)(82) .

La structure de la membrane synoviale saine a été bien décrite (83) . Comprendre la différence entre la structure des tissus synoviaux sains et anormaux est essentiel pour explorer l'hétérogénéité de la PR . Cette membrane comprend deux couches (84) :

- **L'intima ou couche bordante** : En interne de la cavité articulaire : Constituée d'une à quatre couches de cellules à savoir les synoviocytes de type A dérivés des macrophages (MLS) et les synoviocytes de type B dérivés des fibroblastes (FLS), Les FLS contrairement aux MLS expriment le CD55 , cette expression peut être utilisée pour distinguer les FLS des MLS (85)(86) . ces FLS produisent l'acide hyaluronique , pour inhiber l'adhérence et favorisent la lubrification des articulations . Cette couche sans membrane basale et sans jonctions serrées est semi-perméable (83).

La sous-intima qui est en contact avec la capsule articulaire : Constituée surtout de fibroblastes et de macrophages . On peut retrouver des adipocytes et des mastocytes(83) .

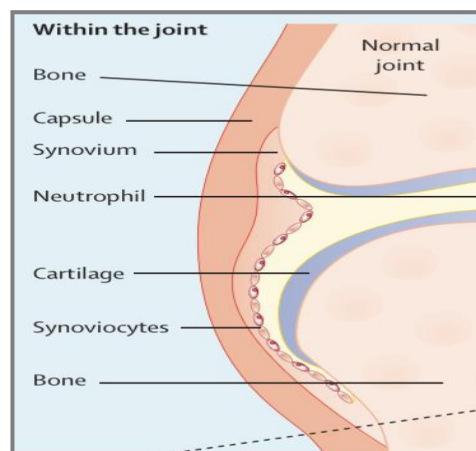


Figure 7 : Schéma d'une articulation saine (87)

La synovite correspond à une inflammation de la membrane synoviale, caractérisée par des critères histologiques (32). On observe différentes modifications, en premier lieu un épaississement de la ligne bordante, en lien principalement avec une modification phénotypique des fibroblastes synoviaux (FLS) qui présentent une résistance à l'apoptose aboutissant à une hyperplasie ainsi qu'une capacité d'invasion du cartilage (88).

La production de cytokine inflammatoire va être à l'origine de libération d'un facteur de croissance vasculaire le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) responsable de la néo-angiogenèse (la formation de nouveaux vaisseaux). Cette néovascularisation va permettre le **recrutement** d'un grand nombre de cellules de l'immunité et de molécules de l'inflammation. Le VEGF est aussi responsable de l'activation des cellules endothéliales qui **prolifèrent**, s'hypertrophient et expriment des molécules d'adhésion cellulaire aux vaisseaux et des molécules d'adhésion intercellulaire, respectivement les VCAM et ICAM (89) facilitant la migration cellulaire. Tout ceci entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire (90).

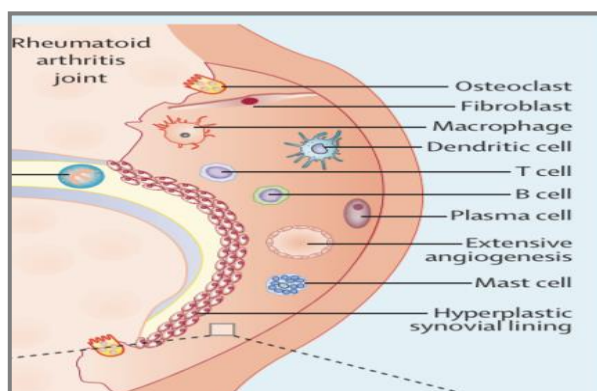


Figure 8 : Schéma d'une articulation après infiltration cellulaire (87)

4.2.2.1 Les acteurs cellulaires :

4.2.2.1.1 Les cellules présentatrices d'antigène

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T. Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. Les CPA ne sont pas toutes douées du pouvoir de phagocytose, mais elles ont un point commun qui est leur aptitude à l'endocytose des molécules extracellulaires et à la protéolyse de ces molécules à l'intérieur des lysosomes. Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR. Dans la synoviale rhumatoïde, les CD sont trouvées principalement dans les agrégats lymphocytaires et en périphérie des vaisseaux, suggérant que les CD proviennent du sang périphérique. Les CD présentes dans la synoviale rhumatoïde expriment des marqueurs de différenciation qui témoignent d'un contact préalable avec les lymphocytes T (91).

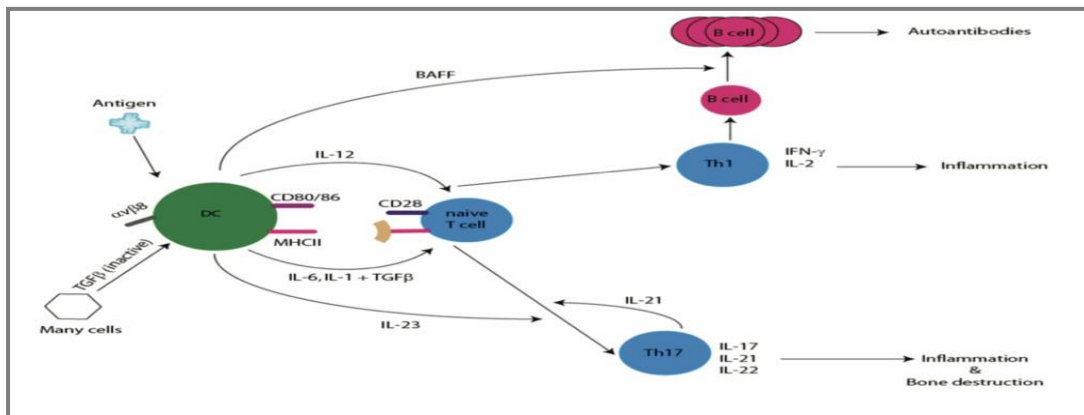


Figure 9 : Activation lymphocytaire par les cellules dendritiques dans la PR (92)

4.2.2.1.2 Les lymphocytes T

Les lymphocytes T autoréactifs sont capables de réagir avec des peptides du soi . Chez les patients atteints de PR , la proportion de ces lymphocytes T autoréactifs serait plus élevée que chez les sujets normaux et serait due à une anomalie de la sélection thymique. Ces lymphocytes T sont recrutés à partir du sang périphérique et s'organisent en agrégats qui ressemblent par leur morphologie à l'architecture folliculaire des ganglions lymphoïdes, avec également la présence de veinules postcapillaires (93) . Ces lymphocytes T peuvent être à nouveau activés par les CPA par engagement des molécules du T cell receptor, des molécules HLA-DR, mais aussi de molécules de costimulation comme CD28 et CD80/CD86 . Les lymphocytes naïfs , après reconnaissance d'un antigène , vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron , d'IL2 . Cette réponse est dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4. Aujourd'hui il est avancé le rôle des cellules Th-17 et des cytokines correspondantes dans la progression de la maladie . Les cellules Th-17 produisent de l'IL-22, de l'IFN- γ et du Granulocyte-macrophagecolony-stimulating factor (GM-CSF) qui active les cellules osseuses, les synoviocytes et les macrophages (94). Ceci crée une boucle inflammatoire avec la production de bien d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-8, de cytokines chimiotactiques et de métalloprotéases MMP permettant le recrutement de bien d'autres cellules (95) . Les macrophages activés produisent de l'IL-6 du IL-1 β et de l'IL-23 qui potentialisent le développement Th-17, renforçant la réaction inflammatoire chronique . L'IL-17 est directement responsable de l'atteinte du cartilage et de l'érosion osseuse . La production de cette cytokine serait aussi associée à la production du Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand (RANKL) par les cellules ostéoblastiques qui interagit avec son récepteur ostéoclastique RANK et promeut donc l'ostéoclastogenese et la résorption osseuse (96) . Cette production d'IL-17 semble être d'abord dépendante de la présence de TNF- α , puis indépendante dans le stade avancé de la maladie (97) . Enfin, il a été démontré dernièrement le rôle prépondérant de la cytokine IL-23, dans l'axe de réponse Th-17, contrôlant la production d'anticorps et le switch de classe des IgG en phase préclinique de la maladie (98) . La fonction des Treg semble déficitaire dans la pathologie (17) . Déjà par l'environnement inflammatoire et la balance cytokinique s'orientant vers

une réponse Th-17 qui réprime la réponse des Treg . Plus précisément , il a dernièrement été évoqué le rôle de la prostaglandine de type E2 (PGE2) dans la diminution de l'expression du facteur de transcription FoxP3, du CTLA-4 et dans l'inhibition de la sécrétion de l'IL-10 (99) .

4.2.2.1.3 Les lymphocytes B

Les LB soulignent leurs importances dans la physiopathologie de la PR. Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux . Les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritables CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+. En effet , Ils sont capables de reconnaître des auto antigènes via leurs récepteurs de type Ig (BCR) et peuvent aussi être activés via les TLR par les cellules de l'immunité innée . Les LB peuvent s'accumuler dans le tissu synovial et compléter cet infiltrat en proliférant , se différenciant en plasmocytes et produisant des anticorps, les plus connus étant le FR et les ACPA . Ces anticorps sont présents de nombreuses années avant le développement clinique de la pathologie, indiquant que leur production intervient en absence de l'état inflammatoire chronique caractéristique de la PR (100).Ils produisent des cytokines et notamment de l'IL-6 qui régule la balance des Th-17/Treg en faveur de la différenciation en Th-17. Ils produisent aussi IL-1,4,7,8,10 et GM-CSF, le tout sous le contrôle du facteur de transcription pro-inflammatoire nuclear factor-kappa B NFκB (101).

Enfin, et ceci est une découverte majeure assez récente , les lymphocytes B synoviaux ont la capacité de production du RANKL , cytokine clé dans la destruction osseuse entrant dans l'activation de l'ostéoclastogenèse(102).

4.2.2.1.4 Les fibroblastes (FLS)

Ces cellules constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale . Elles ont un rôle immun , comme en témoigne l'existence d'un certain nombre de toll like receptors (TLR) à leur surface et autres pattern recognition receptors (PPR) , classiquement capables de reconnaître des composants issus de pathogènes ou de débris tissulaires (Danger associated molecular patterns DAMPs ou pathogen associated molecular patterns (PAMPs) comme de l'ADN, ARN ou autres selon le type de TLR . Les FLS expriment les TLR 1 à 6 et principalement les TLR 3 et 4 . Dans la PR , il existe une activation de ces cellules qui d'une part présentent une prolifération accrue et d'autre part une résistance à l'apoptose (103) (102) (104) elles sont à l'origine de l'épaississement synovial , aussi appelé pannus . De plus , leur état activé contribue à l'activation des macrophages résidents et au recrutement des cellules de l'immunité innée et adaptative par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNFalpha, IL-6, IL-1Beta, RANKL...), de chémokines (CCL2,CXCL10, CCL19, CCL21...), de facteurs de croissance (PDGF, TGFbeta) , et de métallo-protéases (MMP) , participant ainsi à la dégradation osseuse et par conséquent l'atteinte structurale (103)(102)(104) . Elles pourraient également contribuer à la formation des follicules lymphoïdes ectopiques intra-tissulaires (105). Les RA-FLS disposent d'une capacité d'activation des LT en tant que cellules présentatrices d'antigènes accessoires (106) .

Enfin, les FLS ont une action proangiogénique et favorisent la néoangiogénèse dans la synovite de PR par la sécrétion de VEGF (107) (108) . L'ensemble des fonctions des FLS sont résumées dans la figure suivante :

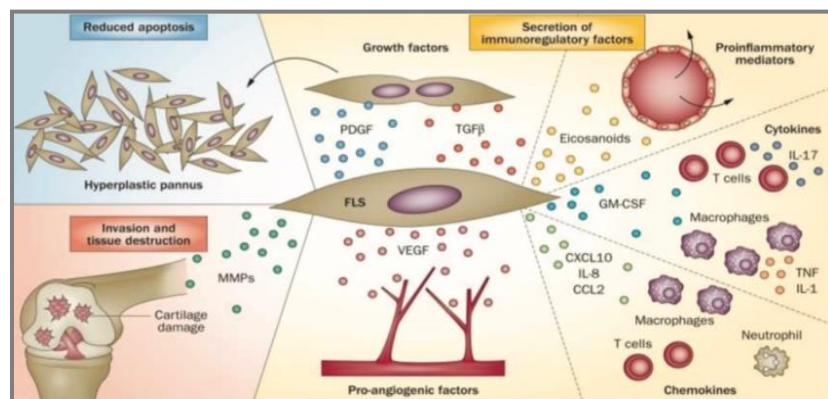


Figure 10 : Fonctions des fibroblastes dans la PR (109).

4.2.2.1.5 Le couple monocyte / macrophage

Les monocytes sont des cellules dérivées de la moelle osseuse . Retrouvés dans le sang périphérique , leur taux s'avère être augmenté chez les patients atteints de PR (110).

Ils tiennent le rôle de CPA pour stimuler les cellules T (Th-1, Th-17, Treg) en fonctionnant tels des cellules dendritiques (nommés Mo-DCs, soit monocytes dérivés de cellules dendritiques) . Ils induisent la différenciation en Th-17 via les cytokines IL-1 β , IL-6, IL-23 et la polarisation de la réponse Th-1 par l'IL-1 β , IL-5, IL-12. Il y a un afflux continu de monocytes circulants vers la synoviale pour maintenir l'inflammation . Ils peuvent se différencier en macrophage dits de type M1 producteur de cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 et d'espèces réactives de l'oxygène car ils se trouvent dans un milieu où la réponse pro-inflammatoire Th-1, Th-17 les stimule (111) . Les macrophages voient donc leur nombre augmenter , l'infiltration étant corrélée à la destruction articulaire. Ils sont producteurs de cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β) . Avec les monocytes , ce sont les producteurs principaux de TNF- α qui stimule l'inflammation et la résorption osseuse . Ils sécrètent des chimiokines qui attirent d'autres macrophages , des monocytes, des neutrophiles et bien d'autres cellules . Ils sur expriment le NF κ B, facteur de transcription majeur pro-inflammatoire . Ils jouent aussi le rôle de CPA pour les cellules de l'immunité adaptative (112).

Les monocytes circulants et les macrophages sont les précurseurs des ostéoclastes. Leur conversion est augmentée dans la maladie. RANK est en effet sur-exprimé et interagit avec le RANKL des lymphocytes et des FLS. De plus, les macrophages expriment le facteur de croissance M-CSF, tout ceci est en faveur de l'ostéoclastogénèse et donc de la résorption osseuse (113) (114) (115).

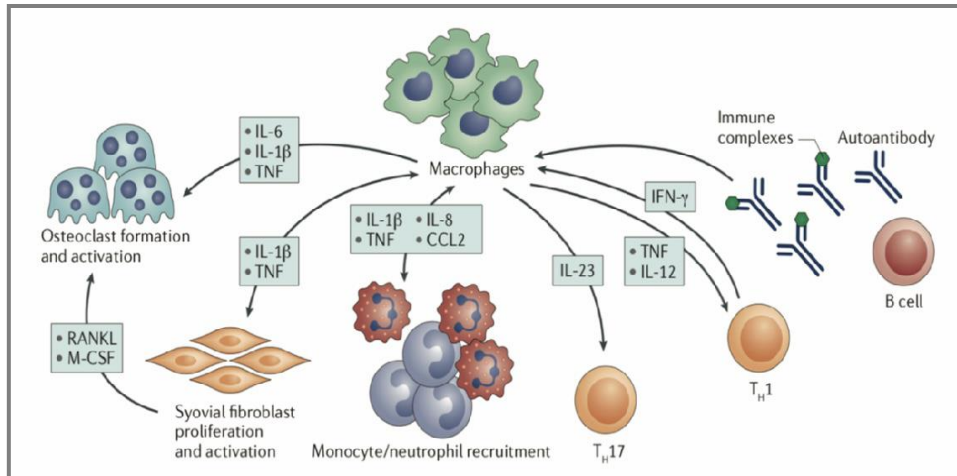


Figure 11 : Le rôle des macrophages dans la PR (92)

4.2.2.1.6 Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont constitués de granules contenant des molécules leur permettant d'exercer leur actions : molécules bactéricides, enzymes telles que la myéloperoxydase, des médiateurs de l'inflammation et des cytokines pro ou anti-inflammatoires (116). Les neutrophiles circulants sont recrutés dans le fluide synovial notamment grâce à l'IL-8 produite par les mastocytes. Phénomène de découverte plus récente, les neutrophiles seraient aussi une source d'auto-antigènes (des peptides citrullinés) qui stimuleraient ainsi le processus auto-immun de la maladie. En effet, les neutrophiles émettent dans la MEC des filaments constitués d'ADN et d'enzymes dont le rôle premier est de tuer les microorganismes. Ce système est appelé le neutrophile nuclear trap ou NET. Cependant, des enzymes de type PAD contenues dans le neutrophile modifient les peptides par citrullination, ce qui une fois libéré à l'extérieur, est la source de néoépitope (117).

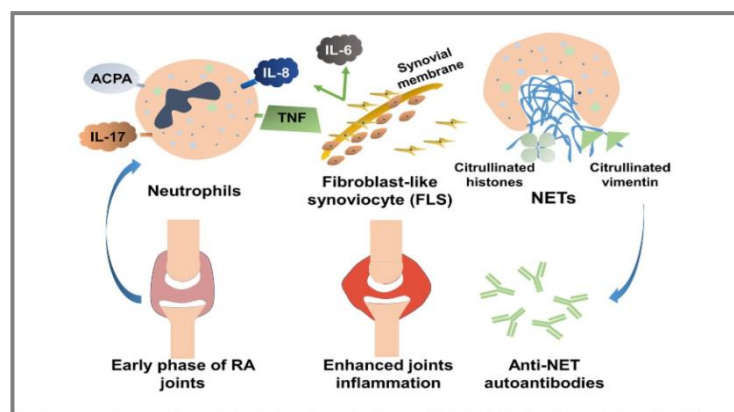


Figure 12 : Le rôle des NETs dans la pathogenèse de la PR(118)

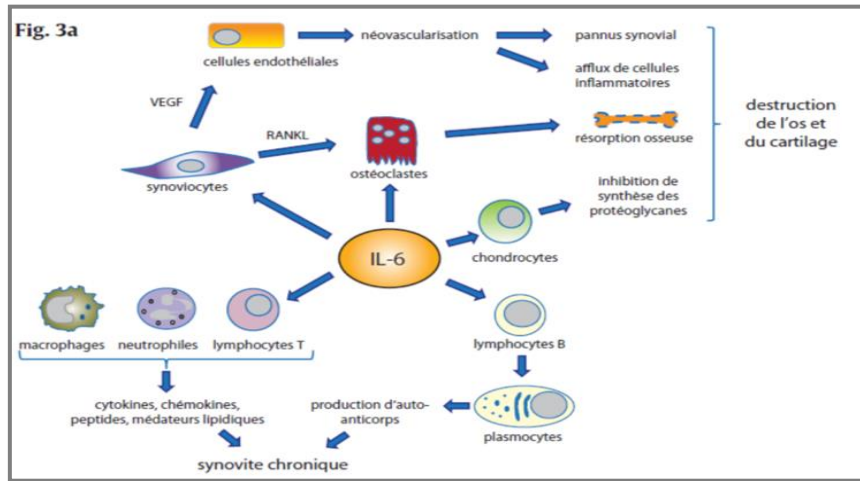


Figure 14 : Effets locaux de l'IL-6 dans la PR(120)

L'implication systémique de l'IL-6 dans la PR se manifeste principalement par son action sur les hépatocytes . Elle initie la réponse de la phase aiguë , en modifiant la synthèse des protéines de cette phase par les hépatocytes . L'IL-6 est connue par son influence sur l'attention et le sommeil . Ces troubles témoignent l'action de l'IL-6 sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien , et expliquent certaines manifestations cliniques observées lors les PR actives tell que la fièvre , la fatigue, la perte d'appétit et de poids. En ce sens , une corrélation a été retrouvée entre des taux élevés d'IL-6 et les paramètres d'activité de la PR(120) .

L'IL-6 joue un rôle central dans l'inflammation . Elle est le principal inducteur de la synthèse des protéines de la phase aiguë qui se traduit par une modification des taux sériques de ces protéines. Leurs productions peuvent être augmentées : protéine C réactive (CRP) , fibrinogène, ferritine, sérum amyloïde A (SAA) , ou diminuées : transferrine, apolipoprotéine A1 (120) .

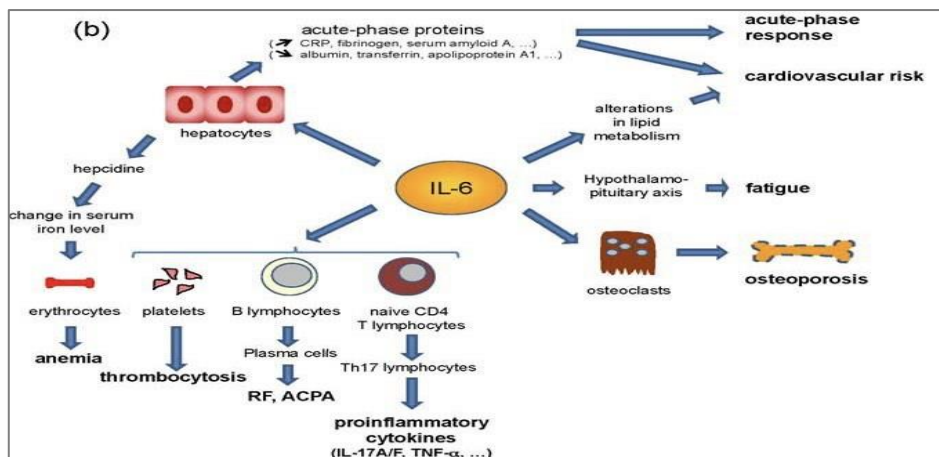


Figure 15 : Les effets systémiques de l'IL-6 dans la PR

L'IL-6 intervient dans la différenciation des ostéoclastes et l'activation des synoviocytes fibroblastiques, ce qui contribue à la formation du pannus synovial et aux dégradations de l'os et du cartilage (120).

4.2.2.3 Les acteurs intracellulaires

4.2.2.3.1 les voies de signalisation

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire , elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur . Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription . Ces facteurs de transcription régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes. L'activation des facteurs de transcription est induite par des protéines kinases qui ont une activité phosphorylante . Cette phosphorylation du facteur de transcription permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel . Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse de : (122)(4).

- Cytokines pro inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL8..)
- Molécules d'adhésion
- Métallo protéases
- Prostaglandines
- PI3 kinase impliquée dans la prolifération, l'adhésion cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse

Exemple de JAK / STAT :

Les enzymes JAK sont liées à des récepteurs transmembranaires , notamment aux récepteurs des cytokines impliquées dans la PR (IL6, IL7, IL10, IL12, IL23) .

Une fois une cytokine liée à son récepteur, l'enzyme JAK va être activée , engendrant l'activation d'un facteur de transcription STAT (signal transducers and transcription activators) qui à son tour activera , dans le noyau de la cellule , des gènes spécifiques associés au rôle de la cytokine. La transcription de gènes va donc perpétuer le signal pro-inflammatoire (123).

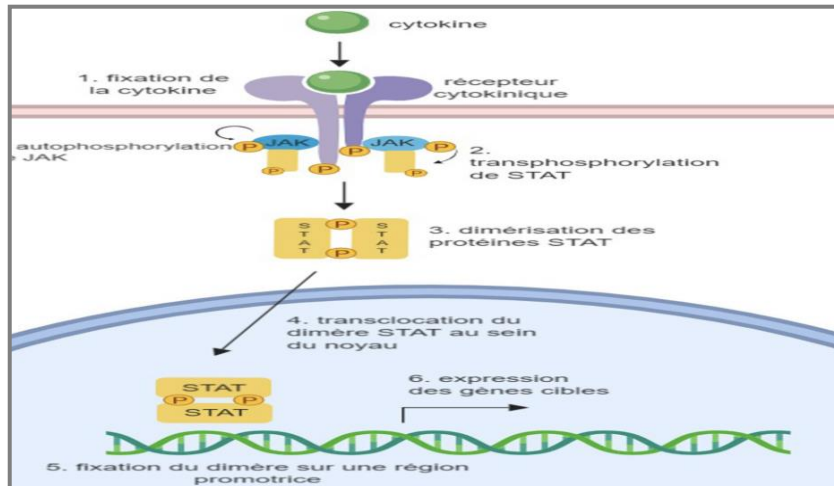


Figure 16 : les étapes de la transduction du signal JAK STAT(123)

4.2.3 La phase de destruction articulaire

4.2.3.1 La lésion cartilagineuse

En état physiologique le remodelage de cartilage implique seulement un type cellulaire, les chondrocytes, qui réalisent à la fois la synthèse de la matrice cartilagineuse composée principalement de collagène de type 2 et de protéoglycanes mais aussi sa dégradation (124). Dans le cas d'une PR, les principaux mécanismes mis en jeu sont décrits ci-dessous et présentés dans la Figure ci-dessous (125).

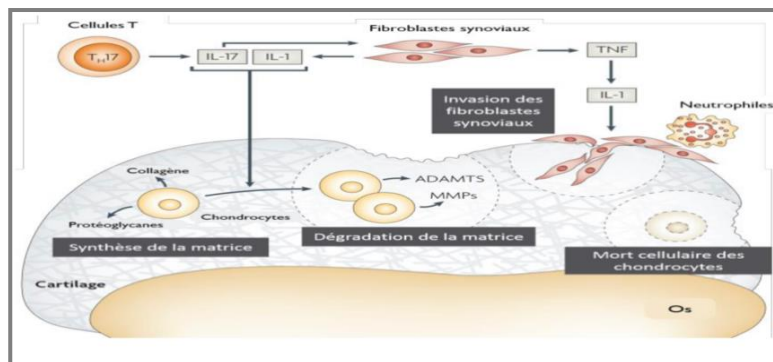


Figure 17 : Dégradation du cartilage dans la PR(81)

Le premier mécanisme est le résultat direct de l'apparition de la synovite. En effet, les acteurs de l'inflammation vont modifier l'environnement biochimique des articulations. Les cellules T et les fibroblastes synoviaux, par exemple, vont produire des cytokines comme les interleukines 1 (IL-1), 7 (IL-7), 17A (IL-17A), le tumor necrosis factor (TNF), capables d'activer chez les chondrocytes leur activité de dégradation. La matrice cartilagineuse sera par conséquent dégradée par différentes enzymes protéolytiques dont les principales sont les métalloprotéinases (MMPs) produites par les chondrocytes mais

aussi par les fibroblastes synoviaux ayant envahi le cartilage (126). De manière intéressante la destruction cartilagineuse peut se dérouler en l'absence de pannus et d'inflammation sévère (127). En effet, le second mécanisme met en jeu une modulation phénotypique des chondrocytes entraînant une augmentation de leur apoptose et la formation de lacunes (128). Concernant la séquence temporelle de dégradation du cartilage, il est supposé que la perte des protéoglycanes précéderait et faciliterait la dénaturation du collagène de type 2 et par conséquent, la destruction du cartilage, provoquant une raideur puis une déformation articulaire (127).

4.2.3.2 Le remodelage osseux dans la PR

La PR est marquée par une érosion osseuse avec un risque fracturaire chez les patients multiplié au moins par 1,5 (129). A la fois systémique et locale, cette perte osseuse est due à deux principaux mécanismes : l'auto-immunité et l'inflammation (130).

Le premier mécanisme est mis en place dès le stade de PR préclinique. En effet, l'architecture osseuse corticale est précocement altérée chez les patients PR-ACPA positif, en l'absence d'inflammation, laissant supposer un rôle direct des ACPA dans le remodelage osseux (131). Des études *in vitro* ont démontré que les ACPA anti vimentine exprimés par les ostéoclastes, sont capables de lier et activer ces derniers et d'induire une résorption osseuse une fois injectés chez la souris (132) (133). L'étude de Krishnamurthy (134) a montré qu'en l'absence de synovite, l'activation ostéoclastique par les ACPA se fait via la libération d'IL-8 et bloquer cette interleukine prévient en partie la perte osseuse *in vitro* et *in vivo*. S'ajoute un rôle essentiel des enzymes clés de la citrullination : les PADs, dans ce processus et dans la différenciation des ostéoclastes. L'ajout d'un inhibiteur des PADs comme la chloramidine *in vitro* inhibe la différenciation des ostéoclastes (134).

Concernant la perte osseuse locale associée à l'inflammation, les techniques d'histologies ont pu montrer la présence au niveau de l'interface entre os et pannus, des marqueurs de la différenciation et de l'activation ostéoclastique RANK (135). En effet, les acteurs de la synovite vont libérer des cytokines pro-inflammatoires ou des facteurs proostéoclastogéniques dans le microenvironnement osseux capables de moduler le remodelage osseux. On peut notamment observer la libération de M-CSF par les cellules T ou RANKL par les cellules T et FLS qui vont activer la différenciation des ostéoclastes (80).

Les ostéoblastes contribuent, eux aussi, à la perte osseuse dans la PR. Ils modulent la différenciation et la fonction des ostéoclastes en produisant le principal facteur de différenciation RANKL (135).

- **Le rôle du système RANK-L/RANK/Ostéoprotégérine dans la destruction osseuse :**

Certaines données suggèrent l'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse généralisée observée au cours de la PR (136) .

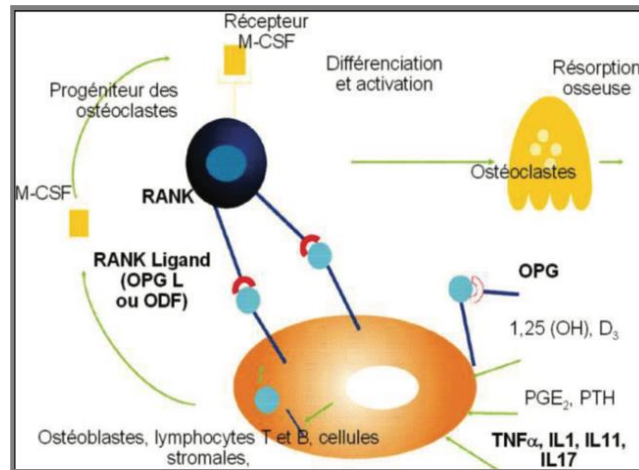


Figure 18 : implication du système RANK-L/RANK/OPG(136)

-RANK-L, cytokine appartenant à la famille du TNF α , est exprimée à la surface des ostéoblastes mais aussi sécrétée sous sa forme soluble par les lymphocytes T et B, les synoviocytes fibroblastiques (FBS) et les cellules stromales. La production de RANK-L est augmentée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF α , l'IL6 et l'IL-17 mais également par la PTH et la 1,25 dihydroxy-vitamine D3 (136).

- RANK, récepteur membranaire de RANK-L, est présent sur les précurseurs ostéoclastiques, les ostéoclastes matures, les chondrocytes et les cellules dendritiques. La liaison de RANK-L à son récepteur membranaire RANK, ainsi que la fixation du MCSF à son récepteur présent sur les pré-ostéoclastes, favorisent la différenciation, l'activation et la survie des OC et donc la résorption osseuse. RANK-L est trouvé à des concentrations élevées aussi bien dans le liquide synovial que dans le serum des patients atteints de PR expliquant un retentissement osseux à la fois local et systémique(137) .

- L'ostéoprotégérine (OPG), glycoprotéine de la famille du récepteur au TNF, est un récepteur soluble qui va se fixer sur RANK-L. se comportant comme un leurre, elle empêche la fixation de RANK-L sur son récepteur RANK inhibant ainsi la résorption osseuse . L'œstradiol et le TGF-B favorisent la production d'OPG (137) .

5. LA CLINIQUE DE LA PR

La PR présente une grande variabilité clinique. Le mode de début de la maladie varie d'un patient à l'autre . La maladie se divise en deux phases cliniques : une phase initiale qui peut durer de quelques mois à plusieurs années, et une phase d'état qui se caractérise par des lésions articulaires et extra-articulaires (138) .

5.1 La PR débutante

La PR débutante correspond à une atteinte bilatérale , fixe et symétrique des membres sans signe extra articulaire associé . A ce stade le diagnostic clinique précoce est fondamental (139) (140) .

4.1.1 les manifestations osteoarticulaires de la polyarthrite rhumatoïde

La synovite est le signe clinique détectable à la palpation . Il s'agit d'un gonflement articulaire résistant, parfois tendu, lié à l'épanchement synovial . Il faut le différencier des arthralgies , douleurs sans tuméfaction (140) .

Dans 90 % des cas, les articulations des poignets et des doigts sont affectées . La présence d'une oligo-arthrite distale entraîne des douleurs localisées au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes , principalement au niveau du deuxième et du troisième doigt, ainsi qu'au niveau des articulations interphalangiennes proximales . Il y a également une atteinte des articulations métatarso-phalangiennes au niveau de avant-pieds. Toutes ces affections articulaires sont bilatérales, fixes et symétriques (140) .

Les douleurs associées sont des douleurs d'horaires inflammatoires . Ce type de douleur s'installe en deuxième partie de nuit et il est responsable d'un dérouillage matinal . Ce dérouillage dure en moyenne plus de trente minutes. L'enraidissement articulaire diminue ensuite . Outre cette raideur matinale , les signes cliniques sont plutôt discrets (139) .

4.1.2 Les autres manifestations de la phase débutante

Dans 90% des cas, PR débutante s'accompagne d'un syndrome inflammatoire . Environ 10 à 15% des cas présentent une polyarthrite aiguë fébrile caractérisée par une fièvre supérieure à 38,5°C et une altération de l'état général (141) .

Dans des cas plus rares (moins de 10%) , d'autres manifestations peuvent également être observées comme des signes révélateurs :

- Une atteinte rhizomélique, qui se caractérise par une prédominance de l'atteinte des hanches et des épaules, plus fréquemment observée chez les personnes de plus de 65 ans .
- Un rhumatisme caractérisé par des poussées articulaires très inflammatoires, avec une fréquence variable mais récurrente. Ces poussées régressent spontanément en 1 à 2 jours, sans laisser de séquelles .
- Une monoarthrite touchant le poignet, le genou ou une ténosynovite, qui peut évoquer une arthrite septique ou une arthrite microcristalline (139).

- Une forme arthralgique sans gonflement articulaire, qui présente un risque plus élevé d'évolution vers une PR , notamment en présence d'un parent au premier degré déjà atteint de la maladie (142) .

5.2 La PR dans la phase d'état

La PR entre dans sa phase d'évolution avec des lésions articulaires caractéristiques qui sont souvent fixes , bilatérales et symétriques . Avec le temps , ces lésions peuvent devenir déformantes , destructrices et invalidante . En plus de ces lésions , d'autres manifestations tendineuses et extra-articulaires peuvent également se développer . Elles sont détectée fréquemment chez les femmes que chez les hommes, est peuvent apparaitre a tous âge (143) .

5.2.1 Les atteintes articulaires

Au cours de la phase chronique, les synovites se manifestent par des enflures articulaires qui causent des érosions et des déformations (138) . La PR évolue par des poussées successives , qui peuvent être déclenchées par des facteurs extérieurs , et qui sont intercalées par des phases de rémission incomplètes . Chaque poussée entraîne une aggravation des lésions existantes et souvent l'apparition de nouvelles articulations touchées . Ainsi, dans certaines formes sévères de PR , l'accumulation des poussées et des atteintes articulaires peut entraîner un handicap fonctionnel important (144) .

Cette pathologie peut toucher toutes les articulations du corps . Cependant , le rachis dorsal , le rachis lombaire et les articulations sacro-iliaques sont très rarement touchés. Au contraire , les mains et les pieds sont les articulations les plus souvent atteintes par la maladie (145) (146) (147) .

5.2.1.1 L'atteinte des doigts

Qui est souvent la plus caractéristique , et la première manifestation de la maladie. Les déformations les plus spécifiques sont :

5.2.1.1.1 La déviation cubitale des doigts

Cette déformation consiste en la déviation des quatre derniers doigts vers le bord cubital de la main, d'où son nom de déviation « en coup de vent » (148) . Elle touche généralement la main la plus utilisée . Cette déviation cubitale est principalement associée à l'inflammation des articulations MCP (142) . La gêne fonctionnelle qui en résulte varie d'un patient à l'autre . Elle est presque systématiquement associée à des atteintes des poignets et à diverses déformations des doigts (142) .



Figure 19 : Déviation cubitale des doigts(149)

5.2.1.2 Les autres déformations des doigts

Il existe plusieurs autres types de déformations des doigts qui peuvent affecter les patients . Même si elles sont moins courantes que la déviation « en coup de vent » , elles peuvent néanmoins causer une invalidité importante . Certaines personnes souffrent de plusieurs types de déformations sur la même main , ce qui rend leur prise en charge plus complexe(150) .

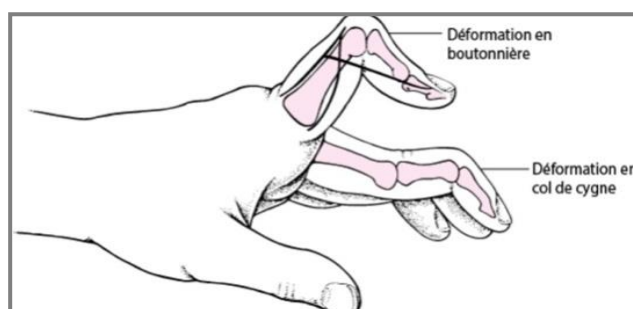


Figure 20 : Déformation en boutonnière et en cole de cygne(151)

- **Déformation « en boutonnière » :**

Cette déformation concerne surtout le quatrième et le cinquième doigt. Elle est causée par une flexion de l'interphalangienne proximale suivie d'une hyper-extension de l'interphalangienne distale (152) .



Figure 21 : Déformation en boutonnière(152) .

- **Déformation « en col de cygne » :**

Bien que moins fréquente que la précédente , elle est beaucoup plus grave . Elle peut entraîner une perte presque totale de la capacité de préhension et touche principalement l'index et le majeur . Cette déformation se produit lorsqu'il y a une hyperextension de IPP et une flexion de IPD (150) .



Figure 22 : Déformation en col de cygne(152)

- **Déformation « en maillet » ou « en marteau »**

Il se caractérise par une flexion permanente de l'interphalangiennedistale . Elle ne touche qu'environ 5% des patients et n'entraîne pas une grande gêne fonctionnel (150) .

5.2.1.3 Les atteinte du pouce

Les atteintes des pouces sont fréquentes dans le cas de la PR , en particulier la déformation du « pouce en Z » et , dans une moindre mesure , le « pouce adductus ». Ces deux types de déformations peuvent entraîner une perte importante de la capacité de préhension(150) .

5.2.1.3.1 La déformation du « pouce en Z »

Se développe progressivement pour aboutir à une flexion de la métacarpo-phalangienne (MCP) et une hyper-extension de l'interphalangienne du pouce . Cette atteinte est souvent associée à une déviation cubitale des doigts qui éloignent encore l'index du pouce , ce qui réduit encore davantage la capacité de préhension (153) .



Figure 23 : Déformation du pouce en Z(153)

5.2.1.3.2 La déformation du « pouce adductus »

Est moins fréquente que celle du « pouce en Z », mais peut être aussi invalidante dans sa forme sévère . Elle est causée par une arthritetrapézo-métacarpienne , qui entraîne une luxation en adduction de l'ensemble du pouce en raison de l'action de l'adducteur du pouce(152) .



Figure 24 : Déformation en pouce adductus(154)

5.2.1.4 Les atteintes des poignets

Sont très courantes dans la PR et souvent associées à des signes radiologiques . Ces altérations articulaires peuvent être de deux types et sont souvent associées aux atteintes des doigts décrites précédemment (155) . L'une d'entre elles c'est :

5.2.1.4.1 L'atteinte radio cubitale inférieure ou radio ulnaire distale

qui correspond à une luxation dorsale de la tête cubitale appelée « en touche de piano ». Cette déformation fréquente et précoce dans la PR est responsable d'une tuméfaction chronique sur le dos du poignet (155) .



Figure 25 Styloïde ulnaire en "touche de piano"(156)

5.2.1.4.2 L'atteinte radio-carpienne

Peut causer une douleur instable du poignet et dans certains cas, mener à une luxation du carpe qui se traduit par une déformation du poignet appelée « en dos de chameau ». Cette apparence est causée par l'enflure de la synovite chronique du poignet (premier gonflement) et de l'enflure des MCP (deuxième gonflement) . L'atteinte radio-carpienne peut causer une restriction plus ou moins importante des mouvements de flexion et d'extension du poignet. La prescription précoce d'un appareil de repos adapté peut empêcher ce défaut (157) .



Figure 26 : Déformation en dos de chameau(157)

5.2.1.5 Les atteintes des pieds

Près de 90% des patients souffrant de PR présentent des atteintes articulaires au niveau des pieds. Ce sont des lésions très précoces, ces manifestations entraînent progressivement de graves troubles de la marche et parfois un handicap majeur (158).



Figure 27 : Déformation des pieds(159)

La lésion la plus caractéristique concerne la région avant-pied, causée par la synovite des articulations métatarso-phalangiennes. La luxation de la première phalange des orteils est très douloureuse et peut entraîner une déformation en forme de griffe. Ces blessures conduisent à un avant-pied plat. L'avant-pied s'aggrave souvent avec un hallux valgus (déviation de l'hallux vers l'extérieur) et un quintus varus (déviation du cinquième orteil vers l'intérieur)(144).

5.2.1.6 Les autres atteintes articulaires

Les articulations autres que celles décrites précédemment sont moins systématiquement touchées par la pathologie.

5.2.1.6.1 Les atteintes des épaules

Ces arthropathies de l'épaule se manifestent par une limitation douloureuse de l'amplitude articulaire qui, si elle n'est pas traitée, évolue vers une raideur de l'épaule, responsable d'un handicap fonctionnel majeur. De plus, ces changements peuvent causer des maux de dos chroniques(150).

5.2.1.6.2 Les atteintes du coude

Affectent près de 50 % des patients et altèrent généralement la capacité de redresser le bras de plusieurs degrés. Ce n'est qu'avec une inflammation aiguë de l'articulation du coude que le mouvement est douloureux et très limité (150).

5.2.1.6.3 Les atteintes du rachis cervical

Une lésion du rachis cervical affecte également environ 60% des patients avec une préférence pour les PR érosives et anciennes. Les symptômes cliniques les plus fréquents sont des douleurs dans la partie supérieure du cou, une limitation douloureuse des mouvements de rotation et une antipulsion de la tête. Le principal risque de ces blessures est la luxation de l'axoïde apical antérieur, qui peut entraîner une compression de la moelle

épineuse souvent mortelle avec des symptômes neurologiques. L'IRM permet d'évaluer ces risques neurologiques et aide à la décision d'interventions neurochirurgicales si nécessaire (160) .



Figure 28 : atteinte du rachis cervica(160).

5.2.1.6.4 Les atteintes des hanches

La polyarthrite rhumatoïde de la hanche est relativement rare et survient souvent à la fin Lorsque d'autres articulations sont déjà gravement atteintes . De plus, elle n'est souvent découverte qu'en présence d'une atteinte radiologique de l'articulation de la hanche. Si S'avère symptomatique, la condition nécessite souvent une intervention chirurgicale (161).

5.2.1.6.5 Les atteintes de genou

plus de la moitié des patients souffrent d'affections du genou , se manifestant par des épanchements articulaires et un risque de luxation capsulo-ligamentaire et de déviation. Une particularité des genoux polyarthritiques est l'apparition d'un kyste de Baker de taille variable, peu douloureux mais pouvant causer des problèmes mécaniques à la flexion et un œdème du membre inférieur s'il est volumineux. La plus grosse complication de ce kyste est la rupture spontanée (161) .

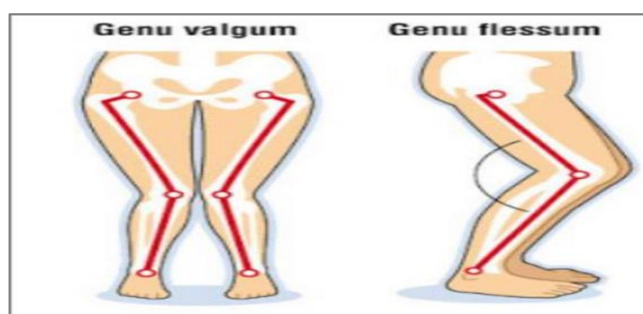


Figure 29 : Anomalies des axes des genoux(162)

5.2.1.6.6 Les atteintes des chevilles

Une blessure à la cheville provoque des symptômes de dorsiflexion et de flexion plantaire et des difficultés à marcher . La douleur à la cheville Est le plus souvent associée à des lésions du pied(150) .

5.2.2 Les manifestations extra-articulaires

Confirment le caractère systémique de la PR. Elles sont inconstantes et variables, principalement chez les patients atteints de PR érosive, ancienne et fortement séropositive(163) .

Tableau 1 : Les principales manifestations extra articulaire de la PR(163)(164)

Signe généraux	Asthénie. Anorexie amaigrissement
Tendons	Ténosynovite très fréquents
Muscle	<ul style="list-style-type: none"> - Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire - Amyotrophie secondaire a une névrite - -myosite - -Myopathie d'origine médicamenteuse
Nodules rhumatoïde sous cutanées	10-20%
Syndrome de Gougerot-Sjögren	25%
Coeur et vaisseaux	<ul style="list-style-type: none"> - Péricardite 2 à 10% - Lésions valvulaires spécifiques 2 à 4% - Bloc auriculo-ventriculaire (rare.) - Vascularite
Poumons et plèvre	<ul style="list-style-type: none"> - Pleurésie 2 a 4% - Dilatation des bronches 10 à 20% - Fibrose interstitielle diffuse 1 à 5% - Nodules rhumatoïdes pulmonaires 1% - Bronchiolite oblitérante - Syndrome de Caplan-Colinet
Système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropathie par compression juxta-articulaire ou cervicale . - Névrites ischémiques (vascularite) 1% . - Nevrites sensibles distales. - Compression médullaire cervicale .
Oil	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome sec secondaire 25% - Sclérite 2 à 5% - Episclérite 2 à 5 %
Adénopathie	20-30%
Splénomégalie	<ul style="list-style-type: none"> - 6-7% Leuconéutropénie + ulcère des jambes = syndrome de felty
Système hématopoïétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie quasi constante - Hyperplaquetose
Amylose	<ul style="list-style-type: none"> - Rénale de type AA 5%

5.2.2.1 Les manifestations tendineuses

Comme nous l'avons déjà vu, la tendinite est un indicateur fort de PR. A l'inversion de la phase initiale. Ils sont presque constants dans la phase d'état. La présence et la fréquence de ces symptômes s'expliquent par la similarité histologique entre la membrane synoviale et les gaines péri tendineuses. La ténosynovite affecte principalement les mains, les pieds et les chevilles. Les ténosynovites des doigts extenseurs ou fléchisseurs sont fréquentes au niveau de la main et peuvent donc intéresser le canal carpien(150).

La ténosynovite peut présenter différentes caractéristiques selon sa nature et sa localisation. Ces manifestations tendineuses peuvent entraîner un handicap fonctionnel, même en l'absence de lésions articulaires.

5.2.2.2 PR et ostéoporose

L'ostéoporose affecte de 20 à 30 % des patients atteints de la PR et augmente le risque de fractures ostéoporotiques(165). Ce risque élevé semble être lié à la durée et à la gravité de la maladie, ainsi qu'à la prise de corticoïdes(166)(128)(167)(168)(169). Une étude rétrospective menée en Algérie, qui a inclus 98 patientes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, a confirmé l'augmentation du risque d'ostéoporose chez les patientes atteintes de cette maladie (34 %)(170). Cette étude précise également que la durée de l'évolution de la PR, le degré de handicap (score HAQ) et l'inflammation représentent les principaux facteurs de risque d'ostéoporose chez ces patientes(170)(171). La polyarthrite rhumatoïde favorise la perte osseuse par le biais de l'inflammation chronique (160). Il est probable que les cytokines jouent un rôle clé dans ce processus (160).

5.2.2.3 Le syndrome sec (GougerotSjogren)

Le syndrome sec, également appelé syndrome de Gougerot-Sjogren, est présent dans 20 à 25 % des cas et se caractérise par une xérophtalmie, une xérostomie et une sécheresse des muqueuses. Il s'agit d'une maladie auto-immune systémique qui peut entraîner une asthénie et des douleurs articulaires sans érosion osseuse ou atteinte du cartilage (172). Bien que le syndrome de GougerotSjogren altère la qualité de vie, il n'est pas grave et n'affecte pas l'espérance de vie (163).

5.2.2.4 Les nodules rhumatoïdes

Présents chez 10 à 20% des patients, les nodules rhumatoïdes apparaissent après quelques années de dévolution de la maladie (173). Ils touchent préférentiellement les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde avec facteur rhumatoïde ou anticorps anti-CCP positifs. Ces nodules se manifestent sous la forme de nodules hypodermiques fermes, indolores et très souvent mobiles, Ils se situent généralement le long de la ligne cubitale de l'avant-bras, à sa face postérieure, ainsi qu'au niveau du coude. On les retrouve également sur le dos des doigts. Ces nodules peuvent également apparaître au niveau du tendon d'Achille, des pieds et de la hanche (160)(174).

Du point de vue histologique, le tissu conjonctif qui entoure les cellules des nodules est caractérisé par une hypervascularisation, une fibrose et une infiltration de lymphocytes et de plasmocytes. Leur évolution et leur taille sont indépendantes, bien qu'elles puissent être influencées par certains traitements médicamenteux (174) (160) .

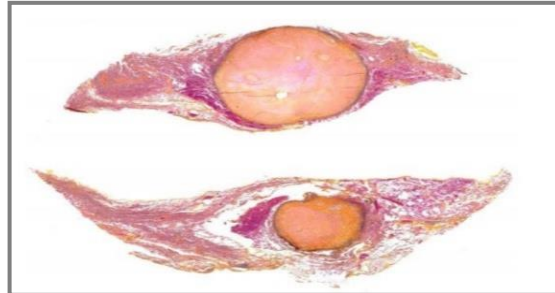


Figure 30 : histologie des nodules rhumatoïdes(175)

Il est important de mentionner que des nodules rhumatoïdes peuvent parfois être détectés dans le tissu pulmonaire (141) (144) .



Figure 31 : Nodules rhumatoïdes distaux(173)

5.2.2.5 PR et Atteintes pulmonaire

Des pneumopathies interstitielles diffuses sont fréquemment observées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) (176) (177). Elles affectent principalement les hommes fumeurs présentant une PR nodulaire et une forte positivité du facteur rhumatoïde (FR) et des anticorps anti-CCP. Ces affections pulmonaires sont graves et réduisent l'espérance de vie des patients(142) .

La fibrose pulmonaire interstitielle (FPI) est le symptôme pulmonaire le plus courant, présent dans 5 à 20% des cas de PR(177) .

5.2.2.6 PR et risque cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité élevée chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde (PR) (144) (178) (179). Bien qu'aujourd'hui les biothérapies permettent d'avoir une espérance de vie quasi identique à la population générale sans PR, il est admis que la PR est associée à une réduction de l'espérance de vie (180).

5.2.2.7 PR et Atteinte rénale

Les lésions rénales chez les patients souffrant de PR sont généralement d'origine iatrogène, plutôt que de la maladie elle-même (181) (182). Selon les études, la prévalence de la lésion rénale est estimée entre 5 et 50% (183). La principale complication rénale de la PR est l'amylose rénale : sa fréquence est estimée à 0,1% des PR. L'amylose est dite secondaire de type AA (protéine amyloïde sérique A) et est due à l'inflammation chronique PR induite (184) (139; 140).

5.2.2.8 Les autres atteintes extra articulaires

Dans 20 à 30% des cas, on retrouve des adénopathies, qui sont généralement superficielles, mobiles et de petite taille (inférieure à 1 cm). Elles sont souvent situées dans les aisselles ou l'aîne (184).

L'anémie est fréquente chez les patients atteints de PR, et elle est généralement corrélée à l'intensité du syndrome inflammatoire (185).

Chez les patients atteints de PR ancienne et érosive, d'autres manifestations hématologiques sont possibles, notamment le syndrome de Felty, qui se caractérise par une leucopénie, une neutropénie et une splénomégalie. Cela est lié à un mauvais pronostic en raison d'une susceptibilité accrue aux infections.

Des signes généraux tels que l'asthénie, l'amaigrissement ou la fébricule ne sont pas rares chez les patients atteints de PR (145).

une atteinte ophtalmologique est rare mais Possible : il s'agira de sclérite ou d'épisclérite (1 à 5 %). L'inflammation de l'œil pourra entraîner flou visuel, xérophtalmie, douleur ou rougeur.

Les germes pathogènes représentent en effet un risque potentiel. Par ailleurs, des manifestations poly-organiques plus rares peuvent être liées au mécanisme auto-immun systémique. Celles-ci incluent des vascularites, des polynévrites, des troubles digestifs, le syndrome de Raynaud et des troubles cutanés tels que l'érythème vermillon (184).

Les patients atteints de PR peuvent également être exposés à des risques de divers types de cancers tels que les cancers du poumon, les cancers lymphoprolifératifs et les cancers de la peau non mélanome. Ces risques peuvent être associés à des processus inflammatoires systémiques non contrôlés.

5.3 PR et co-morbidités

L'évolution du PR est très hétérogène avec des formes graves pouvant comporter des manifestations viscérales impliquant le pronostic vital, et pouvant engendrer des destructions articulaires rapides, source de handicap majeur (186) . Cette maladie entraîne une mortalité précoce, car l'espérance de vie diminue de 5 à 10 ans par rapport à la population générale . Cette diminution de l'espérance de vie est due à des troubles cardiovasculaires tels que les accidents vasculaires cérébraux et les cardiopathies ischémiques liées à l'athérosclérose, des troubles infectieux, ou des troubles rénaux, notamment ceux liés au phénomène d'amylose. Ce dernier se caractérise par le dépôt massif de protéines insolubles dans les tissus qui colmatent le filtre.

L'inflammation joue un rôle important dans l'apparition de ces comorbidités. Elle est tout d'abord associée à une réponse auto-immune excessive, mais également à d'autres phénomènes tels que la sédentarité, le surpoids et l'obésité, les dyslipidémies, les troubles du métabolisme des glucides, caractéristiques du syndrome métabolique (186) .

6. LE DIAGNOSTIC DE LA PR

L'un des défis actuels dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est de poser le plus tôt possible le diagnostic afin d'initier un traitement rapidement pour en ralentir l'évolution (187) . Il doit être évoqué devant certains signes cliniques et confirmé le plus tôt possible (idéalement dans les 6 semaines) par l'examen clinique du rhumatologue ainsi que par des examens biologiques et d'imagerie (radiographies et échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels (188) .

6.1 Les critères de classification

Avant 2010, le diagnostic de la PR était basé sur un ensemble de critères établis par le Collège Américain de Rhumatologie ACR datant de 1987(189) .

Mais par le manque de sensibilité de ces critères étant donné qu'ils utilisent que le FR comme marqueur biologique et n'incluent pas les ACPA qui sont maintenant demandés en routine par les rhumatologues pour leur grande spécificité dans la PR , des nouveaux critères ont été élaborés en 2010 conjointement par l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) (190) .

Tableau 2 : Critères de diagnostics selon ACR /EULAR 2010(189)

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

- Critères de classification de la PR : calculer les scores des domaines A à D : un score $\geq 6/10$ est nécessaire pour classer le patient comme atteint de PR.

- Faibles taux : taux inférieurs ou égaux à trois fois la limite supérieure de la normale

- Forts taux : taux supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale

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 (189) . Le danger principal de leur utilisation en tant que critères diagnostiques est le risque de diagnostic, et donc de traitement, par excès (187) .

6.2 L'examen clinique

Le diagnostic clinique de la PR est évoqué s'il existe plusieurs de ces signes cliniques :

- Une raideur/ douleur articulaire matinale de plus de 30 minutes

- Une durée d'évolution des symptômes supérieure à 6 semaines
- Une arthrite d'au moins 3 articulations touchant les poignets, les métacarpo-phalangiennes ou les inter-phalangiennes proximales des mains
- Une atteinte symétrique
- Une douleur à la compression latérale des métatarso-phalangiennes ou des métacarpo-phalangiennes

Au cours de cet examen clinique, le praticien doit également se renseigner sur les antécédents familiaux de la maladie dans la famille du patient (191) .

6.3 Les marqueurs biologiques

Le poids des marqueurs biologiques apparaît faible dans les critères de classification proposés par l'American College of Rheumatology (ACR), la présence des facteurs rhumatoïdes représentant le seul critère biologique prenant en compte les aspects diagnostiques de la maladie (192) . Le poids diagnostique des marqueurs biologiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) devient plus important depuis l'apparition des critères ACR/EULAR 2010 , avec un total maximal de 4 points sur 10 si on les considère dans leur ensemble (tests sérologiques et marqueurs de l'inflammation), et sachant que le diagnostic de la maladie, fondé essentiellement sur la présence d'atteintes articulaires, est porté à partir de 6 points seulement (189) .

Pour cela 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 (193)(194) .

Tableau 3: Examens biologiques indispensables au diagnostic

Examens biologiques indispensable au diagnostic
<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse de sédimentation et protéine-C-réactive • Hémogramme • Transaminases • Créatinémie et bandelettes urinaires • Facteur rhumatoïde et anticorps anti-peptides citrullinés • AC antinucléaire • Sérologie virale : hépatite B et C

6.3.1 Les marqueurs de l'inflammation

Un syndrome inflammatoire non spécifique est observé chez 90% des patients atteints d'une PR, caractérisé par une augmentation de la VS et de CRP, toutefois l'absence de ces paramètres n'élimine pas le diagnostic, sur l'électrophorèse on peut observer une augmentation des α_2 globulines et parfois des gammaglobulines. L'hémogramme peut révéler une anémie modérée hyposidérémique (d'origine inflammatoire) ou une anémie

hémolytique, et parfois une hyperleucocytose avec polynucléose ou une hyperthrombocytose (192).

6.3.2 Les marqueurs immunologiques

6.3.2.1 Les facteurs rhumatoïdes

Le FR représente un auto-anticorps dirigé contre la fraction constante des immunoglobulines G. Il peut s'agir de diverses catégories mais dans la pratique quotidienne, on ne s'intéresse généralement qu'aux IgM anti-IgG (195) (196) ce marqueur biologique est reconnu pendant plusieurs années comme étant un marqueur de diagnostic et de pronostic de la PR. Il peut être détecté chez 60 à 80% des patients atteints (197). La spécificité du FR est de 65 à 85%. Elle est plus élevée chez les patients avec un tableau clinique de PR plus développé. Cependant, on peut le détecter dans d'autres maladies auto-immunes, telles que (198) :

Tableau 4: Pourcentage de patients positifs au facteur rhumatoïde en fonction de la maladie

Maladie	Pourcentage de malades positifs au FR
Polyarthrite Rhumatoïde (> 2 ans)	≈ 70 %
Gougerot-Sjögren	50 à 80 %
Lupus systémique	20 à 30 %
Sclérodémie systémique	10 à 20 %
Cryoglobulinémie mixte	> 90 %

En dépit de cela, l'utilité du FR dans le diagnostic et le pronostic de la PR a été bien établie. Il s'agit de l'un des sept critères révisés ACR 1987 pour la classification de la PR permet de sélectionner des sujets pour des études de recherche et d'essais cliniques (199). Les résultats des tests du FR doivent être interprétés en fonction de la symptomatologie clinique et du titre. Chez les patients présentant une arthrite indifférenciée débutante, la présence de FR à titre élevé peut différencier les patients atteints de PR des autres causes (200). Une détection supplémentaire d'autres isotypes non IgM, en particulier les IgA et IgG, peut renforcer l'utilité diagnostique et pronostique du FR (196) (201). Il est également bien connu qu'une augmentation du FR dans le sérum peut précéder l'apparition de la maladie. Le FR est même parfois considéré comme un marqueur d'activité de la PR et son déclin pendant le traitement serait un signe de bonne réponse thérapeutique (202).

La recherche du FR peut être effectuée à l'aide des méthodes d'agglutination, des méthodes automatisées (néphélométrie, turbidimétrie) ou des tests immunoenzymatiques (ELISA) (196).

6.3.2.2 Les anticorps anti-peptide citrullinés ACPA

La découverte des ACPA a marqué un tournant décisif dans le diagnostic de la PR (201). Les ACPA ciblent les résidus de citrullines de différentes protéines telles que

fibrine, le fibrinogène, la vimentine, le collagène de type I ou II, les protéoglycanes, l'α-énolase, les histones... ainsi que des composants microbiens comme les antigènes nucléaires du virus Epstein-Barr (EBNA-1) ou l'α-énolase de *Porphyromonas gingivalis* (203) Plus spécifique que le dosage du FR dans le diagnostic de la PR, les tests ELISA de détection des ACPA utilisent des variants cycliques des peptides citrullinés nommés test de première ou de seconde génération (CCP1 et CCP2 respectivement) et plus récemment celui de troisième génération (CCP3) (204) (201).

Tableau 5 : les Anticorps anti peptide cycliques citrulinés(201)(204)

Anti- CCP	Antigènes cibles	Sensibilité%	Spécificité %
Anti-CCP-1	Peptides linéaires citrullinés dérivés de la filaggrine humaine	41-68	90-99
Anti-CCP-2	Peptides citrullinés synthétiques de Structure conformationnelle sélectionnés pour leur réactivité avec les sérums de PR	64-77	>95
Anti-CCP-3	Peptides citrullinés testés sur un grand nombre de patients atteints de PR et de sujets contrôle (contenant plus de protéines citrullinées réagissant avec les sérums PR, par rapport aux anti-CCP-2)	69-79	87-95

La sensibilité et la spécificité des tests ELISA ACPA varient en fonction du stade de la PR (205) .

Tableau 6 : la Sensibilité et la spécificité des anti CCP selon le stade de maladie

Sensibilité et spécificité des anti -CCP		
	Sensibilité %	Spécificité %
PR préclinique	34	98
PR précoce	58	94
PR établie	88	93

6.3.2.2.1 L'Intérêt diagnostique des anti-CCP

- **Intérêt prédictif :**

Les anticorps anti-CCP sont souvent présents avant même la manifestation de la symptomatologie typique de l'arthrite rhumatoïde. Des études montrent que le test anti-CCP2 peut être positif très longtemps (jusqu'à 14 ans) avant la manifestation des symptômes arthritiques, et permet l'identification de patients à haut risque de développer une arthrite rhumatoïde (206) (207). Ces observations ont donné le projet de nouveaux critères permettant d'estimer le risque de future PR chez des patients présentant une arthrite indifférenciée.

- **Interet pronostic :**

L'anti-CCP2 peut très bien être utilisé comme marqueur pronostique. La validité de ce test pour prédire l'évolution vers des lésions articulaires érosives au stade initial de l'arthrite rhumatoïde a été confirmée par plusieurs études d'évolution. La présence d'anticorps anti-CCP et de FR dans le sérum de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde est significativement associée à une progression radiologique importante (208). Sur la base de ces données confirmant leur rôle prédictif et pronostique, les anti-CCP ont été inclus en tant que nouveau critère sérologique de classification de PR depuis l'année 2010 (209) (210) .

6.3.2.3 Les anticorps antinucléaires

Les anticorps antinucléaires(AAN) ou facteurs antinucléaires(FAN) sont des auto-anticorps non spécifique d'organe. Ils sont dirigés contre différents éléments du noyau de leurs propres cellules. Ils sont présents dans certaines maladies auto-immunes et ont un intérêt dans le diagnostic et le suivi de ces affections (211) . Les AAN sont habituellement recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur la lignée cellulaire humaine HEp2 . Le seuil de positivité a régulièrement évolué dans les dernières années et celui qui est généralement retenu de nos jours est de 1/160e (212). Ils sont positifs dans 15 à 30% des cas de PR généralement à taux faibles , mais ils ne sont pas spécifiques de cette pathologie.

cependant ils peuvent aider à orienter le diagnostic. Dans le cas d'une PR, s'ils sont positifs, les anticorps anti-ADN natifs sont en général négatifs (213). En revanche, la présence d'anticorps anti-ADN et d'anticorps anti-nucléaires solubles orientent le diagnostic vers un lupus systémique ou une connectivite (214).

6.4 les examens d'imagerie médicale

6.4.1 La radiographie standard

Sur le plan de l'imagerie, les radiographies standard des mains de face et des avant-pieds de face et de trois quarts gardent dans les recommandations 2018 leur place en tant qu'examen de première intention pour aider au diagnostic de PR lorsqu'il existe des érosions typiques. Le concept d'érosion typique de PR a été défini par l'EULAR : au moins trois articulations érosives parmi les MCP, les interphalangiennes proximales, les poignets et les MTP (142) (189).

D'après certains recueils de Rhumatologie, voici les signes qu'il faut savoir identifier (142) :

- Des érosions périarticulaires au niveau de la synoviale,
- Des géodes intra-osseuses,
- Un pincement articulaire traduisant la destruction articulaire,
- Une ostéoporose épiphysaire qui se caractérise par une augmentation de la transparence radiologique

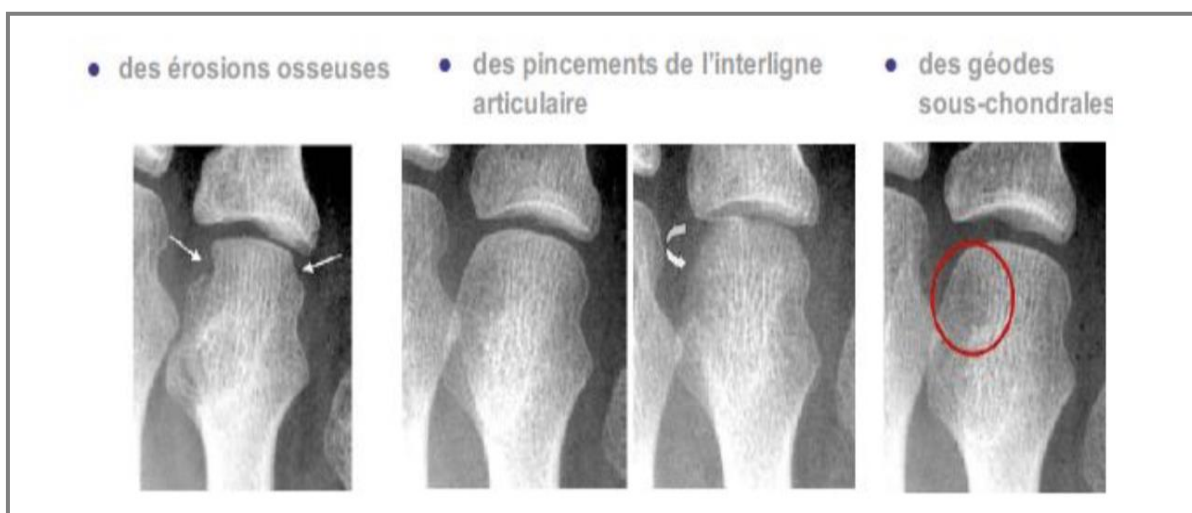


Figure 32 : Radiographie érosions osseuses, des pincements de l'interligne articulaire, des géodes sous chondrales(215)

Cependant, les signes radiologiques de la 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 (216).



Figure 33 : Radiographie de face d'une main atteinte de la PR(217)

6.4.2 L'IRM

Si les radiographies standards sont normales et qu'un doute au niveau diagnostique persiste (ex : articulations symptomatiques), il est possible de rechercher d'éventuelles érosions avec examens plus sensibles tels que l'échographie ou l'IRM (218). Compte tenu des difficultés d'accès, l'IRM n'est pas recommandée en 1ère intention (194)(187) .

L'IRM est la meilleure méthode pour détecter les stades précoces inflammatoires. Elle permet de visualiser une synovite, une ténosynovite et l'œdème osseux, précurseur de l'érosion. Elle a également une meilleure sensibilité que la radiographie standard pour détecter précocement les érosions osseuses. C'est une technique plus sensible aux changements et qui peut être utilisée pour la surveillance de la progression de la maladie (218) .

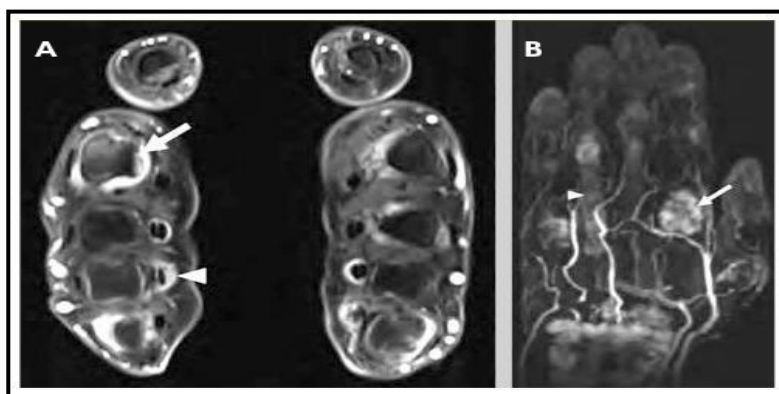


Figure 34 : IRM des mains (218)

- Images (A) axiale en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse et injection IV de gadolinium, et (B) reconstruction coronale de l'angio-IRM dynamique (en phase artérielle) démontrant des synovites étendues (carpienne, métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales, ainsi que desténosynovites des fléchisseurs (têtes de flèches) en relation avec une polyarthrite rhumatoïde en poussée inflammatoire.

6.4.3 L'échographie

L'échographie étant une technique d'imagerie non invasive, peu coûteuse et d'accès facile, elle reste utile pour aider au diagnostic de certains patients, pour la détection de synovites dans certains cas difficiles lorsqu'il y a un doute clinique (sujets obèses, atteints des MTP. . .) ou pour quantifier le nombre d'articulations atteintes (219) Cependant, au vu des données de la littérature, il a été considéré que l'échographie, bien qu'ayant une bonne sensibilité pour détecter les arthrites et les patients à risque de développer une PR, n'était pas systématique car pas assez spécifique du diagnostic de PR(194)(187) .

L'échographie Doppler a une meilleure sensibilité que l'examen clinique et la radiographie pour détecter : les érosions osseuses précoces et les synovites précoces grâce au Doppler couleur (220) . Cependant elle est moins sensible que l'IRM pour la détection d'érosions et il est impossible de réaliser une évaluation exhaustive des lésions en échographie (zones para- articulaires non accessibles sous la sonde) .



Figure 35 : coupe longitudinale au bord radial du 2ème MCP(221)

- à droite et en haut : articulation normale
- à droite et en bas : présence d'une érosion contenant une synovite doppler positif. Syn : synovite ; étoile : érosion chaude .

6.5 Le diagnostic différentiel

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(222). Il convient d'éliminer d'autres formes de rhumatismes inflammatoires(222)(223)(224)(225). On retrouve :

- Les polyarthrites d'origine bactérienne ou virale :

Ce diagnostic est posé après examen cyto bactériologique du liquide synovial ou d'une biopsie synoviale. On retrouve parmi les plus fréquentes les polyarthrites gonococciques, les bactériémies à streptocoque ou staphylocoque, la maladie de Lyme, la syphilis, l'hépatite A ou B, la rubéole, les infections à parvovirus B19(223)(224).

- Les spondylarthropathies :

Ce sont les rhumatismes inflammatoires les plus fréquents après la PR et représentent l'un des diagnostics différentiels principaux. On retrouve l'arthrite réactionnelle, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le rhumatisme des entérocolopathies chroniques, les spondylarthropathies indifférenciées. Il s'agit habituellement d'un tableau d'oligoarthrite ou plus rarement de polyarthrite prédominant sur les grosses articulations, notamment le bassin, et de distribution asymétrique. Il faut rechercher à l'interrogatoire, à l'examen clinique mais également dans les antécédents, les autres signes évocateurs de spondylarthropathie et proposer des radiographies des articulations sacro-iliaques(222)(224).

- La pseudo-polyarthrite rhizomélique :

Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent du sujet âgé chez qui elle représente le diagnostic différentiel principal de la PR. L'association de myalgies, l'absence de signes articulaires distaux, l'absence d'anomalies immunologiques, l'amélioration spectaculaire des symptômes sous l'effet d'une faible corticothérapie orientent vers cette pathologie(223)(224).

- Les connectivites:

La plupart de ces pathologies comportent des manifestations articulaires inflammatoires. On retrouve parmi les plus fréquentes la maladie lupique, le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, la sclérodermie systémique(223).

- Les arthropathies métaboliques avec la goutte polyarticulaire ou la chondrocalcinose(223).

7. ORGANISATION GENERALE ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE

7.1 La stratégie de prise en charge des patients

La prise en charge globale doit être adaptée à chacun des patients. Elle inclut une prise en charge médicamenteuses et non-médicamenteuses. Cela exige une bonne coordination entre l'ensemble des professionnels de la santé(188) .

Les interventions thérapeutiques non-médicamenteuses incluent notamment l'éducation thérapeutique , la gestion des comorbidités , les mesures psychologiques, sociales et professionnelles, la prise en charge non-médicamenteuse de la douleur chronique et la prise en charge rééducative et chirurgicale (226) .

7.2 L'Objectif therapeutique

Le traitement de la PR a pour objectif de fournir aux patients la meilleure qualité de vie possible , en contrôlant leurs symptômes, en empêchant les dommages structuraux et en leur permettant de mener une vie sociale et professionnelle normale (87) .

Actuellement , il est recommandé d'atteindre la rémission clinique notamment dans la PR débutante (194). Cependant dans les formes établies et sévères, il est recommandé d'atteindre au moins un faible niveau d'activité de la maladie (188) .

Dans la PR débutante, atteindre cet objectif "rémission" est extrêmement important, puisque la qualité de la prise en charge à ce stade conditionne l'évolution d'une maladie qui risque de durer toute une vie. La définition de la rémission dans la PR a été l'objet de nombreux débats, mais la meilleure semble être l'absence de signes et de symptômes d'une activité inflammatoire significative (87)(227) Les critères de rémission clinique sont les plus utilisés en pratique courante, et les recommandations précisent que la rémission et l'activité de la maladie doivent être mesurées sur des critères composites validés incluant les indices articulaires (188) .

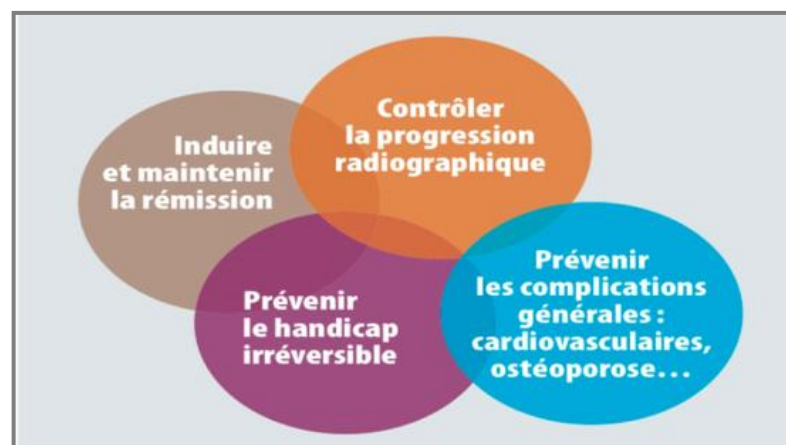


Figure 36 : Les objectifs thérapeutiques dans la PR(228).

7.3 Le « treat to target »

Le Treat-to-Target (T2T) est un concept de stratégie thérapeutique qui a été introduit dans la prise en charge de la PR, depuis 2010 et fait depuis parti des recommandations(241). Ce principe consiste d'abord à définir l'objectif thérapeutique(rémission clinique ou faible activité) puis à suivre le patient d'une manière rapprochée en contrôle serré, en « tightcontrol », pour pouvoir atteindre l'objectif et ajuster, si nécessaire, le traitement (228) .

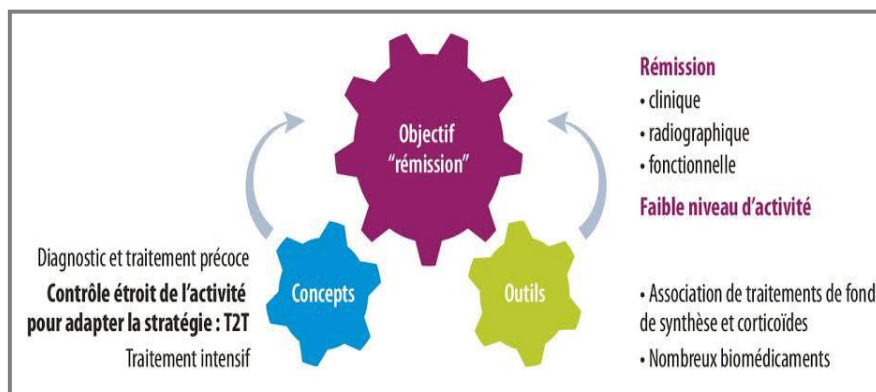


Figure 37 : évolution des stratégies dans la PR : objectif rémission et stratégie treat to target(228)

Un suivi tous les 1 à 3 mois (plutôt mensuel en cas de fort niveau d'activité) est recommandé jusqu'à l'obtention d'une rémission (ou faible niveau d'activité) prolongée, c'est-à-dire confirmée à 3–6 mois. Le suivi pourra ensuite être espacé à tous les 6 mois (188) .

La présence d'une amélioration significative à 3 mois est le premier élément de la réponse thérapeutique et est évaluée par la variation du critère composite utilisé. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté (188) .

Pour suivre l'évolution de la PR, des outils d'évaluation, connus sous le nom de « scores composites » ont été développés. On utilise une multiplicité des scores composites basés sur l'évaluation de différentes variables cliniques, biologiques et fonctionnelles : le DAS et DAS28, le SDAI, le CDAI (188) .

7.4 Les scores utilisés

7.4.1 Le DAS28 Disease Activity Score

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 artulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour les 28 sites articulaires . Il permet d'évaluer l'activité de la maladie au moment du diagnostic, de suivre son évolution et d'évaluer l'efficacité des traitements (230)(231) .

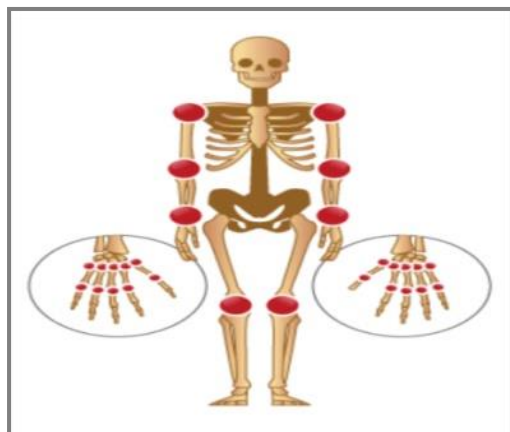


Figure 38 : Représentation schématique des 28 articulations concernées par l'évaluation(231)

Il existe un score DAS et un score DAS 28 :

Tableau 7 : La comparaison entre le Scor DAS et DAS28 et activité de la maladie(191)

	DAS	DAS28
Score	Entre 0 et 10	Entre 2 et 10
Paramètres	<ul style="list-style-type: none"> - NAD sur un total de 53 (232)articulations calculé à partir de l'index artulaire de Ritchie (RAI)(245) - NAG sur un total de 44 articulations(232) - VS (mm/1ère h) - EVA (0 – 100) 	<ul style="list-style-type: none"> NAD sur un total de 28 articulations (232) NAG sur un total de 28 articulations (232) VS (mm/1ère h) EVA (0 -100)
Calcul	$DAS = 0,53938 \times \sqrt{(RAI)} + 0,06465 \times (NAG44) + 0,330 \ln(vs) + 0,00722 \times (EVA \text{ santé globale}).$	$DAS28 \text{ VS} = 0,56 \times \sqrt{(NAD28)} + 0,28 \times \sqrt{(NAG28)} + 0,70 \times \ln(VS) + 0,014 \times (EVA \text{ santé globale})$ $DAS28 \text{ CRP} = 0,56 \times \sqrt{(NAD28)} + 0,28 \times \sqrt{(NAG28)} + 0,36 \times \ln(CRP + 1) + 0,014 \times (EVA \text{ santé globale}) + 0,96.$
Activité	<ul style="list-style-type: none"> - élevée DAS > 3,7 - modérée 2,4 < DAS ≤ 3,2 - faible DAS ≤ 2,4(188) 	<ul style="list-style-type: none"> élevée DAS28 > 5,1 modérée 3,2 < DAS28 ≤ 5,1 faible DAS28 ≤ 3,2(188)
Seuil de remission	DAS < 1,6	DAS28 < 2,6

EVA : état général évalué par le patient sur une échelle analogique (de 0 à 100)(234)
 -0 signifie une absence de la douleur : PR inactive .
 -100 signifie une douleur très intense : PR très active .

7.4.2 Le SimplifiedDiseaseActivity 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) (231)(235) .

Tableau 8 : La formule et l'interprétation de SDAI

La formule			
SDAI = NAD+ NAG + CRP plasmatique +EVA patient + EVA médecin			
L'interpretation de résultat pour l'activité			
élevée SDAI > 26	modérée SDAI > 11	faible SDAI > 3,3	rémission SDAI <3,3

7.4.3 Le ClinicalDiseaseActivity 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 (231)(236).

Tableau 9 : La formule et l'interprétation de CDAI

La formule			
CDAI = NAD + NAG +EVA patient (de 0 à 10)+EVA médecin (de 0 à 10)			
L'interpretation de résultat pour l'activité			
Elevée : CDAI > 22	Modérée : CDAIentre]10–22]	faible : CDAI ≤ 10	En rémission : CDAI ≤ 2,8

- **Le score HAQ :**

Le score HAQ s'intéresse au ressenti du patient par rapport à sa maladie par le biais d'un auto-questionnaire. Il permet l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle du patient PR (237). Un bilan du retentissement fonctionnel est recommandé tous les ans par l'HAS et la société française de rhumatologie (193). Il permet non seulement de faire le bilan de la situation actuelle mais il est également prédictif de l'évolution future, qu'elle soit clinique ou professionnelle (238).

Le patient doit répondre à une vingtaine de questions dans 8 domaines d'activités où il doit indiquer sa capacité à réaliser des tâches de la vie quotidienne sur une échelle de 0 à 3 (0 = aucune difficulté, 3 = impossible) (237). Le score HAQ finale est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués. La valeur de l'indice HAQ peut être interprétée en termes de 3 catégories : difficultés légères à invalidité modérée (HAQ 0 à 1), invalidité modérée à sévère (HAQ 1 à 2), invalidité sévère à très sévère (HAQ 2 à 3) (237).

7.4.4 L'évaluation radiologique

la radiographie standard peut fournir une évaluation objective de l'atteinte structurale dans la PR par la recherche et la quantification du pincement de l'interligne articulaire et des érosions (239). Plusieurs systèmes de scoring ont vu le jour dans la PR afin d'apprécier l'atteinte structurale à un moment donné mais aussi et surtout afin de suivre l'évolution de cette atteinte dans le temps (239), parmi ces derniers il existe le score de Sharp (240).

- **Indice de Sharp :**

Le score de Sharp étudie les articulations des mains et des poignets. 17 sites articulaires ont été retenus pour noter l'érosion et 18 pour le pincement articulaire (241). Pour chaque site, une note d'érosion (entre 0 et 5) et une note de pincement articulaire (entre 0 et 4) est attribuée. Le score global de l'indice de Sharp est la somme des scores d'érosions et de pincements (241). Cet indice a fait l'objet de modification par D. Van der Heijde afin de prendre en compte les articulations de l'avant-pied ainsi que les subluxations et luxations (240).

8. LE TRAITEMENT DE LA PR

8.1 les traitements médicamenteux actuels

Dans la PR , Il existe 2 types de traitements médicamenteux, complémentaires à distinguer :

8.1.1 Traitements symptomatiques (de crise)

Ces traitements sont a action immediate,Ils ont pour but de soulager la douleur et de réduire l'inflammation, on trouve :

- **Les AINS :**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont pour avantage d'avoir une double action : antalgique et anti-inflammatoire. Ils diminuent la douleur, les tuméfactions articulaires, l'impotence fonctionnelle et les raideurs. Cependant, ils ne modifient pas le cours évolutif de la maladie et n'empêche pas la destruction articulaire. Les formes à libération prolongée ont une efficacité pendant la nuit, ce qui permet la prise en charge des douleurs d'apparition nocturne souvent rencontrées dans la PR (14).

- **Les corticoïdes ou les anti-inflammatoires stéroïdiens :**

Grâce à son efficacité rapide sur la symptomatologie de la PR, les GC sont prescrits dès le diagnostic d'une PR et sont très utiles lors d'une poussée inflammatoire mais ils doivent être utilisés sur une courte durée. Les recommandations actuelles prévoient une dose faible ($\leq 7,5$ mg/jour) ou moyenne (10 mg/jour) par voie orale principalement (ou parentérale dans certains cas) de prednisone ou prednisolone en association avec un traitement de fond (242) (87) (235). En comparaison aux AINS, les GC à faible dose possèdent un bon bénéfice clinique à court et moyen terme et permettent de ralentir de manière significative la progression de la pathologie et particulièrement les érosions osseuses (243).

Les corticoïdes pris au long terme ont de nombreux effets indésirables, liés à la dose cumulée c'est-à-dire la quantité prise depuis le début de la maladie. Les principaux sont les suivants : le syndrome de Cushing, la prise de poids, l'augmentation glycémique(diabète), l'ostéoporose, l'hypertension artérielle, le désordre neuro-psychique. La diminution et l'arrêt doivent donc se faire le plus rapidement possible .

8.1.2 Traitements de fond (121)

Ils agissent sur le long terme. Ils visent à contrôler l'activité de la maladie et prévenir les destructions articulaires, ce traitement doit être instauré le plus tôt possible dès que le diagnostic est posé. Ces traitements sont nommés « DMARDs : disease modifying antirheumatic drugs » qui peut être traduit par « modificateurs de la maladie rhumatismale ». On peut les classer en 2 catégories :

Tableau 10 : la Classification de différents traitements de fond utilisés

Traitements de fond	Médicaments
Synthétiques : synthétisés chimiquement	
Conventionnels csDMARDs	Methotrexate, sulfasalazine, chloroquine et hydroxychloroquine
Ciblés tsDMARDs	Baricitinib et Tofacitinib
Biologiques : synthétisés par génie biologique	
Biothérapies bDMARDs	Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab sarilumab, olokizumab, clazakizumab, abatacept et rituximab
Biosimilaires bsDMARDs	Infliximab (CT-P13 et SB2) et etanercept (SB4)

8.1.2.1 Les DMARDsc

8.1.2.1.1 Le Methotrexate (MTX)

Est un antimétabolite, analogue de l'acide folique, il agit en inhibant dihydrofolate réductase, il est à la fois immunodépresseur et anti inflammatoire (244). Plusieurs mécanismes d'action sont proposés pour le MTX lorsqu'il est utilisé à faibles doses dans la PR .

Ces mécanismes sont mentionnés dans la figure suivante (245):

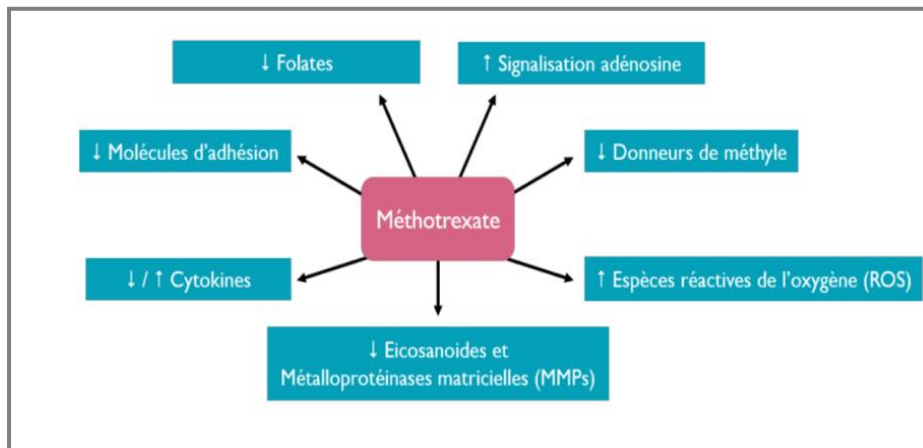


Figure 39 : Mécanismes d'action potentiels du méthotrexate à de faibles doses dans la PR(245)

En clinique, le MTX est généralement administré une fois par semaine à une dose comprise entre 7,5 et 25 mg chez les patients PR par voie orale ou sous-cutanée (235). Il est prescrit avec une supplémentation en acide folique pour limiter ses effets indésirables . Environ 40% des patients avec une PR précoce sont répondant au MTX en monothérapie. Il peut aussi être prescrit en combinaison avec d'autres DMARDs, ce qui s'avère plus efficace Les effets indésirables associés à la prise du MTX dans la PR sont une hépatotoxicité, des troubles gastro-intestinaux, des troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie) et parfois une atteinte pulmonaire (121).

Malgré une bonne efficacité du MTX, une proportion non négligeable de patients, variant de 20 à 40%, n'obtient pas une efficacité suffisante ou présente une intolérance au MTX . C'est pourquoi, il existe d'autres csDMARDs qui peuvent être introduits dans la stratégie thérapeutique, seul ou en combinaison : Le léflunomide, sulfasalazineet l'antipaludéens de synthèse(Hydroxychloroquine) (121) .

8.1.2.1.2 DMARDs synthétiques ciblés- tSDMARDs

Comme 20 à 50% des patients ne présentent pas une réponse adéquate aux DMARDs conventionnels ou biologiques, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont vu le jour, avec notamment des DMARDs ciblés comme les inhibiteurs des Janus kinases (JAK) (246) .

L'avantage premier de ces thérapies est leur faible coût car la synthèse d'inhibiteur est plus simple que la synthèse d'anticorps comme pour les autres DMARDs (247) .

Les principaux effets indésirables retrouvés suite au traitement par les Jakinibs sont : l'augmentation du risque d'infections opportunistes et sévères, une anémie, une leucopénie, une réactivité augmentée à la tuberculose et des troubles gastro-intestinaux (248) .

8.1.2.2 Biological Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (bDMARDS)

D'apparition plus récente, les biothérapies ont comme principal but de cibler plus précisément les médiateurs de l'inflammation à savoir les cytokines TNF α , l'IL1, et l'IL6, ainsi que la coopération lymphocytaire B et T (7).

Ils peuvent diminuer les défenses immunitaires de l'organisme, par conséquent, leur utilisation peut induire des infections graves, donc un bilan préalable est indispensable pour dépister une éventuelle infection notamment une tuberculose active ou latente (121).

Tableau 11 : la classification de traitement de la biothérapie

Les anti-TNF alpha	Les anti-IL	Les anti-lymphocytes (B et T)
<ul style="list-style-type: none"> - Etanercept (ENBREL®) - Infliximab (REMICADE®) - Adalimumab (HUMIRA®) - Golimumab (SIMPONI®) - Certolizumab pegol (CIMZIA®) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tocilizumab (ROACTEMRA®) bloque l'activité de l'interleukine 6. - Anakinra (KINERET®) freine l'action de l'Interleukine 1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Le rituximab (MABTHERA®) détruit certains lymphocytes B. - L'abatacept (Orencia®) bloque l'activité du lymphocyte T en empêchant le contact entre cette cellule et d'autres présentes dans le système immunitaire.

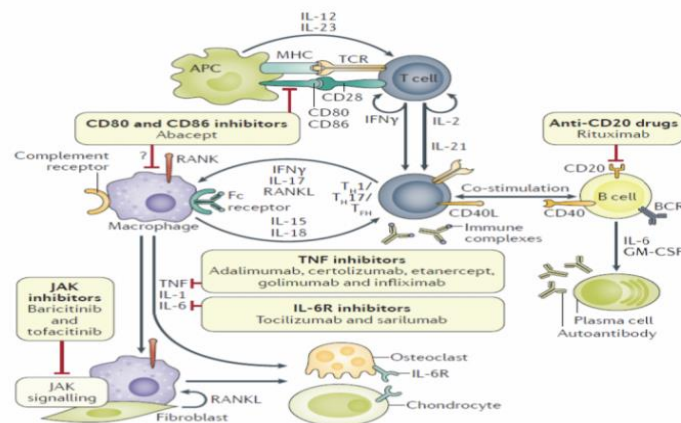


Figure 40 : Schéma représentatif des principaux cibles de la biothérapie (7)

8.1.2.3 les biosimilaires

Composé issu du génie génétique, aboutissant à la production d'un anticorps ou d'un récepteur soluble monoclonal, de structure identique à un bDMARD original, ayant démontré son équivalence en termes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

8.2 Stratégie de traitement à entreprendre dans le cas d'une PR

Comme nous venons de le voir, l'arsenal thérapeutique dans la PR est assez large et plusieurs stratégies peuvent être envisagées en fonction du diagnostic effectué par le spécialiste, des contre-indications liées au patient et par la suite, de l'efficacité des thérapies entreprises. La figure ci-dessous présente l'algorithme correspondant aux recommandations de la Société française de rhumatologie 2018, pour la PR suite à son diagnostic.

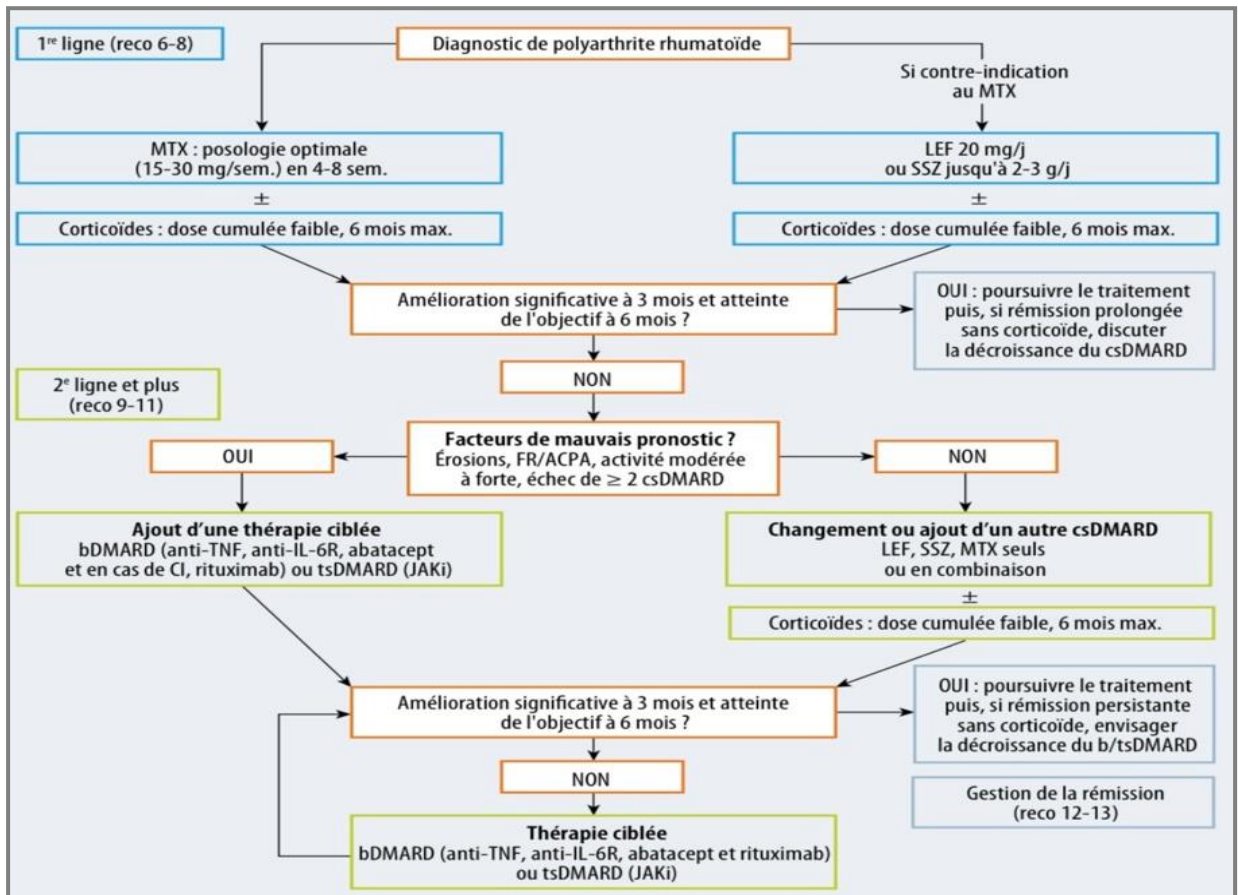


Figure 41 : Stratégie de traitement à entreprendre dans le cas d'une PR

8.3 Les traitements non médicamenteux :

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde exige une prise en charge globale où les interventions thérapeutiques non médicamenteuses doivent être systématiquement envisagées quels que soient l'activité ou le stade d'évolution de la maladie. Elles sont complémentaires des traitements médicamenteux et ne s'y substituent pas .

Les différentes interventions thérapeutiques non médicamenteuses dans le cadre de la PR sont multiples(194)(249)(250) :

- traitements physiques :
- L'éducation thérapeutique du patient
- La chirurgie
- Les dispositifs médicaux :

Quelques dispositifs médicaux :

- Les orthèses :



Figure 42 : Orthèse de repos **Figure 43** : Orthèse de fonction

- Les aides techniques :



Figure 44 : Chausse-pied à long manche **Figure 45** : Enfile collant à long manche

LA PARTIE PRATIQUE

1. LA PROBLEMATIQUE

Face à la complexité de la PR , il est essentiel de mieux comprendre la relation entre les aspects immunologiques et cliniques de la maladie . la problématique de cette étude immuno-clinique est donc la suivante : Quelle est la nature de la relation entre les marqueurs immunologiques de la PR , tels que les FR et les ACPA , et les paramètres cliniques de la maladie ? Comment ces relations peuvent – elles etres utilisées pour améliorer le diagnostic , la prise en charge et le pronostic de la PR ?

2. LES OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

L'objectif de cette étude est d'explorer la relation entre les paramètres immunologiques et cliniques dans le contexte de la PR . Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Evaluer les marqueurs immunologiques associés à la PR , tel que les FR et les ACPA .
- Examiner la corrélation entre les marqueurs immunologiques et les paramètres cliniques , tels que l'activité de la maladie , la sévérité des symptômes articulaires , les marqueurs d'inflammation .
- Explorer les implications diagnostiques et pronostiques des résultats immunologiques et cliniques de la PR .

L'objectif global de cette étude est d'améliorer notre compréhension de la relation entre les paramètres immunologiques et cliniques dans la PR , afin d'optimiser les stratégies de diagnostic précoce et pronostic de cette maladie auto-immune .

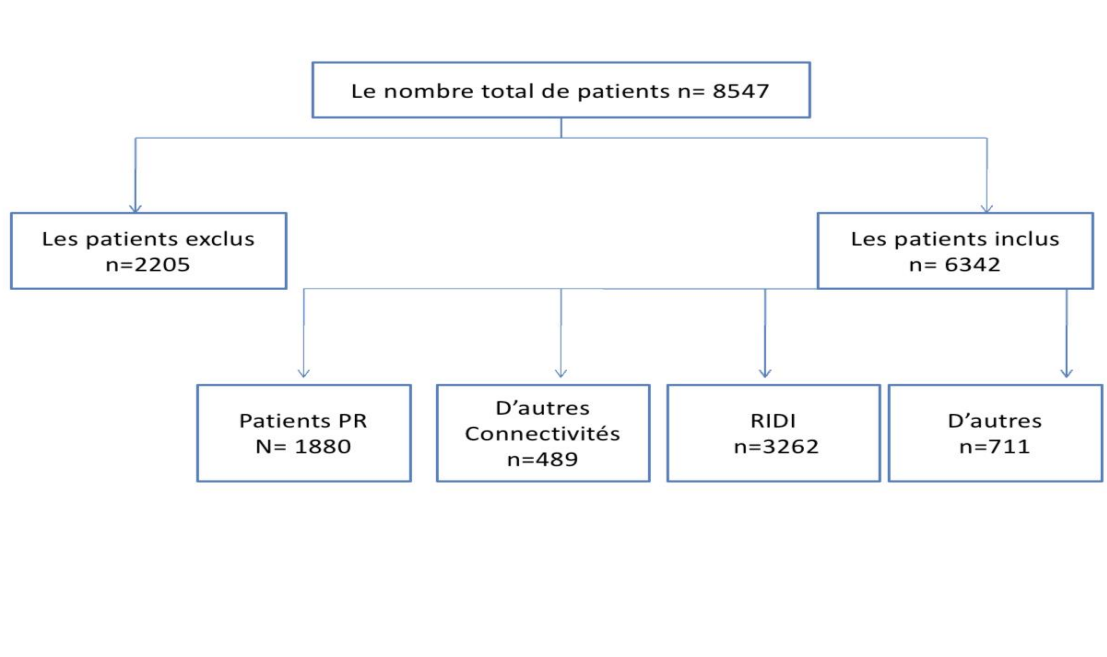
3. PATIENTS ET METHODES

3.1 Patients

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée sur un échantillon de 6342 patients . Dans cette étude , nous avons comparé un groupe de 1880 patients atteints de PR à un groupe témoin de 4462 individus , comprenant 3262 des patients présentent un rhumatisme inflammatoire débutant indéterminé (RIDI) , 489 patients avec connectivite et 711 des patients ont d'autres maladies auto-immunes .

L'étude a été recrutée au sein de laboratoire d'Immunologie de l'unité hospitalo-universitaire HASSIBA BEN BOUALI du CHU BLIDA , les patients ont été recruté sur une période de 13 ans, allant du janvier 2010 jusqu'au décembre 2022 .

- **Critères d'inclusion** : Il a été inclu les patients dont l'âge est ≥ 18 ans, suivis en consultation ou hospitalisés.
- **Critères d'exclusion** : Il a été exclu de l'étude les patients dont le dossier contient des données insuffisantes.



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

- Les données des patients.
- Les antécédents médicaux personnels et familiaux.
- Les critères diagnostiques selon ACR 1987 et ACR/EULAR 2010.
- Les données cliniques de la maladie.
- L'analyse de l'activité de la maladie en se basant sur le DAS28
- Les données biologiques de la maladie (VS , CRP , FR , ACPA)

- L'analyse des traitements reçus à savoir le traitement symptomatique et le traitement de fond.

Les données ont été saisies sur l'Excel , puis on a effectué une analyse descriptive globale des différentes données de la population étudiée.

- Les variables continues ont été décrites en termes de : Moyennes \pm écart-type lorsque la distribution suivait d'une loi normale et des médianes pour les variables de distribution asymétrique.
- Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de pourcentages.

3.1.1 Les caractéristiques générales de nos patients

3.1.1.1 Les caractéristiques générales des patients atteints de PR

a. La répartition des patients selon le sexe :

Notre cohorte de patients atteints de PR (n=1880) est caractérisée par une prédominance féminine à 83 %, avec un sexe ratio (H /F) de 1/5.

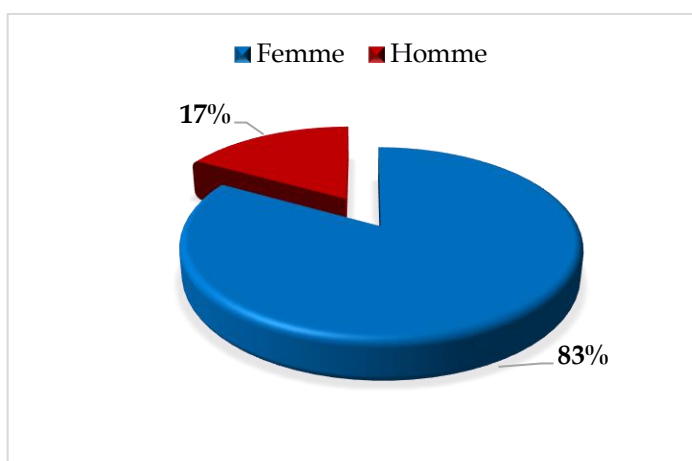


Figure 46 : La répartition de patients selon le sexe

b. La répartition des patients selon l'âge :

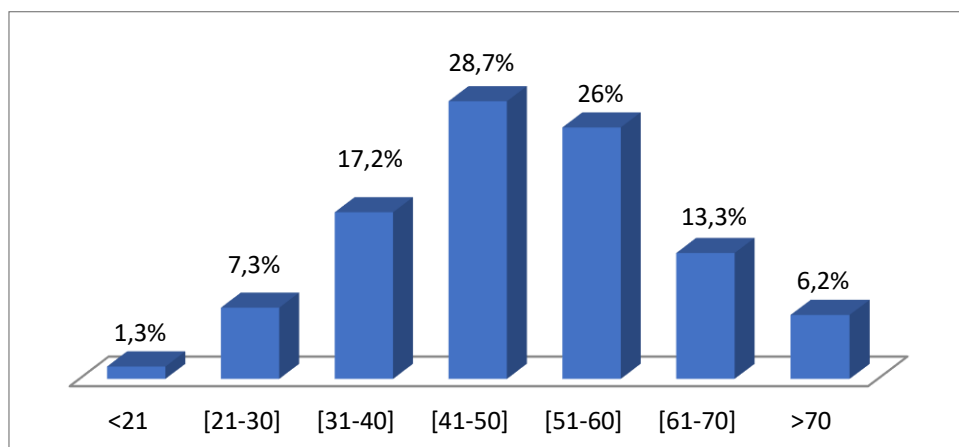


Figure 47 : La répartition des patients selon l'âge

- L'âge moyen de nos patients est de 49,53 ans avec des valeurs allant de 18 ans à 92 ans .
 - L'écart type de l'âge est de $\pm 13,5$ ans .
 - Un maximum de fréquences est observé dans la tranche d'âge comprise entre 41ans et 50 ans .
 - La fréquence la plus basse est constaté dans la tranche d'âge inférieur a 21 ans .
- La répartition de patient selon l'age et le sexe .

c. La répartition de patients selon l'âge et le sexe :

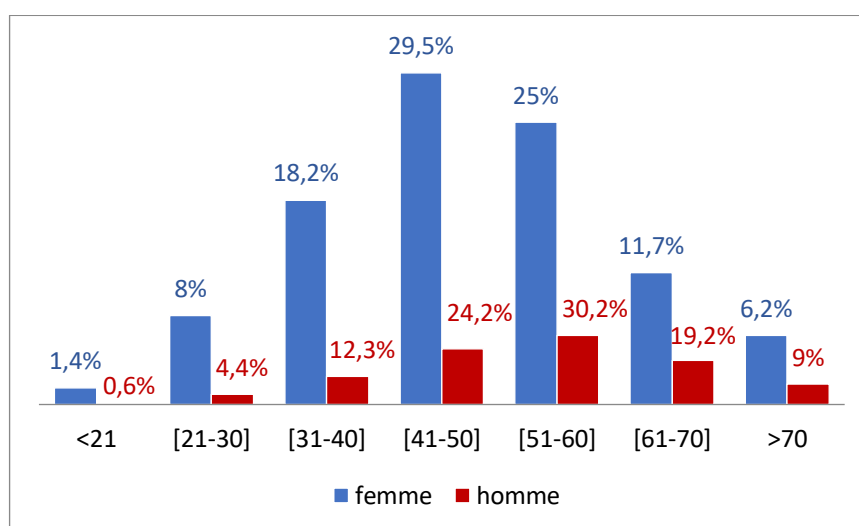


Figure 48 : La répartition de patient selon l'âge et le sexe

- la moyenne d'âge (entre les deux sexes) est statistiquement différente , elle est de $50,1 \pm 12,23$ pour les hommes et de $48,12 \pm 13,48$ pour les femmes .
- Un maximum de fréquences est observé dans la tranche d'âge comprise entre 41ans et 50 ans pour les femmes , et comprise entre 51 ans et 60 ans pour les hommes .
- Au déla de 50 ans le pourcentage des hommes atteints de la PR est plus important que celui des femmes .

d. La répartition des patients selon le service :

95% de nos patients sont suivis en consultation , alors que juste 5% sont hospitalisés.

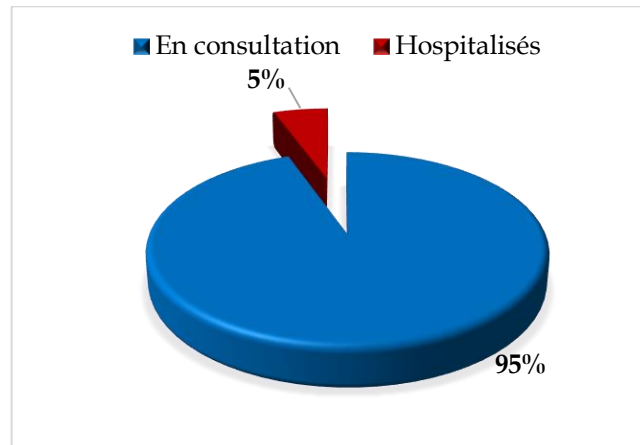


Figure 49 : La répartition des patients selon le service

3.1.1.2 Caractéristiques générales de la population témoin

a. La répartition des témoins selon le sexe :

En analysant notre échantillon témoin , nous avons constaté que le nombre de femmes était significativement plus élevé que celui des hommes dans tous les sous groupes . (Figure 50) .

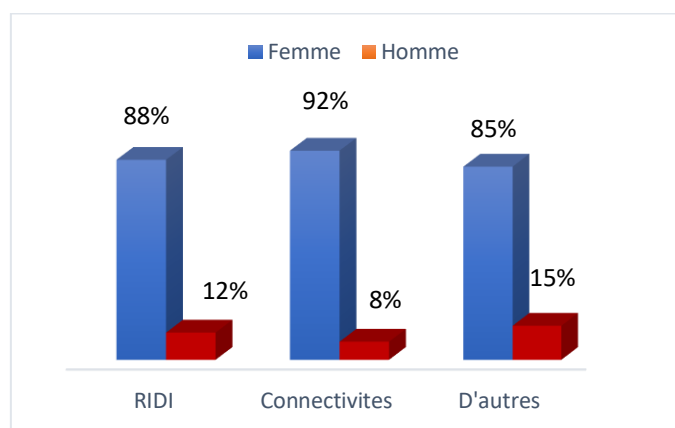


Figure 50 : La répartition des témoins selon le sexe

b. La répartition des témoins selon l'âge:

En analysant les données démographiques de notre échantillon de témoin , nous avons observé que la tranche d'âge la plus touchée est celles des 41 à 50 ans .

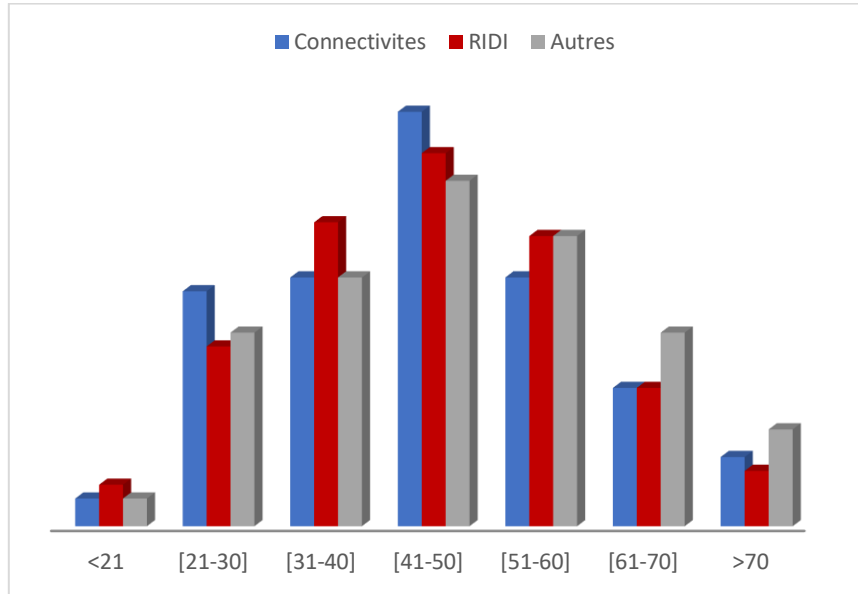


Figure 51 : La répartition des témoins selon l'âge

- L'âge moyen de nos témoins est de $45,36 \pm 14,74$ ans pour le sous groupe connectivite , $45,66 \pm 14,01$ ans pour le sous groupe RIDI et $47,27 \pm 15$ ans pour d'autres .

3.2 METHODES

3.2.1 Le 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 (251) .

3.2.1.1 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/l femme et<130g/l homme)
- inflammatoire microcytaire (VGM<801) normochrome (CCMH entre 32 et 36g/100ml) (252), (253) .

▪ Protocole :

(Voir Annexe I).

3.2.1.2 La 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 (254) .

▪ Protocole :

(Voir Annexe I).

3.2.1.3 La protéine C réactive (CRP)

a) 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. (255) Dans le cas de la PR : le taux de CRP dépasse souvent 50 mg/L (254).

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

b) **Par le laser néphélométrie :**

- **Principe :**

Une néphélométrie à laser est utilisée pour la détection de la présence d'antigènes ou d'anticorps et éventuellement le dosage de ceux-ci (256) .

Un rayon laser traverse la cuve contenant d'éventuelles particules du précipité. 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 (257) .

Néphélomètre à laser comprend une source lumineuse laser (258) émettant un faisceau étroit ; une cellule de mesure (259) où se trouvent des solutions d'antigènes et d'anticorps à tester ; un détecteur photo-électrique (260) recueillant la lumière diffusée (261) par l'échantillon ; des organes de traitement (262), (263) des Signaux fournis par le détecteur (260) .

La cellule de mesure est formée par un tube capillaire (259), le diamètre interne du tube capillaire (259) est voisin du diamètre du faisceau laser (252) ; le faisceau laser (252) est perpendiculaire au tube capillaire (259) et débouche dans ce tube capillaire (259) au voisinage de l'interface de séparation de la solution d'antigènes avec la solution d'anticorps. Le tube capillaire (259) 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. (256) .

- **Protocole :**

Technique automatisable.

3.2.2 Le bilan d'auto- immunité

3.2.2.1 La détection du facteur rhumatoïde FR

a) **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 (264) .

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

- b) 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 (265) .

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

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

- c) Par le laser néphélémétrie :**

même principe que celui du CRP

3.2.2.2 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 (266).

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

- **Protocole :**

(Voir Annexe).

3.2.2.3 Détection des anticorps anti nucléaires (ANA)

- a) 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'isothiocyanate 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 un 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 (258) .

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

- b) **Par la technique ELISA :**

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

- **Protocole :**

(Voir Annexe I).

3.2.3 Evaluation de l'activité clinique

- **Le DAS28 :**

Est un indice composite d'activité de la PR élaboré par EULAR , son calcul a été réalisé en utilisant le site ci-dessous :

<http://medicalcalcul.free.fr/das28.html>

3.2.4 Analyse statistique

Nous avons effectué une étude analytique des variables continues et qualitatives. Pour cela, nous avons procédé au calcul de la spécificité et de la sensibilité en suivant les étapes suivantes :

1. **Définition des résultats positifs et négatifs :** nous avons identifié les critères qui définissent un résultat positif et un résultat négatif dans notre étude .

2. **Création de la matrice de confusion :** nous avons construit une matrice de confusion à partir de nos données, qui classe les résultats en quatre catégories : vrais positifs (VP), vrais négatifs (VN), faux positifs (FP) et faux négatifs (FN). Les VP correspondent aux cas où le test a correctement identifié un résultat positif, les VN correspondent aux cas où le test a correctement identifié un résultat négatif, les FP correspondent aux cas où le test a donné un résultat positif alors que c'était un résultat négatif, et les FN correspondent aux cas où le test a donné un résultat négatif alors que c'était un résultat positif .

3. **Calcul de la sensibilité :** nous avons calculé la sensibilité en utilisant la formule suivante : $Sensibilité = VP / (VP + FN)$. Cela représente la proportion de vrais positifs parmi tous les cas réellement positifs. Elle mesure la capacité du test à détecter correctement les cas positifs .

4. **Calcul de la spécificité :** nous avons calculé la spécificité en utilisant la formule suivante : $Spécificité = VN / (VN + FP)$. Cela représente la proportion de vrais négatifs parmi tous les cas réellement négatifs. Elle mesure la capacité du test à exclure correctement les cas négatifs .

En utilisant ces formules, nous avons obtenu les valeurs de sensibilité et de spécificité pour notre étude. Ces mesures fournissent une évaluation de la performance du test utilisée dans la détection des résultats positifs et négatifs .

Ainsi que nous avons utilisé GraphPad pour calculer différents paramètres statistiques, notamment le p-value, le risque relatif, l'odds ratio et l'indice de corrélation. Voici comment nous avons procédé :

1. **Calcul du p-value** : Nous avons utilisé les fonctionnalités statistiques de GraphPad pour effectuer des tests statistiques appropriés en fonction de notre étude et de nos données. indique la probabilité que les différences observées entre les groupes soient dues au hasard .

2. **Calcul du risque relatif** : nous avons utilisé les fonctionnalités statistiques de GraphPad pour calculer le risque relatif. Nous avons utilisé les données appropriées pour effectuer ce calcul et obtenir le risque relatif correspondant. Le risque relatif est une mesure de l'association entre l'exposition à un facteur et l'incidence de l'événement étudié .

3. **Calcul de l'odds ratio** : Nous avons utilisé les données de la table de contingence pour calculer l'odds ratio à l'aide de la fonction d'analyse de table de contingence dans GraphPad. L'odds ratio mesure l'association entre l'exposition à un facteur et la probabilité d'occurrence d'un événement .

4. **Calcul de l'indice de corrélation** : nous avons utilisé la fonction de corrélation de GraphPad pour calculer l'indice de corrélation. L'indice de corrélation mesure la force et la direction de la relation linéaire ou monotone entre les deux variables .

En utilisant les fonctionnalités statistiques spécifiques de GraphPad, nous avons obtenu les résultats des calculs, tels que les p-values, les risques relatifs, les odds ratios et les indices de corrélation. Ces paramètres nous ont fourni des informations statistiques importantes pour interpréter nos données et évaluer les associations ou les relations étudiées dans notre recherche .

4. RESULTAS :

4.1 La répartition selon les caractéristiques sérologiques de nos patients

a) Répartition des patients selon la positivité du FR :

La majorité des nos patients atteints de la PR (68%) ont un FR positif , tandis qu'un petit nombre d'entre eux ont un FR négatif (32%) (Figure 52) .

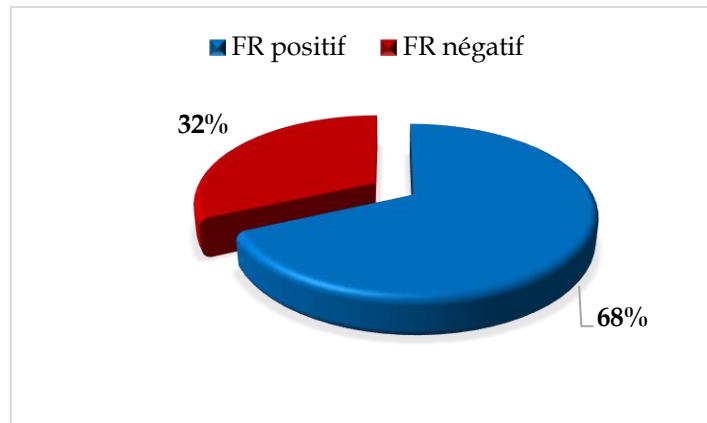


Figure 52 : Répartition de patient selon le FR

Le pourcentage de FR positif dans Les connectivite , RIDI et d'autres pathologies est mentionné dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Le pourcentage de FR positifs chez les patients non PR

RIDI	Connectivités	D'autres
7,6%	10%	12,8%

Les FR peut etre detecter chez des individus sans PR , y compris ceux atteints d'autres maladie auto-immunes ou d'autres conditions médicales .

b) Répartition des patients selon la positivité d'ACPA :

Les résultats de notre études indiquent que 77% de nos patients atteints de PR sont positifs pour l'ACPA , ce qui laisse une petite proportion de patients (23%) qui peuvent etre négatifs pour l'ACPA mais toujours atteints de PR .

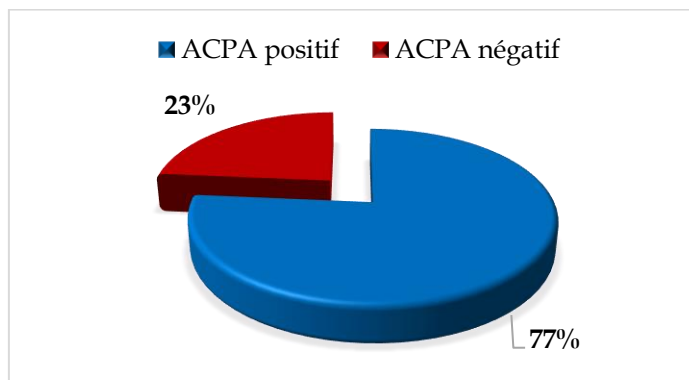


Figure 53 : Répartition des patients selon la présence d'ACPA

Le pourcentage des ACPA positifs dans Les connectivites , RIDI et d'autres pathologies est mentionné dans le tableau suivant :

Tableau 13 : Le pourcentage d'ACPA positifs chez les patients non PR

RIDI	Connectivité	D'autres
1,28%	1 ,22%	3%

l'ACPA peut etre detecter chez des individus sans PR , y compris ceux atteints d'autres maladie auto-immunes ou d'autres conditions médicales , mais avec une pourcentage plus basse que le FR .

c) La Répartition des patients selon le profil sérologique du FR et ACPA :

Selon le profil sérologique du FR et ACPA nos patients sont répartis en 4 classes :

Tableau 14 : La Répartition des patients selon le profil sérologique du FR et ACPA

ACPA+ FR +	ACPA+ FR-	ACPA- FR+	ACPA- FR-
49 ,83%	26 ,24%	17 ,57 %	6,34%

Nos résultats indiquent que l'apparition de la PR est de 49 ,83% chez nos patients qui ont une combinaison entre les ACPA+ et FR+ , alors que ce pourcentage diminue progressivement en l'absence de l'un d'eux , surtout l'absence d'ACPA .

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

Dans notre étude , 22% de patients PR sont révélés positifs en anticorps anti-nucléaire .

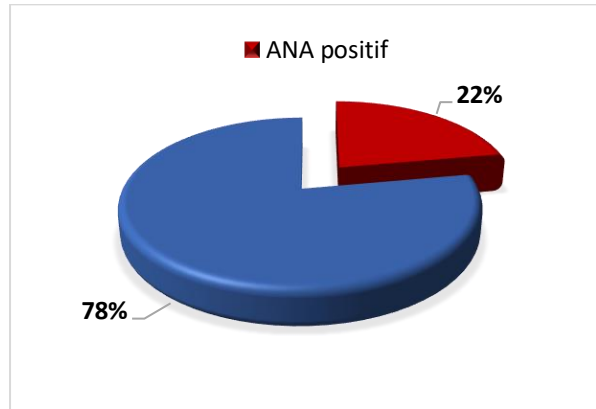


Figure 54 : Répartition des patients selon les résultats obtenus (ANA)

Parmi ces 22% de patients , on a trouvé 55 % de nos patients présentent un aspect homogène , et 40% de patients présentent un aspect moucheté alors que 3% et 2% présentent respectivement un aspect cytoplasmique et centromère .

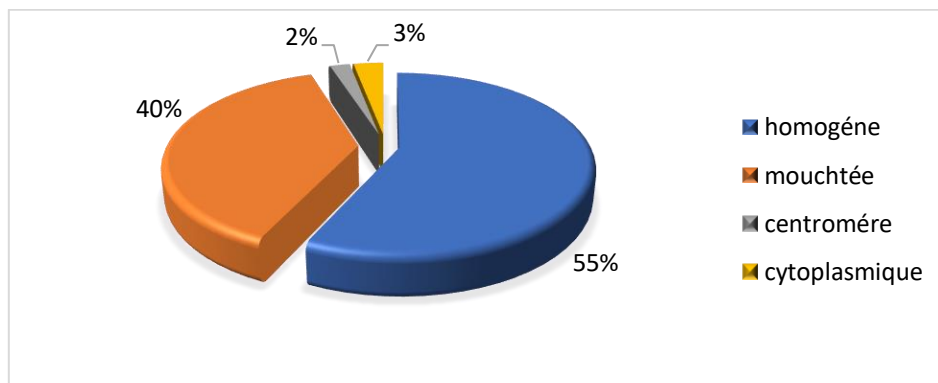


Figure 55 : Répartition des patients selon l'aspect des ANA

4.2 La répartition des patients selon les marqueurs de l'inflammation

a. La répartition des patients selon la CRP :

Dans notre étude, nous avons estimé que 54% de nos patients présentaient un taux positif de CRP .

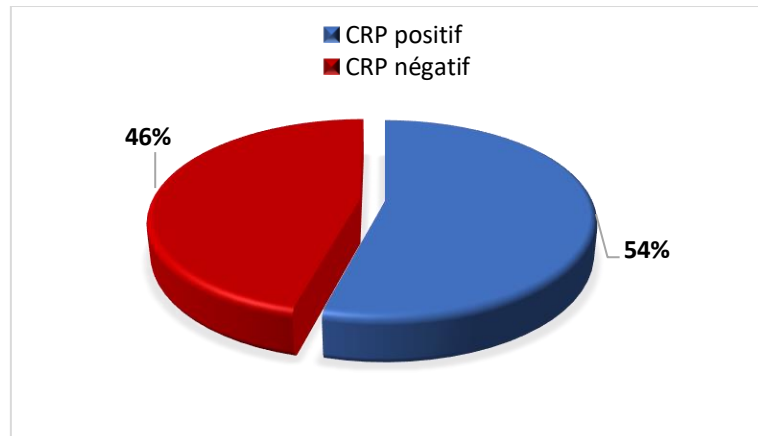


Figure 56 : La répartition des patients selon la CRP

b. La répartition des patients selon la VS :

Nos résultats indiquent que 72% de nos patients atteints de PR présentent une VS accélérée , tandis que juste 28% de patients présentent une VS négatif .

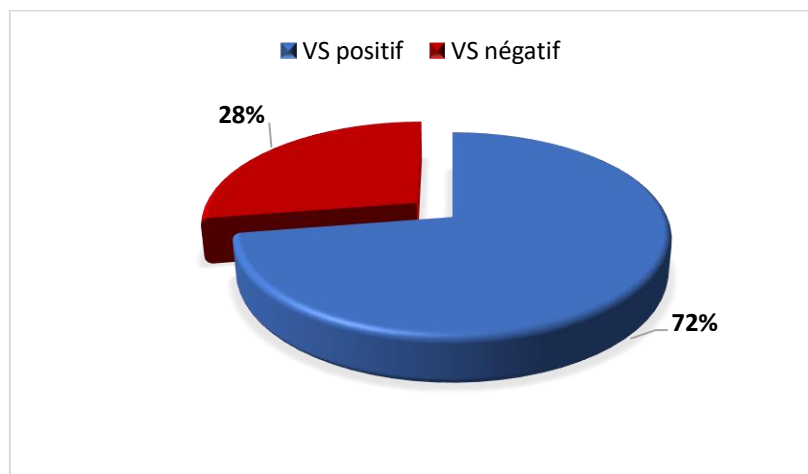


Figure 57 : La répartition des patients selon la VS

4.3 Evaluation de la spécificité et la sensibilité des paramètres immunologiques

a) Evaluation de la spécificité et de la sensibilité du FR :

Tableau 15 : Une matrice de confusion pour la calcul de la spécificité et la sensibilité du FR (groupe de patients PR)

Les vrais positifs (VP)	Les faux négatifs (FN)	Les vrais négatifs (VN)	Les faux positifs (FP)
N=1276	N=604	N= 4076	N=386

Après avoir calculer la spécificité et la sensibilité du FR on a trouvé les résultats suivants :

Tableau 16 : la spécificité et la sensibilité du FR (groupe de patients PR)

La spécificité	La sensibilité
91,35%	68%

Tableau 17 : Une matrice de confusion pour la calcul de la spécificité et la sensibilité du FR (groupe de témoin)

Les paramètres	Les vrais positifs (VP)	Les faux négatifs (FN)	Les vrais négatifs (VN)	Les faux positifs (FP)
RIDI	n=247	n=3015	n=1665	n=1415
Autres connectivites	n=48	n=441	n=4239	n=1614
Autres	n=91	n=620	n=4060	n=1571

Tableau 18 La spécificité et la sensibilité du FR (groupe de témoin)

	RIDI	connectivites	autres
La spécificité	54%	72%	72,1%
La sensibilité	7.57%	10%	12 ,8%

Nos résultat indiquent que la sensibilité et la spécificité di FR sont plus élevées dans le contexte de la PR par rapport au groupe témoin , cela suggère que le FR est un marqueur diagnostique potentiellement efficace pour identifier les patients atteints de PR .

b) Evaluation de la spécificité et la sensibilité d'ACPA :

Tableau 19 : Une matrice de confusion pour le calcul de la spécificité et la sensibilité d'ACPA (groupe de patients PR)

Les vrais positifs (VP)	Les faux negatifs (FN)	Les vrais négatifs (VN)	Les faux positifs (FP)
1436	444	N= 4425	N= 37

Après avoir calculer la spécificité et la sensibilité d'ACPA on a trouvé les résultats suivants :

Tableau 20 : la spécificité et la sensibilité d'ACPA (groupe de patients PR)

La specificité	La sensibilité
98,2%	77%

Tableau 21 : Une matrice de confusion pour le calcul de la spécificité et la sensibilité d'ACPA (groupe des témoins)

Les paramètres	Les vrais positifs (VP)	Les faux négatifs (FN)	Les vrais négatifs (VN)	Les faux positifs (FP)
RIDI	n=42	n=3220	n=16	n=1464
Autres connectivites	n=6	n=483	n=4353	n=1500
Autres	n=22	n=689	n=4147	n=1484

Tableau 22 : La spécificité et la sensibilité d'ACPA (groupe des temoins)

Les paramètres	RIDI	connectivites	autres
La spécificité	52,46%	74,37%	73 ,64%
La sensibilité	1,28%	1,22%	3%

Les résultats de notre étude ont révélé que les tests d'ACPA avaient plus spécifique à la PR par rapport à d'autres pathologies , avec une spécificité de 98% . Cela signifie que dans notre échantillon , les résultats positifs des tests ACPA étaient fortement associés à la présence de PR plutôt qu'à d'autres maladies .

De plus , notre étude a également montré que les tests ACPA étaient plus sensible a la détection de la PR . Cela signifie que les résultats positifs des tests ACPA étaient plus fréquents chez les patients atteints de PR , ce qui suggère que ces tests peuvent être efficaces pour identifier les personnes susceptibles de souffrir de cette maladie spécifique .

Cependant , les ACPA présentent une sensibilité et une spécificité plus faible dans le groupe témoin par rapport au FR , cela indique que les ACPA pourraient être un meilleur marqueur diagnostique pour la PR .

c) Evaluation de la spécificité de ACPA+ / FR+ :

Après avoir calculer la spécificité d'ACPA+ /FR+ on a trouvé le résultats suivants que la spécificité de la combinaison de ces deux paramètre est de : 100%

4.4 Evaluation de l'odds ratio et le risk relatif des paramètres immunologiques

Tableau 23 : Analyse statistique des ACPA et des FR (Odds ratio , Risque relatif , P-value) chez les patients PR

	OR	RR	P
ACPA	392,5	92,73	< 0,0001
FR	22,63	7,86	< 0,0001

Selon nos résultats le RR pour ACPA ainsi que OR sont très élevé ce qui indique que les patients présentant des ACPA positifs ont un risque beaucoup plus élevé de développer une PR par rapport à ceux ayant des ACPA négatifs .

D'autre part , le RR et l'OR de FR sont élevé ce qui suggère également une association significative entre la présence de FR et la PR .

Cependant le RR et l'OR pour le FR sont inférieurs à celles des ACPA , ce qui indique une association relativement moins forte entre le FR et la PR .

Tableau 24 : Analyse statistique des ACPA et des FR chez les témoins

Les paramètres	FR			ACPA		
	OR	RR	P	OR	RR	P
RIDI	0,09640	0,1648	<0,0001	0 ,01440	0 ,02709	< 0,0001
Connectivites	0,2859	0,3560	<0,0001	0,03605	0,04877	< 0,0001
Autres	0,3793	0,4588	<0,0001	0,08923	0,1174	< 0,0001

Les résultats de notre étude révèlent que l'OR et le RR du FR et d'ACPA chez l'échantillon témoin sont très faible par rapport aux échantillon de cas .

Cela suggère qu'il existe une association significative entre la présence du FR et d'ACPA et le développement de PR . Ces résultats mettent en évidence l'importance du FR et des ACPA en tant que marqueurs diagnostiques de la PR .

4.5 Les caractéristiques cliniques de patients atteints de la PR

Dans notre étude , nous avons constaté que 100% des patients présentent à la fois de la raideur et de la douleur articulaire , ce qui est une caractéristique courante de la PR . la raideur articulaire et la douleur sont les symptômes majeurs de la PR et leur présence est souvent un critère de diagnostique important .

En ce qui concerne les signes extra-articulaires , nous avons observé qu'il sont très peu fréquents dans notre étude .

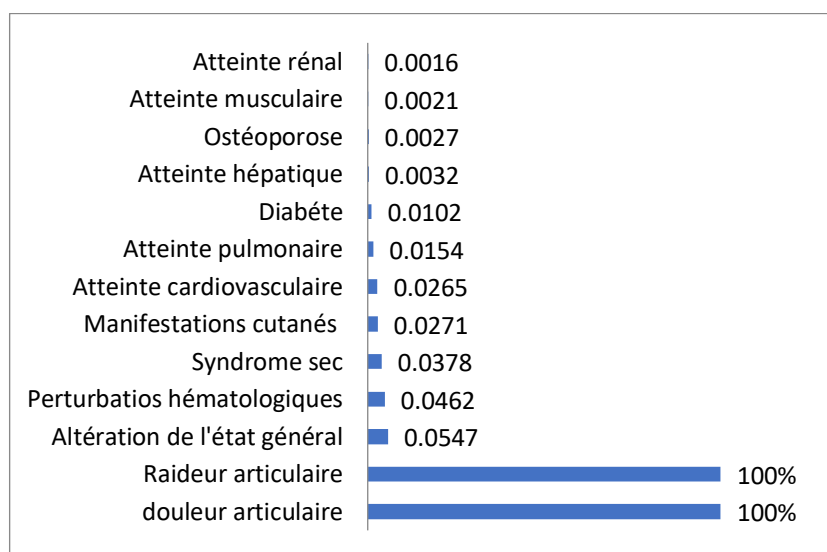


Figure 58 : Les manifestations cliniques chez les patients PR

a) La durée de raideur matinale :

- Au moment du diagnostic , la raideur matinale (RM) était supérieur à 30 minutes chez 78,4% des cas .
- La duréé moyenne de la raideur est de 61,67 minutes .

b) Le siège de la synovite :

Dans notre étude , nous avons évalué le siège de la synovite principalement au niveau des mains , suivis des poignets avec un pourcentage de 84% et 58% respectivement .

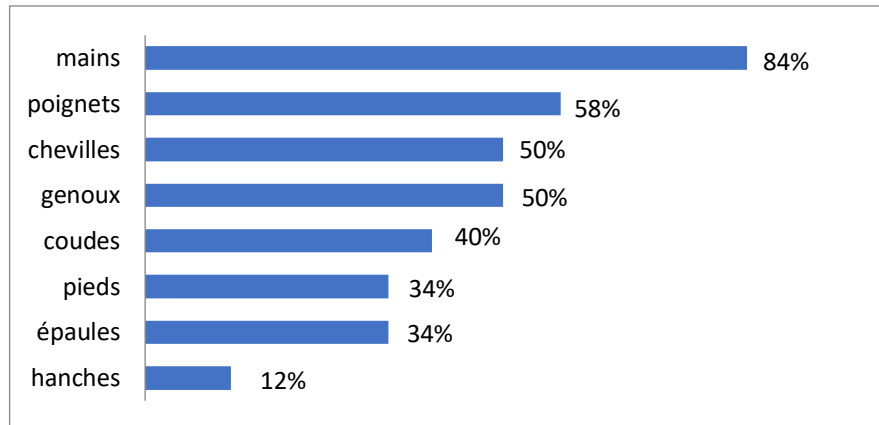


Figure 59 : le siege de la synovite chez les patients atteint de la PR

4.5.1 Répartition des patients selon les indices articulaires :

- Le nombre élevé d'articulations douloureuses (NAD>3) était présent chez 82,2% des cas , avec un nombre moyen de $13,07 \pm 10,01$
- Le nombre élevé d'articulations gonflées (NAG>3) était présent chez 46,03 % des cas , avec un nombre moyen de $4,79 \pm 6,19$

4.5.2 Répartition des patients selon l'activité de la maladie (DAS28) :

Au moment du diagnostic , le DAS 28 moyen était de $4,68 \pm 1,4$ allant de 1,5 à 7,75 .

Ainsi , 37% de nos patients avaient un score (DAS28>5,1) alors que 48% avaient une PR modérément active et 15% avaient une PR de faible activité .

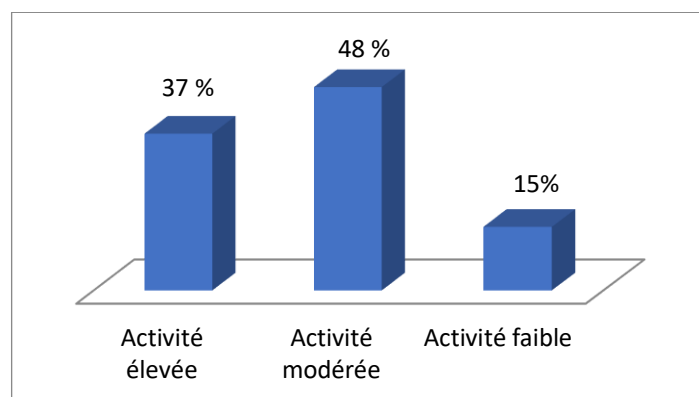


Figure 60 : Répartition des patients selon l'activité de la maladie

4.6 La corrélation entre les paramètres immunologiques et cliniques

a) La corrélation entre la CRP et les paramètres immunologiques (FR et ACPA)

Dans l'échantillon étudié, nous avons identifié une corrélation positive entre le FR et la CRP ($r= 0,3041$; $p=0,0006$) chez les patients atteints de la PR . Cela indique qu'il existe une association entre les niveaux élevés de FR et les niveaux élevés de la CRP , ce qui suggère une inflammation plus marquée chez ces patients .

Cependant , nous avons trouvé aucune corrélation entre la CRP et les ACPA ($p=0,4815$) . Cela signifie que les niveaux de CRP ne sont pas directement liés aux niveaux d'ACPA chez les patients atteints de PR dans notre étude .

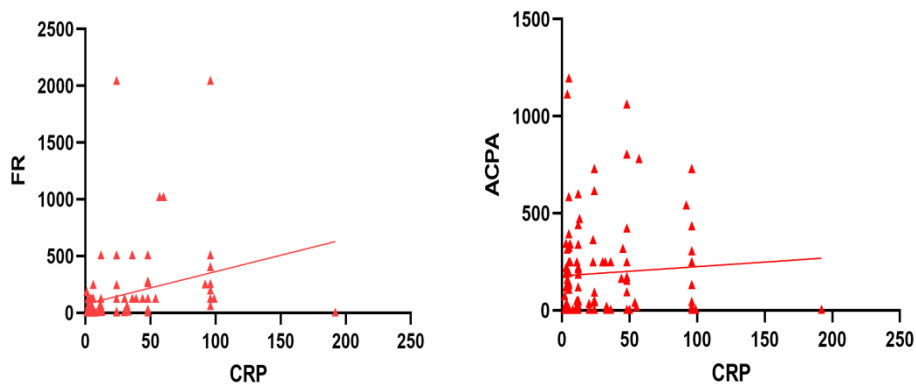


Figure 61 : La corrélation entre la CRP et les paramètres immunologiques (FR et ACPA)

b) La corrélation entre la VS et les paramètres immunologiques (FR et ACPA)

Les résultats obtenus mettent en évidence qu'il n'existe aucune corrélation entre le taux de VS et le FR ($p=0,7314$) , ainsi qu'entre la VS et les ACPA ($p=0,7330$) chez les patients atteints de la PR .

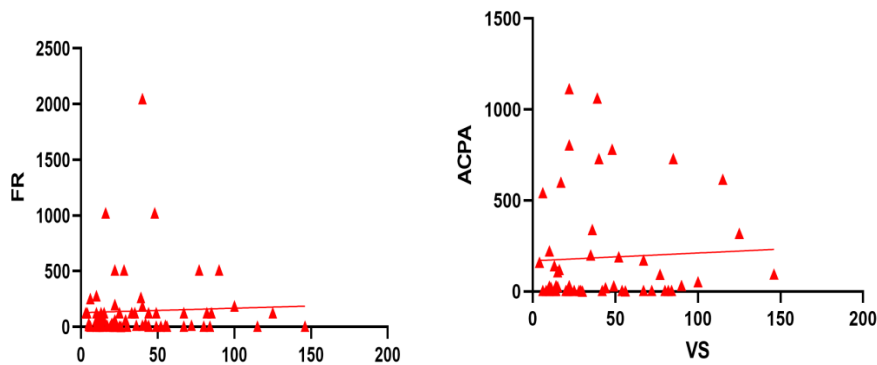


Figure 62 : La corrélation entre la VS et les paramètres immunologiques (FR et ACPA)

c) La corrélation entre la durée de raideur matinale et les paramètres immunologique :

La durée de raideur articulaire est un élément important dans l'évaluation clinique de la PR . Cependant , les résultats de notre étude suggèrent qu'il peut y avoir une dissociation entre la durée de la raideur articulaire et les marqueurs sérologiques spécifiques de la PR , tels que le FR ($p=0,6496$) et l'ACPA ($p=0,8325$)

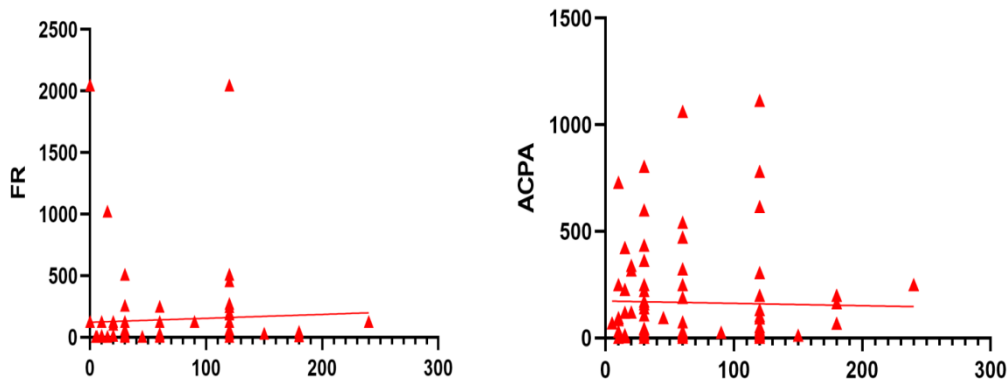


Figure 63 : La corrélation entre la durée de raideur matinale et les paramètres immunologiques (FR et ACPA)

d) La corrélation entre le NAD et les paramètres immunologiques (ACPA / FR) :

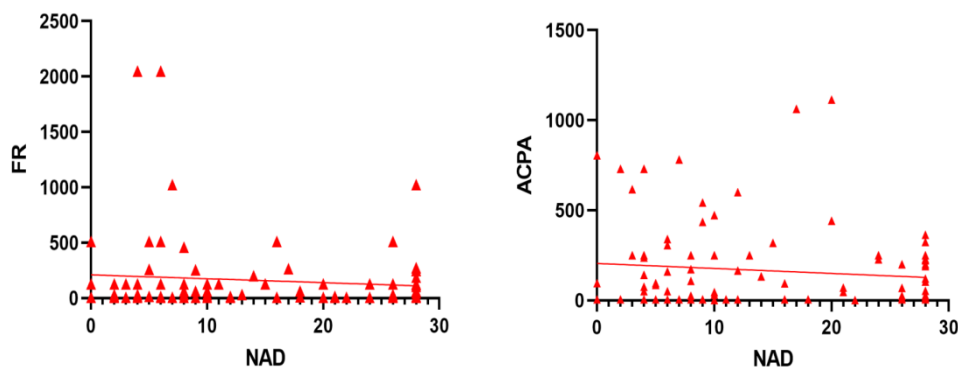


Figure 64 : La corrélation entre le NAD et les paramètres immunologiques (ACPA / FR)

Nos résultats indiquent qu'il n'existe aucune corrélation statistique significative entre ces paramètres et le NAD (ACPA ($p=0,2294$) ainsi que le FR ($p=0,2871$)) et le nombre d'articulation douloureuse .

e) **La corrélation entre le NAG et les paramètres immunologiques (FR / ACPA) :**

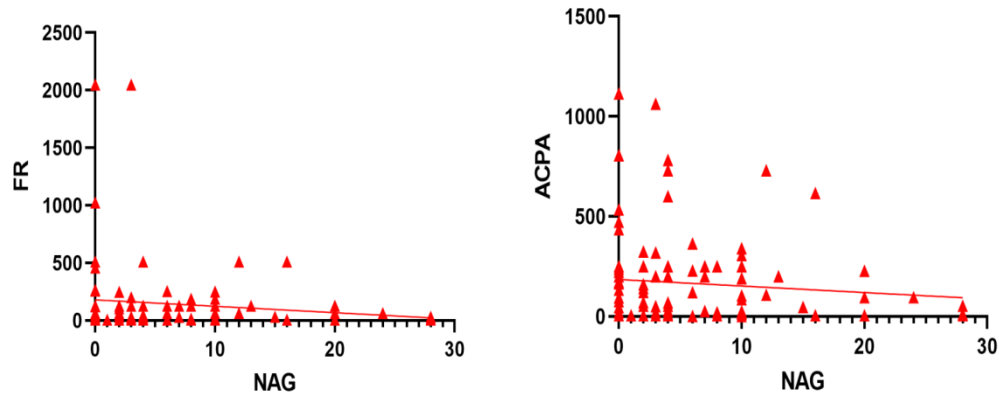


Figure 65: La corrélation entre le NAG et les paramètres immunologiques (FR / ACPA)

Les données recueillies révèlent qu'il n'existe aucune corrélation statistique significative entre l'ACPA (0,3595) ainsi que le FR ($p=0,2871$) et le nombre d'articulation douloureuse .

f) **La corrélation entre le DAS28 et les paramètres immunologiques (FR/ACPA) :**

Notre analyse a révélé une absence de corrélation significative entre les niveaux d'activité de la maladie et les facteurs immunologiques étudiés (FR et l'ACPA).

Tableau 25 : La corrélation statistique entre les niveaux d'activité de la PR et le FR/ACPA

Les paramètres	FR	ACPA
DAS <3,2	$p= 0,7817$	$p= 0,7262$
DAS >3,2	$p=0,9912$	$p= 0,5910$

g) La corrélation entre le DAS28 et la CRP /VS

Dans notre étude nos résultats indiquent qu'il n'y a aucune corrélation entre l'activité faible de la PR (DAS28 < 3,2) et les taux de VS ($p= 0,8206 > 0,05$) et CRP ($p=0,6055 > 0,05$) .

contrairement à une activité élevée (DAS28>3,2) qui présente une corrélation significative . Cela suggère que l'activité élevée de la PR pourrait être associée à des niveaux plus élevés de VS et de CRP.

Tableau 26 : La corrélation statistique entre les niveaux d'activité de la PR et la VS/CRP

Les paramètres de la corrélation avec le DAS28	r	IC95%	P
La VS	0,2578	0,0187 à 0,469	0,0352 < 0,05
La CRP	0,2658	0,0273 à 0,476	0,0298 < 0,05

5. DISCUSSION

Les caractéristiques démographiques des patients PR retrouvés dans notre étude rejoignent celles retrouvés dans les autres études de tableau suivant , en ce qui concerne la prédominance féminine , et l'âge moyen des patients .Ces résultats confortent l'hypothèse de l'implication des facteurs hormonaux dans l'éthiopathogénie de la maladie (68) (69) : dont le principale hormone est l'oestrogene qui est abondant chez la femme jeune .

Tableau 27 : Caractéristiques démographiques des patients atteints de PR : Comparaison de notre étude avec les autres

Les études	Le pays	L'année	Le nombre	resultats de sexe	résultats de l'age	La référence
Lauren et al	La France	2017	N=615	F: 88,1% H : 11,9%	49,6 ± 16,0 ans	(267)
R Djidjik et al	Algerie Alger	2020	N= 343	F :85,7%, H : 14,3%	48,4 ±13Ans	(268)
H.Arabi et al	Maroc	2022	N= 260	F : 86,9% H : 13,1%	49,91 ± 12,96 ans,	(269)
Notre étude	Algerie Blida	2023	N= 1880	F : 83% H: 17%	49,53± 13,12 ans	

Sur le plan immunologiques , nos résultats ont démontré une fréquence , une sensibilité et une spécificité meilleure des ACPA par rapport aux FR . Généralement , la sensibilité est définie comme étant la probabilité d'avoir un marqueur positif si le sujet est atteint , tandis que la spécificité est la probabilité d'avoir un résultat négatif si le sujet n'est pas atteint . Ces résultats montrent une meilleure performance des ACPA lors du diagnostic de la maladie ce qui corrobore avec les résultats de tableau suivant . Cependant , meme si les FR ne sont pas spécifique du PR , leur recherche et leur quantification restent utiles pour le diagnostic .

De plus , nos résultats revelent que les ACPA sont des marqueurs prédictifs très intéressants de la sévérité de la PR . En effet , ils présentent un meilleur Odds ratio ce qui est cohérent avec la littérature (270).

Tableau 28 : Analyse comparative de la prévalence des FR et des ACPA : Notre étude par rapport aux études antérieures

Les études	Le pays	L'année	Le nombre	Les résultats	La référence
R.Djidjik and al	Algerie Alger	2020	N=343	ACPA : 79,3% FR : 67.8 %	(268)
M. Kaouther and al	Tunisie	2021	N=224	ACPA :80,3% FR : 79.3%	(271)
Notre étude	Algérie Blida	2023	N=1880	ACPA :77% FR : 68%	

Ainsi , la plupart de nos patients ont un profil sérologique positif pour les ACPA et le FR (ACPA+/FR+) ce qui est similaire aux résultats des études mentionnées dans le tableau suivant . Donc , la combinaison de ces deux marqueurs améliore la spécificité pour atteindre 100% d'où l' intérêt de doser ces deux autoanticorps face a toute suspicion de PR , ces remarques sont aussi soutenue par plusieurs études (268) (270) (271)

Tableau 29 : Analyse comparative de profil immunologique :Notre étude par rapport aux études antérieures

Etudes	Le pays	L'année	Le nombre	Les résultats	Les références
Janet E pope et al	Canada	2018	N=970	54.7 % ACPA + / FR + 6.2% ACPA + /FR - 12.1 % ACPA - / FR + 27% ACPA -/ FR -	(272)
Notre étude	Algerie Blida	2023	N=1880	49,83 % ACPA+/FR + 26,24 % ACPA+/FR - 17,57 % ACPA-/FR + 6,34 % ACPA-/FR -	

En revanche , les ANA+ obtenus par Katherine (274) sont supérieurs que nous avons marqués . Et celles obtenus par M.Younes et al (273) sont inférieurs que nous avons marqués .

Malgré la fréquence faible des ANA mais il faut systématiquement les chercher pour éliminer une autre connectivité que pour le diagnostic d'une PR .

Tableau 30 : Analyse comparative de la prévalence des ANA : Notre étude par rapport aux autres études

Etudes	Le pays	L'année	Le nombre	Les résultats	Références
Katherine P et al	Etats – unis	2012	N=1290	34.5% ANA + 65.5% ANA-	(274)
M.Younes et al	Tunisie	2014	N=100	12% ANA + 8% ANA -	(273)
Notre etude	Algérie Blida	2023	N=1880	22 % ANA + 78 % ANA -	

Concernant la VS et la CRP , nos résultats sont en accord avec l'étude menée par Garba AA et al qui ont également observé des niveaux élevés de VS et de CRP chez les patients atteints de la PR . Ces résultats renforcent la validité de la VS et de la CRP en tant que marqueurs d'inflammation systémique dans la PR .

Tableau 31 : Comparaison des pourcentages de VS et de CRP dans notre étude par rapport à d'autre étude

Etudes	Le pays	L'année	Le nombre	Les résultats	Références
Garba AA et al	Niger	2020	N=17	CRP : 70,58% VS : 70,58%	(275)
Notre étude	Algérie Blida	2020	N=1880	CRP : 54% VS : 72%	

Sur le plan clinique , nos résultats indiquent que la PR se manifeste par un enraidissement douloureux dans 100% des cas . Ces patients présentent en moyenne 13 articulations douloureuses et 5 articulations gonflées . Ces atteintes articulaires sont les mêmes décrites dans l'étude de Moussa Fanata et al (276) menée au niveau de service de rhumatologie au Niger sur un échantillon de 32 patients atteints de PR , ces patients

présentent tous une douleur inflammatoire symétrique et en moyenne 15 articulations douloureuses et au moins 5 articulations gonflées .

Le siège préférentiel de la synovite est généralement au niveau des mains avec un pourcentage de 84% suivi de poignet avec un pourcentage de 58% . ce qui n'est pas conforme avec l'étude de M.abbes et al (277) qui ont trouvé que le siège préférentiel de la synovite est au niveau de poignet avec un pourcentage de 67,5 % .

Sur le plan extra articulaire la PR touche de façon variable de nombreux organes ce qui explique le caractère non spécifique d'organe de cette maladie , mais ces atteintes ne sont pas très fréquentes dans notre population , ce qui est compatible avec l'étude de (M. Sellami et al) (278) et (Moussa Fanata et al) (276) et non compatible avec l'étude de S.Rahmouni et al (279) .

Concernant l'évaluation de l'activité de la PR , nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude menée par F.E.Abouazzak et al (280) qui ont également utilisé l'indice DAS28 pour évaluer l'activité de la PR . Ces résultats renforcent la fiabilité de l'indice tant qu'outil d'évaluation de l'inflammation articulaire dans la PR .

Tableau 32 : La comparaison de l'activité de la maladie par le score DAS28 entre notre étude et autre étude

Etudes	Le pays	L'année	Le nombre	Les résultats	Les références
F.E.Abouazzak et al	Maroc	2015	N=55	38.2 % activité élevée 41.8% activité modérée 20% activité faible	(280)
Notre étude	Algérie Blida	2023	N=1880	37% activité élevée 48 % activité modérée 15% activité faible	

Dans notre étude nous avons examiné les associations entre le FR et les ACPA avec différents paramètres cliniques et biologiques .

Nous avons constaté que le FR et l'ACPA ne présentaient pas de corrélation significative avec le nombre d'articulations douloureuses , le nombre d'articulations gonflées et la durée de raideur matinale qui sont les symptômes majeurs de la PR . Cela signifie que ces marqueurs ne sont pas directement liés à la présence ou à la sévérité des symptômes articulaires , tels que la douleur , le gonflement et la raideur matinale et que d'autres facteurs peuvent contribuer à ces symptômes spécifiques . Ces résultats sont concordants avec l'étude de Cader et al (281) qui a montré que les patients atteints de la PR avec et sans ACPA présentent des symptômes similaires de la maladie . Ainsi qu'il est conforme avec l'étude menée par Otmane amel et al en 2022 en Algérie sur un échantillon de 159 patients et qui n'ont trouvé aucune corrélation entre le taux du FR et les manifestations cliniques de la maladie (281) .

Quant au DAS28 et la VS , nous n'avons trouvé aucune corrélation significative de ces deux paramètres avec le FR et l'ACPA . Cela indique que dans notre étude , ces marqueurs ne sont pas directement associés à la sévérité de la maladie mesurée par le DAS28 ou à l'inflammation mesurée par la VS . Ce résultat concernant la VS corrobore l'étude menée par OTMANE amel et al (281) qui n'a trouvé aucune corrélation entre la VS et le FR et entre la VS et l'ACPA avec des valeurs de p respectivement $p=0.265$ et $p=0.453$. En ce qui concerne les résultats de DAS28, notre étude est conforme à ceux menée par Marta maria et al (284) en 2014 sur 111 patients et qui a trouvé un p non significatif entre le FR et le DAS28 . Alors qu'il ne sont pas cohérents avec l'étude menée par F Rahal et al en 2021 en Algérie sur un échantillon de 161 patients et qui a trouvé que la présence d'ACPA est liée à une activité de la maladie plus importante (282) .

Cependant , en ce qui concerne l'inflammation systémique , nous avons identifié une corrélation significative entre le FR et la CRP . Cette corrélation suggère que le FR peut être associé à l'inflammation générale mesurée par la CRP . ce résultat corrobore l'étude menée par Otmane amel et qui a trouvé une valeur de $p=0.03$ (281) . En revanche aucune corrélation significative n'a été observé entre l'ACPA et la CRP ce qui n'est pas accordant avec l'étude précédente (281) .

Ainsi , nos résultats ont révélé une corrélation significativement positif entre l'activité modérée à forte de la maladie (DAS28) et le niveaux de CRP et de la VS . Cela indique que plus les concentrations de CRP et de VS sont élevées , plus le DAS28 est élevé , ce qui suggère l'existence d'une relation entre une inflammation plus intense et une activité accrue de la maladie ce qui est conforme avec les résultats de l'étude publiée dans la revue arthritis and rheumatology (286) .

6. CONCLUSION

Dans notre recherche immuno-clinique sur la PR , nous avons pu mettre en évidence plusieurs éléments importants concernant le rôle des marqueurs immunologiques et d'inflammation dans le diagnostic et l'évaluation de l'activité de la maladie.

Tout d'abord , il est clair que les marqueurs immunologiques tels que les facteurs rhumatoïdes (FR) et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) jouent un rôle essentiel dans le diagnostic de la PR. Bien qu'ils ne soient pas directement liés à l'activité de la maladie, leur présence peut confirmer le diagnostic et aider à identifier les patients à risque élevé de développer la maladie.

Parallèlement, les marqueurs de l'inflammation tels que la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP) sont des indicateurs cruciaux de l'activité inflammatoire de la PR. Des taux élevés de VS et de CRP sont généralement associés à une activité accrue de la maladie, fournissant ainsi des informations précieuses pour guider le traitement et le suivi des patients.

En ce qui concerne les anticorps antinucléaires (ANA), bien qu'ils puissent être détectés chez certains patients atteints de PR, leur utilité diagnostique est limitée et leur pertinence dans l'évaluation de l'activité de la maladie est faible. Cependant, il est important de les inclure dans le panel de tests, car ils peuvent être présents chez certains patients et peuvent être utiles pour éliminer d'autres connectivites ..

En résumé, l'étude immuno-clinique de la PR met en évidence l'importance de la VS et de la CRP en tant qu'indicateurs de l'activité de la maladie, tandis que les FR et les ACPA sont essentiels pour le diagnostic. Bien que l'ANA puisse avoir un intérêt limité, il est recommandé de le prendre en compte dans le panel de tests. . Ces marqueurs fournissent des informations cruciales pour le diagnostic précoce, l'évaluation de l'activité de la maladie et la prédiction de la réponse thérapeutique. Leur utilisation combinée permet une meilleure compréhension de la PR et contribue à une prise en charge plus personnalisée des patients.

RESUME :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui prédomine chez la femme jeune . L'immunologie de la PR implique une dysrégulation du système immunitaire, où des cellules du système immunitaire attaquent les tissus sains des articulations, provoquant une inflammation et des lésions articulaires. Sur le plan clinique , cette maladie est caractérisée par l'inflammation des articulations, entraînant une douleur, une raideur et une diminution de la fonction articulaire. Cette pathologie affecte principalement les articulations symétriques, telles que les mains, les poignets et les pieds.

Une meilleure compréhension de la relation entre les aspects immunologiques et cliniques de la PR peut permettre une approche plus individualisée du diagnostic précoce et du traitement.

Cela peut aider à adapter les interventions thérapeutiques en fonction des caractéristiques immunologiques et cliniques spécifiques de chaque patient, en vue d'une gestion optimale de la maladie.

Dans notre étude cas-témoin portant sur un échantillon de 6342 patients, dont 1880 étaient atteints de PR

, nous avons trouvé une sensibilité importante des ACPA par rapport au FR. les ACPA ont une meilleure valeur diagnostique que le FR. Bénéfice de l'association FR/ACPA pour augmenter la spécificité.

De plus, nous avons observé une corrélation significatif entre la protéine C-réactive (CRP), la vitesse de sédimentation (VS) et l'activité de la maladie, tandis que nous avons constaté une absence de corrélation entre les anticorps ACPA) et le FR avec l'activité de la maladie.

En conclusion, la PR est une maladie complexe qui associe des aspects immunologiques et cliniques. Un diagnostic précoce et une compréhension approfondie de la relation entre l'immunologie et la clinique de la PR sont essentiels pour une prise en charge adéquate des patients. L'utilisation de marqueurs immunologiques et l'étude de leur corrélation avec les manifestations cliniques contribuent à une meilleure évaluation et une approche personnalisée de la maladie.

ABSTRACT :

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease that predominantly affects young women. The immunology of RA involves dysregulation of the immune system, where immune cells attack healthy joint tissues, leading to inflammation and joint damage. Clinically, this disease is characterized by joint inflammation, resulting in pain, stiffness, and decreased joint function. It primarily affects symmetric joints such as the hands, wrists, and feet.

A better understanding of the relationship between the immunological and clinical aspects of RA can enable a more personalized approach to early diagnosis and treatment. This can help tailor therapeutic interventions based on specific immunological and clinical characteristics of each patient, aiming for optimal disease management.

In our case-control study involving a sample of 6342 patients, including 1880 with RA, we found a significant sensitivity of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA) compared to rheumatoid factor (RF). ACPA showed better diagnostic value than RF, and the combination of RF and ACPA enhanced specificity.

Additionally, we observed a significant correlation between C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and disease activity, while we found no correlation between ACPA and RF with disease activity.

In conclusion, RA is a complex disease that combines immunological and clinical aspects. Early diagnosis and a comprehensive understanding of the relationship between immunology and clinical presentation are essential for adequate patient management. The use of immunological markers and the study of their correlation with clinical manifestations contribute to improved evaluation and a personalized approach to the disease.

**LES RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

BIBLIOGRAPHIE

1. **Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Iain B McInnes.** Rheumatoid arthritis. *Rheumatoidarthritis*. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8). 22 octobre 2016. Vol. 388.
2. **Emilie Sapart, Stéphanie Dierckx , Tatiana Sokolova , AleksandraAvramovs ' Laurent Meric de Bellefon, Adrien Nzeusseu', Bernard Lauwerys', Patrick Durez'.** Louvain Med. Polyarthrite débutante: intérêt de la rémission précoce. NOVEMBRE - DECEMBRE 2020.
3. **Das Subham, Prasanta Padhan.** An overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management Doi : 10.4103/jpp.JPP_194_16. s.l., J pharmacol Pharmacother, india : Medknow Publications, jul-sept 2017. pp. 8(3), pp. 81–86.
4. **Imad Ghozlani, Lahsen Achemlal, Asmaa Rezqi, Aziza Mounach, Ahmed Bezza, Abdellah El Maghraou.** Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Rev Mar Rhum.* Vol. 2012, 19:6-9DOI:10.24398/A.125.2012.
5. **Charlotte Girard, Getsy Haroutunian, Pierre-André Guerne.** Manifestations cardiovasculaires et pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde. 6 mars 2019 641 *Rhumatologie* ISSN: 1660-9379 DOI: 10.53738/REVMED.2019.15.641.
6. **Littlejohn EA, Monrad SU.** Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2018 Jun;45(2):237- 255.
7. **Smolen JS, Aletaha D.** Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. A Review. *JAMA.* 2018 Oct 2;320(13):1360-1372.
8. **Burmester GR, Pope JE.** Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348 : s.n.
9. **Bortoluzzi A, Furini F, Generali E, Silvagni E, Luciano N, Scirè CA.** novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin ExpRheumatol.* 2018 May-Jun;36(3):347-361.
10. **Syed Ali Fazal, Mohammad Khan, Shamima E. Nishi, FahmidaAlam, NowshinZarin,MohammadT. Bari and Ghulam Md. Ashraf.** A Clinical Update and Global EconomicBurden of the PR. *ResearchGate.* 2017 *A Clinical Update and Global EconomicBurde.*
11. **Gerhard., W.** « La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert », p. 208. 2019.
12. **Silman AJ, Hochberg MC.** Epidemiology of the rheumaticdiseases. *Epidemiology of the rheumaticdiseases*[Internet]. s.l. : Availablefrom:<https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20033069305>, 2001.
13. **Hügler, CemGabay Thomas.** Polyarthrite rhumatoïde : ce qui a changé et ce qu'il reste encore à faire. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-641/polyarthrite-rhumatoide-ce-qui-a-change-et-ce-qu-il-reste-encore-a-faire#ta>. 2019.
14. <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html>. .
15. **Ladjuze-Rezig, . S. Slimani et A.** « Prevalence of rheumatoidarthritis in an urban population of Algeria: a prospective study », *Rheumatology*,. vol. 53, n° 3, p. 571- 573,mars 2014, doi: 10.1093/rheumatology/ket446.

16. **Dieudé P, Cornélis F.** Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*.
17. **Firestein GS, McInnes IB.** Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017. 46:183-96.
18. **Kaminsky ZA, Tang I, Wang SC, et al.** DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet* 2009;41:240-5.
19. **Frisell, T. et al.** Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis and Rheumatism*. 65(11), pp. 2773–82. (2013).
20. **Frisell, T, Saevarsdottir, S. and Askling, J.** Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nature reviews. Rheumatology*. 2016. 12(6), pp. 335–43. doi: 10.1038/nrrheum.2016.52.
21. **Viatte, S. and Barton, A.** 'Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Seminars in immunopathology*. Springer, 2017. 39(4), pp. 395–408. doi: 10.1007/s00281-017-0630-4.
22. **Christophe, Richez.** La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue. 2017.
23. **McMichael, A. J. et al.** Increased Frequency of HLA-Cw3 and HLA-DR4 in Rheumatoid Arthritis', *Arthritis & Rheumatism*. John Wiley & Sons, Inc. 1977. 20(5), pp. 1037–1042. doi: 10.1002/art.1780200501.
24. **Stastny, P.** Association of the B-Cell Alloantigen DRw4 with Rheumatoid Arthritis', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 1978. 298(16), pp. 869–871. doi: 10.1056/NEJM197804202981602.
25. **Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ.** The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987. 30:1205-13.
26. **Raychaudhuri, S. P. et al.** Nerve growth factor: A key local regulator in the pathogenesis of inflammatory arthritis', *Arthritis & Rheumatism*. 2012. 63(11), pp. 3243–3252. doi: 10.1002/art.30564.
27. **Ling, S. F. et al.** HLA-DRB1 Amino Acid Positions 11/13, 71, and 74 Are Associated With Inflammation Level, Disease Activity, and the Health Assessment Questionnaire Score in Patients With Inflammatory Polyarthritis', *Arthritis & Rheumatology*, 2016.
28. **Combe, J. Morel et B.** « Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde - Pathogeny of rheumatoid arthritis », *MISE AU POINT*, p. 6, 2004. 2004.
29. **Angelotti, F. et al.** One year in review 2017: Pathogenesis of rheumatoid arthritis', *Clinical and Experimental Rheumatology*, pp. 0368–0378. [En ligne] 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631608>.
30. **Konda Mohan, V. et al.** 'HLA-DRB1 shared epitope alleles in patients with rheumatoid arthritis: relation to autoantibodies and disease severity in a south Indian population.', *International journal of rheumatic diseases*, 2017. 20(10), pp. 1492–1498.

31. **Okada, Y. et al.** Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. NIH Public Access. 2014. 506(7488), pp. 376–81. doi: 10.1038/nature12873.
32. **Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak PP, et al.** Over expression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: Toll-like receptor expression in early and long standing arthritis. 2008.
33. **Karouzakis E, Rengel Y, Jungel A, et al.** DNA methylation regulates the expression of *CXCL12* in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Genes Immun*.
34. **Ai R, Whitaker JW, Boyle DL, et al.** DNA methylome signature in synovial cells from patients with early rheumatoid arthritis compared to synovial cells from patients with longstanding rheumatoid arthritis *Arthritis Rheumatol*. 2016.
35. **Ai R, Hammaker D, Boyle DL, et al.** Joint-specific DNA methylation and transcriptional signatures in rheumatoid arthritis identify distinct pathogenic processes.
36. **Frank-Bertoncel M, Trenkmann M, Klein K, et al.** Epigenetically driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. 2017.
37. **Zeilinger S, Kuhnel B, Klopp N, et al.** Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS One*. 2013; 63812.
38. **Fetahu IS, Hobaus J, Kallay E.** Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol*. 2014.
39. **olivier, Vittecoq.** Conséquences du tabac sur le devenir de la polyarthrite rhumatoïde 2017. 2017.
40. **Catrina AI, Ytterberg AJ, Reynisdottir G, Malmström V, Klareskog L.** Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014. 2014 Nov;10(11):645–53.
41. **Seror, R. et al.** Passive smoking in childhood and history of chronic diarrhoea increases the risk of developing rheumatoid arthritis (RA), in Oral Presentations. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, p. 160.2-161. 2017.
42. **Hedström, A. K. et al.** Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study, *European Journal of Epidemiology*. doi: 10.1007/s10654-018-0360-5. 2018.
43. **Raphaële Seror, al .** Passive smoking in childhood and RA risk. 23 august 2018.
44. **Ilar A, Gustavsson P, Wiebert P, Alfredsson L.** Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open*. 2019. 2019;5(2):e001049.
45. **Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, et al.** Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010. 2010 Jun;69(6):1072–6.

46. **Yahya A, Bengtsson C, Larsson P, Too CL, Mustafa AN, Abdullah NA, et al.** Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. 2014.
47. **Blanc PD, Järholm B, Torén K.** Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male constructionworkers. *Am J Med.* 2015 Oct;. 128(10):1094–101.
48. **Zeng P, Chen Z, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C, Jiang X.** Amount of smoking duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of rheumatoid arthritis among males: results from the Swedish Epidemiological Investigation of RA. 2018.
49. **Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG.** Alcoholconsumption is inverselyassociated with risk and severity of rheumatoidarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010. 2010;49:2140-6.
50. **Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, et al.** Alcoholconsumption and markers of inflammation in women with preclinicalrheumatoidarthritis. *ArthritisRheum* 2010;62:3554-9.
51. **Kallberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, et al.** Alcoholconsumption is associated with decreasedrisk of rheu- matoidarthritis: Results from two Scandinavian case control studies. *Ann Rheum Dis.* 2009. 68:222-7.
52. **Jonsson IM, Verdrengh M, Brisslert M, et al.** Ethanol preventsdevelopment of destructive arthritis. *ProcNatlAcadSci USA.* 2007. 2007;104:258-63.
53. **Yang H, Costenbader KH, Hu F, et al, editors.** Sugar- sweetened soft drink consumption and risk of develo- ping rheumatoidarthritis. American College of Rheu- matologyAnnual Meeting, 2013, San Diego. *ArthritisRheum.* 2013. 2013;65.
54. **Sundström B, Johansson I, Rantapää Dahlqvist S, editors.** Dietary sodium increases the risk for rheuma- toidarthritismongsmokers – results from a nested case-control study. American College of RheumatologyAnnual Meeting, 2013, San Diego. *ArthritisRheum*20.
55. **Bergot A-S, Giri R, Thomas R.** The microbiome and rheumatoid arthritis. *Best Practice &Research Clinical Rheumatology.* 19 mars 2020. 101497.
56. **Sandhya P, Danda D, Sharma D, Scaria V.** Does the buck stop with the bugs?: an overview of microbial dysbiosis in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* janv 2016;. 19(1):8-20.
57. **Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al.** The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* août2015;. 21(8):895-905.
58. **Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al.** Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* 2016;. 68(11):2646-61.
59. **Lamont RJ, Hajishengallis G.** Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease.*Trends Mol Med.* mars 2015. 21(3):172-83.
60. **Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA.** Periodontal disease and periodontal bacteria. 2014.

61. **Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al.** Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken,NJ). mai 2014. 66(5):1090-100.
62. **Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al.** Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and a-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* sept 2010.
63. **Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, Payne JB, O'Dell JR, Yu F, et al.** *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* nov 2012. 64(11):3522-30.
64. **Leech MT, Bartold PM.** The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2015. ;29(2):189-201.
65. **Quirke A-M, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, et al.** Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. jan 2014.
66. **claudia mauri, AL.** polyarthrite rhumatoïde et microbiote. 2021.
67. **Matei, al.** Intestinal barrier dysfunction plays an integral role in arthritis pathology and can be targeted to ameliorate disease,. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.013>.
68. **Cross, M. et al.** The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study', *Annals of the Rheumatic Diseases*,. 2013. 73(7), pp.1316-1322. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204627.
69. **Alpízar-Rodríguez, D et al.** 'The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis', *Rheumatology*,. 2016. p. kew318. doi: 10.1093/rheumatology/kew318.
70. **Hughes, GC. and Choubey, D.** Modulation of autoimmune rheumatic diseases by estrogen and progesterone, *Nature Reviews Rheumatology*,. 2014. 10(12), pp. 740-751. doi: 10.1038/nrrheum.2014.144.
71. **Professeur, Jacques Sany.** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle -Jacques Sany -. 2003.
72. **Matcham, F. et al.** 'The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis', *Rheumatology*,. 2013. 52(12), pp. 2136-2148.
73. **M. Kristen Demoruelle, Kevin D. Deane, and V. Michael Holer.** When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis ? 2013.
74. **Anna-Lena Mueller, Zahra Payandeh, Niloufar Mohammadkhani, Shaden M. H. Mubarak, Alireza Zakeri, Armina Alagheband Bahrami, Aranka Brockmueller and Mehdi Shakibaei.** Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis : New Treatment St. 2021.

75. **Marie Desclos-Theveniau, Martine Bonnaure-Mallet, Vincent Meuric.** Peptidylargininedésiminases du microbiote buccal et polyarthrite rhumatoïde. 2020 : s.n. m/s n° 5, vol. 36, mai 2020 DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020078>.
76. **Tan EM, Smolen JS.** Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *J Exp Med.* 2016. 2016;213(10):1937-1950. doi:10.1084/jem.20160792.
77. **Pianta A, Arvikar SL, Strle K, et al.** Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest.* 2017;127 (8):2946-2956. doi:10.1172/JCI93450.
78. **Arend WP, Firestein GS.** Prerheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012. ;8(10):573-86.
79. **van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg D.** A prediction rule for the development of arthritis in seropositive arthralgia patients. *Ann Rheum Dis.* 2013. déc 2013;72(12):1920-6.
80. **Smolen, J. S. et al.** Nature Reviews Disease Primers. *Rheumatoid arthritis.* 2016. 4, p. 18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
81. **McInnes IB, Schett G.** The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 8 déc 2011. 2011;365(23):2205-19.
82. **John Clancy, Heather Hasthorpe.** Pathophysiology of rheumatoid arthritis: nature or nurture? *Primary Health Care.* 1 nov 2011;21(9):29-36. 2011.
83. **Smith, M.** The normal synovium *Open Rheumatol J.* 2011. 5:100–6. doi: 10.2174/1874312901105010100.
84. **H.-K. Ea, MD, CCA, C. Bazille & MD, AHU, F. Lioté.** Histologie et physiologie de la membrane synoviale . 31 07 2008. Doi : 10.1016/S0246-0521(08)41701-1.
85. **Smith M, Barg E, Weedon H, Papangelis V, Smeets T, Tak P, et al.** Microarchitecture and Protective Mechanisms in Synovial Tissue From Clinically and Arthroscopically Normal Knee Joints. *Ann Rheum. 2003. Dis (2003) 62(4):303–7.* doi: 10.1136/ard.62.4.303.
86. **Stevens C, Mapp P, Revell P.** A Monoclonal Antibody (Mab 67) Marks Type B Synoviocytes. *Rheumatol Int.* (1990) 10(3):103–6. doi: 10.1007/BF02274823.
87. **Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al.** Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. 2014.
88. **Bottini N, Firestein GS.** Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol.* 2013. 2013;9(1):24-33.
89. **JRoudier.** Événements initiaux dans la polyarthrite rhumatoïde revue du rhumatisme. 2004.
90. **Najm A, Le Goff B.** Revue du Rhumatisme Monographies. *Biopsies synoviales.* 2020;. 87(3):179-83.

91. **Lebba F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F.** Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. *Recenti Prog Med.* 2011. 2011;102:175-82.
92. **khan S, Greenberg JD , Bhardwaj N.** Dendritic cells as targets for therapy in RA. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2009.
93. **Quirke AM, Fisher BA, Kinloch AJ, Venables PJ.** Citrullination of autoantigens: upstream of TNF α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *FEBS Lett.* 2011;585:3681-8.
94. . Epigallocatechin-3-gallate ameliorates autoimmune arthritis by reciprocal regulation of T helper-17 regulatory T cells and inhibition of osteoclast - PubMed - NCBI. [En ligne] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/269..>
95. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *NCBI.* [En ligne] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2095>.
96. . destruction, Overexpression of IL-17 in the knee joint of collagen type II immunized mice promotes collagen arthritis and aggravates joint. *PubMed - NCBI.* [En ligne] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11930902>.
97. **arthritic, conditions Interleukin-17 acts independently of TNF-alpha under.** PubMed - NCBI. [En ligne] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=r%2C+Interleukin17+acts+independently+of+TNFalpha+under+arthritic+condit>.
98. **Pfeifer R, Rothe T, Ipseiz N, Scherer HU, Culemann S, Harre U, et al.** Regulation of autoantibody activity by the IL-23–TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nature Immunology.* janv 2017. 18(1):104-13.
99. sciencedirect. *Prostaglandin E2 restrains human Treg cell differentiation via E prostanoïd receptor 2 protein kinase A signaling.* [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165>.
100. **Batteux F, Garraud O, Prin L, Renaudineau Y, Vallat L.** Lymphocytes B : diversité, ontogénèse, différenciation et activation. 22.
101. **Marston B, Palanichamy A, Anolik J.** B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology.* 1 mai 2010. 22(3):307-15.
102. **Yeo L, Toellner K-M, Salmon M, Filer A, Buckley CD, Raza K, et al.** Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 8 juill 2011. ;70(11):2022-8.
103. **Beavis PA, Gregory B, Green P et al.** Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. *s.l. : Proc Natl Acad Sci U S A,* 2011. 108:16717-22.
104. Synovial fibroblasts in 2017. *RMDOpen.* [En ligne] 15 oct 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652455/>, Ospelt C..

105. **Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, et al.** Ectopic Lymphoid Structures Support Ongoing Production of Class Switched Autoantibodies in Rheumatoid Synovium. 13 janv 2009. PLOS Medicine.
106. **Tran CN, Davis MJ, Tesmer LA, Endres JL, Motyl CD, Smuda C, et al.** Presentation of arthritogenic peptide to antigen-specific T cells by fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* mai 2007. 56(5):1497-506.
107. **Nygaard G, Firestein GS.** *Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes.* *Nature Reviews Rheumatology.* juin 2020. 16(6):316-33.
108. **Leblond A, Pezet S, Trouvin AP, Elhai M, Gonzalez V, Allanore Y, et al .** Linking system ic angiogenic markers to synovial vascularisation in rheumatoid arthritis. PLOS ONE. 2018. 13(9):0203607.
109. **Bottini N, Firestein GS.** Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol.* janv 2013. 9(1):24-33.
110. **Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Avila JA, Weidner D, Lämmle KF, Rothe T, et al.** Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature.* 2019. 572(7771):670-5.
111. **Yoon BR, Yoo S-J, Choi Y ho, Chung Y-H, Kim J, Yoo IS, et al.** Functional Phenotype of Synovial Monocytes Modulating Inflammatory T-Cell Responses in Rheumatoid Arthritis (RA). PLOS ONE. 17 oct 2014. 9(10):e109775.
112. **Rana AK, Li Y, Dang Q, Yang F.** Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *International Immunopharmacology.* 1 déc 2018. 65:348 59.
113. **Komano Y, Nanki T, Hayashida K, Taniguchi K, Miyasaka N.** Identification of a human peripheral blood monocyte subset that differentiates into osteoclasts. *Arthritis Research & Therapy.* 21 sept 2006. 8(5):R152.
114. Effective anti-platelet and COX1 enzyme inhibitors, PubMed - NCBI. [En ligne] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%E2%80%9CEffective+antiplatelet+and+COX1+enzyme+inhibitor>.
115. PubMed - NCBI . *Shogaol suppressed lipopolysaccharide-induced upexpression of iNOS and COX-2 in murine macrophages.* [En ligne] [Citation : 23 fevrier. 2023.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18683823>.
116. **Gougerot-Pocidallo M, Prin L, Chollet-Martin S.** Polynucléaires, monocytes et macrophages. fev 2013.
117. **Wright HL, Moots RJ, Edwards SW.** The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. s.l. : Nat Rev Rheumato, oct 2014. 10(10):593 601.
118. **wenpeng song, jing Ye , Nanfang pan & chunyu tan.** *Neutrophil Extracellular Traps Tied to Rheumatoid Arthritis: Points to Ponder.* *frontier in immunology.* 29 january 2021. doi 10.3389/fimmu.2020.578129.

119. **Tu J, Wang X, Gong X, Hong W, Han D, Fang Y, et al.** Mediators Inflamm. *Synovial Macrophages in Rheumatoid Arthritis: The Past, Present, and Future*. 2020. ;2020:1583647.
120. **Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL.** Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. s.l. : Arthritis Res Ther., 2011. 13:R126.
121. **Qiang Guo, Yuxiang Wang, Dan Xu, Johannes Nossent & Nathan J. Pavlos.** Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. 2018. 6:15 <https://doi.org/10.1038/41413-018-0016-9>.
122. **Saber T, Veale DJ, Balogh E et al.** Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. s.l. : PLoS One, 2011. 6:e23540.
123. **Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Sève P, Jamilloux Y.** Rev Médecine Interne. *Les inhibiteurs de JAK: perspectives pour la médecine interne*. 1 déc 2019. 40(12):816-25.
124. **Goldring, S. R.** 'Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) : s.n., 2003. 42 Suppl 2(90002), pp. ii11-6. doi: 10.1093/rheumatology/keg327.
125. **McInnes, I. B. and Schett, G. (2007).** *Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nature reviews* . 2007. Immunology, 7(6), pp. 429–42. doi: 10.1038/nri2094.
126. **Herz, B. et al.** Annals of the rheumatic diseases. 'Osteitis and synovitis, but not bone erosion, is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of patients with rheumatoid arthritis. 2014. 73(6), pp. 1101–6.
127. **Rannou, F et al.** Joint Bone Spine. *Cartilage breakdown in rheumatoid arthritis*. 2006. 73(1), pp. 29–36. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.12.01.
128. **Pap, T. and Korb-Pap, A.** Nature reviews. Rheumatology. *Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis--two unequal siblings*. 2015. 11(10), pp. 606–15. doi: 10.1038/nrrheum.2015.95.
129. **Deal, C.** Current rheumatology reports. *Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal*. 2012. 14(3), pp. 231–7. doi: 10.1007/s11926-012-0253-7.
130. **Kocijan, R., Harre, U. and Schett, G.** ACPA and Bone Loss in Rheumatoid Arthritis', Current Rheumatology Reports. s.l. : Springer US., 2013. 15(10), p. 366. doi: 10.1007/s11926-013-0366-7.
131. **Kleyer, A. et al.** Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. 2014. Vol. Annals of the rheumatic diseases, 73(5), pp. 854–60. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202958.
132. **Harre, U et al.** The Journal of clinical investigation. *Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin*. 2012. 122(5), pp. 1791–802. doi: 10.1172/JCI60975.

133. **Catrina, A. I et al.** Nature Reviews Rheumatology. *Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis.* 2017. 13(2), pp. 79–86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200.
134. **Krishnamurthy, A. et al.** Annals of the rheumatic diseases. *Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss.* 2016. 75(4), pp. 721–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2.
135. **Walsh, N. C. and Gravalles, E. M.** Immunological Reviews. *Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance.* 2010. 233(1), pp. 301–312. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00857.x.
136. **Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al.** Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 : s.n. 1998;95:3597-602.
137. **Vernejoul M-C de, Marie P.** Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. paris : s.n., 2008.
138. **Baclé, M.** « La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : place et rôle du pharmacien D'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine » p 248.
139. **Francophone, Université Médicale Virtuelle.** Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde - Polyarthrite. [En ligne] 2010. <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato16/site/html/1.html>.
140. **Touba, Michaël.** La polyarthrite rhumatoïde : traitements immunomodulateurs et stratégies vaccinales associées. Sciences pharmaceutiques. 2015.
141. Revu eMédicale Suisse. *Pneumopathie interstitielle dans la polyarthrite rhumatoïde.* [En ligne] <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS->.
142. Cofer CF des E en R Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde. [En ligne] <http://www.lecofer.org/item-cours-1-17-0.php>.
143. **Bernatsky S et, al.** Clin Rheumatol. *Soins optimaux pour la polyarthrite rhumatoïde: une étude degroupe de discussion.* 2010. 2010 ; 29 :645-57.
144. JBH SANTÉ. *Edito:Polyarthrite rhumatoïde et comorbidités.* [En ligne] <https://www.jbhsante.com/specialites/rhumatologie/reflexionsrhumatologiques/polyarthrite-rhumatoïde-et-comorbidités..>
145. Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. *La polyarthrite rhumatoïde.* [En ligne] 2013. <https://www.chu-toulouse.fr/-la-polyarthrite-rhumatoïde->.
146. **E. Radideau, S Bah, C. Dupont, P. Hilliquin.** Polyarthrite rhumatoïde (1ère partie) : nouvelles biothérapies ciblant les cellules du système Immunitaire, rituximab et abatacept. *Dossier du CNHIM.* 2010.
147. **al., Sougata Karmakar et.** Rheum Dis Clin Amérique du Nord. *Dommages osseux dans la polyarthrite rhumatoïde - Aperçus mécanistes et approches de la prévention.* 2010 mai. 36(2) : 385-404.

148. **Michiels, F. Pillon et Y.** Actual.Pharm. *Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde*. déc. 2013. vol 52, no531, p 3- 5.
149. . [En ligne] <https://sante.orthodz.com/2016/12 /04 /les-signes-et-les-symptomes-de-la-polyarthrite-rhumatoïde/>.
150. **Sany.** Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle. Montrouge : John LibbeyEurotext, 2003.
151. . [En ligne] <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/figure/d%C3%A9d%C3%A9formation-en-boutonni%C3%A8re-et-col-de-cygne..>
152. [En ligne] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/maladies-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr..>
153. rhizarthrose-arthrose-du-pouce. [En ligne] <http://www.centre-osteo-articulaire.fr/index>.
154. . [En ligne] <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1054/categories>.
155. **Herzberg, G.** SaurampsMedica. *Le poignet rhumatoïde*. 2007.
156. Université Médicale Virtuelle Francophone ,COFER Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. [En ligne] 2010-2011. campus.cerimes.fr.
157. [En ligne] <http://diapotheque.lecofer.org/picture.php/1056/category/5-mains ?mobile=false..>
158. **M. Bouysset, J.-G. Tebib, C. Cyteval, et F. Coury.** Rev. Rhum. Monogr. « *Le pied de la polyarthrite Rhumatoïde* ». avr 2014. vol. 81, no2, p 109- 114, doi : 10.1016/j.monrhu.2014.02.004.
159. . [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878622714000253..>
160. [En ligne] <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr..>
161. . [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370021005218..>
162. **E-semio.org, Iconographie.** Le livre de sémiologie médicale - Université Paris Diderot/Paris 7. 2012.
163. **Gerhard, W.** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. *stratégies thérapeutiques et concept Du patient-expert* ». 2015. p 208.
164. Polyarthrite rhumatoïde. *La science pour la santé*. [En ligne] [https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers information/polyarthriterhumatoïde](https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers%20information/polyarthriterhumatoïde).
165. **Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang C-L, Garneau K, et al.** ArthritisResTher. *Risk of Osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis*. 3 août 2010. Vol. 12 :R154, <https://doi.org/10.1186/ar>.

166. **Wafa H, Raja A, Dhia K, Nada B, Imene Z Montacer KM.** Egypt Rheumatol. *Risk factors associated With bone loss and occurrence of fragility fractures in rheumatoid arthritis patients.* 13 févr 2018. Disponible <http://www.sciencedirect.com/science/article/>.
167. **Lodder M, deJong Z, Kostense P, Molenaar E, Staal K, Voskuyl A, et al.** Bone Mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis. relation between disease severity and Low bone mineral density.* dec 2004. 1576-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754831/>.
168. **Hauser B, Riches P, Ralston S.** Retrospective cohort study. *Predictors of osteoporosis in rheumatoid arthritis.* 1 mai 2012. S135. [https://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282\(12\)00487-5/fulltext](https://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282(12)00487-5/fulltext).
169. **Heidari B, Hassan jani Roushan MR.** Casp J Intern Med. *Rheumatoid arthritis and osteoporosis.* 2012. 3(3):445-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4097988/>.
170. **Ben Abdelghani K, Slouma M, Souabni L, Kassab S, Chekili S, Laatar A, et al.** Rev Médecine Interne. *Facteurs de risque de l'ostéoporose chez la femme tunisienne souffrant de polyarthrite Rhumatoïde.* dec 2013. 34A83. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866313008412>.
171. . [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1169833010000608>..
172. Les complications de la polyarthrite rhumatoïde. *vidal.* [En ligne] <https://www.vidal.fr/>.
173. Polyarthrite rhumatoïde et ostéoporose. [En ligne] <http://www.polyarthrite-andar.com/Polyarthrite-rhumatoïde-et-ostéoporose-vous-informer-pour-mieux-preveni>.
174. [En ligne] .<http://orthopediedocteurrenard.blogspot.fr/>.
175. . [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0035378712003955>..
176. **Daada S, Mzabi A, Hassine IB, Rezgui A, Karmani M, Mrad B, et al.** Rev Médecine Interne. *Manifestations Respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : «le poumon rhumatoïde».* juin 2016. 37 :A101.
177. Diagnostic de Fibrose pulmonaire idiopathique. [En ligne] <https://professionnels.roche.fr/therapeutic-areas/fibrose-pulmonaireidiopathique0/pathologie/diagnostic.html>.
178. **Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR.** Am J Cardiol. *Effect of rheumatoid arthritis or Systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction.* 15 janv 2004. 93(2) :198-200.
179. **DelRincón ID, Williams K, Stern M, Freeman GL, Escalante A.** Arthritis Rheum. *High incidence of Cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk Factors.* 2001. ;44(12) :2737-45.
180. . [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1169833021004932?via%3Dihub>..

181. **Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y, J.** *Cardiol. Chronic kidney disease, Inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis.* mars 2018. 71(3) :277-83.
182. **Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, et al.** The MATRIX study *Rheumatol Oxf Engl. Kidney disease in RA patients : prevalence and implication on RA-related drugs management.* Mars 2008. ;47(3) :350-4.
183. **Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI.** *Arthritis Rheum. Renal biopsy findings and Clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis.* Févr 1995. 38(2) :242-7.
184. Polyarthrite rhumatoïde Inserm – La science pour la santé. [En ligne] https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers/information/polyarthrite_rhumatoide.
185.]. [En ligne] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1169833021006657?via%3Dihub>.
186. . [En ligne] https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=manifestations+articulaires+au+cours+de+de+polyarthrite+rhumato%C3%AFde+&btnG=#d=gs_qabs&t=1676130941227&u=%23p%3Dpw-gEsjflcJ.
187. **Hua, Charlotte.** Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. 2017.
188. **Daïen Claire.** Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. 2019.
189. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al.** rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010. 69:1580–8 <http://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>.
190. **Ghillani-Dalbin, L. Musset et P.** « La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* oct 2013. Vol. vol. 28, n° 5- 6, p.281- 286, doi: 10.1016/j.immbio.2013.05.001.
191. HAS (Haute Autorité de Santé) Guide ALD Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Avril 2008.
192. **LE, GOUT P.** « polyarthrite rhumatoïde: les éléments biologiques, diagnostique et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique ». *réalités en rhumatologie.* juin 2013. n° 54, p. 78.
193. **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.
194. **Combe B, Landewe R, Daïen CI, et al.** update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017. 76:948-59.
195. **F.C.Hazes., J.M. Visser H. Gelinck L.B. Kampfraath A.H. Breedveld.** Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum Dis.* 1996. 55:157-61.

196. **Dubucquoi S, Fily-Nalewajk S.** Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2008 : la biologie peut-elle répondre aux attentes des cliniciens ? *Rev Fr Laboratoires*. 2008. 404:51-7.
197. **Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J.** A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmun Dis*. 2011. 815-38.
198. **Ingegnoli, F., Castelli, R. and Gualtierotti, R.** Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease markers*. 2013. 35(6), pp. 727–34. doi: 10.1155/2013/726598.
199. **Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T.** Autoimmun Rev. *Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies*. 2010; 9:431-5.
200. **Farnig E, Friedrich JB JHS.** Laboratory Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. 2011. 36:926-927.
201. **Van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ.** Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008. 1143:268–85.
202. **Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T.** Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2010; 9:431-5.
203. **Sipilä, K. H. et al.** Joint inflammation related citrullination of functional arginines in extracellular proteins. *Scientific reports*. 2017. 7(1), p. 8246. doi: 10.1038/s41598-017-08597-4.
204. **Goëb, V., Thomas-L'Otellier, M., Daveau, R. et al.** Candidate autoantigens identified by mass spectrometry in early rheumatoid arthritis are chaperones and citrullinated glycolytic enzymes. *Arthritis Res Ther* 11. Vol. R38 (2009). <https://doi.org/10.1186/ar2644>.
205. **Musset, L. and Ghillani-Dalbin, P.** La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique', *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*,. 2013. 28(5–6), pp. 281–286. doi: 10.1016/j.immbio.2013.05.001.
206. **Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H et al.** Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003. 2003;48:2741–9.
207. **Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al.** Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50:380–6.
208. **Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al.** Very recent onset of rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology*. 2007. 46:342.
209. **Van der Liden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH.** Comparison of the 1987 American College of Rheumatology Criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 2011. 63:37–42.

210. **Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai A, Lakos G, Szántó S, et al.** Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010. 9:140–3.
211. **ARIEL C., NADIA B. (2002). Cœur et médecine interne.**
212. . [En ligne] • <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/28-Focus-ANA-Biomnis.pdf>.
213. —. [En ligne] <https://www.bio-val.fr/media/lettre-info-n30-polyarthrite-rhumatoide-pr.pdf>.
214. —. [En ligne] <https://rheuminfo.com/fr/tests-communs/anticorps-antinucleaire-ana>.
215. **Genzyme, Source interne Sanofi.**
216. . [En ligne] <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/polyarthrite-rhumatoide/comment-diagnostiquer-la-polyarthrite-rhumatoide>.
217. **ECN, Dr Ivan Bricault Clinique universitaire de Radiologie et Imagerie médicale.**
218. **Bece., Pascal Zufferey & Fabio.** Rôle de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Suisse.* 2014. 2014; 10: 585-9.
219. **Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al.** EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013. 72:804-14.
220. **Bezza, Ahmed.** Intérêt de l'échographie dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mar Rhum.* 2013. 2013;23: 12-5.
221. **Etchepare F, Gandjbakhch F.** Nouvelles imageries de la PR échographie et IRM: critères et interprétation. *Revue du rhum monograph.* 2010. 2010;77:36–42.
222. **Biskup M, Biskup W, Majdan M, Targonska-Stepniak B.** Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. 2018. *Rheumatol Int* 2018;38:1207-1215.
223. **Combe B.** Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009. 23(1):59-69. doi:10.1016/j.berh.2008.11.006.
224. **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 Association.* 2017. 2017;6.
225. **Moursali M, Janoly-Dumenil A.** Entretien pharmaceutique d'information destinée aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate : élaboration à l'hôpital et transposition à l'officine. Lyon, France. : s.n., 2017.
226. **Husberg M, Davidson T, Hallert E.** Non-medical cost during the first year after diagnosis in two cohorts of patients with early rheumatoid arthritis, enrolled 10 years apart. *Clin Rheumatol.* 2017. 2017;36:499-506.
227. **Combe B, Sibilia J.** Définition et gestion de la rémission dans la polyarthrite rhumatoïde et les autres rhumatismes inflammatoires. *La Lettre du Rhumatologue.* 2014. 2014;400:8-13.

228. **Combe, Bernard.** La Lettre du Rhumatologue • N° 425. “*Treat to target*” et *polyarthrite rhumatoïde*. octobre 2016.
229. **Guignot, Caroline.** *Stratégie treat to target : les questions en suspens*. [En ligne] 19 mars 2019. [Citation : 30 janvier 2023.] <https://www.univadis.fr/viewarticle/strategie-treat-to-target-les-questions-en-suspens>.
230. **Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL.** Modified disease activity scores that includetwenty-eight-jointcounts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum.* 1996.
231. **Bouddi I, El Badri D, Hassani A, et al.** Les critères d'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Marocaine Rhumatol.* 2012. 2012;(19):19-23.
232. **Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R.** Value of diseaseactivity score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-definedremission in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology.* 2004. 2004;31:40–6.
233. **Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al.** Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1968. 1968;37(147):393–406.
234. . [En ligne] <http://www.rhumato.info/cours-revues2/115 -polyarthrite-rhumatoide...>
235. **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.
236. **Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, et al.** Acute phase reactantsaddlittle to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical ctivity score. *ArthritisResTher.* 2005. 2005;7(4):R796-806. doi:10.1186/ar1740.
237. **POUREIL, GUILLEMIN F. BRIANCON S.** Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum.* 1991. 1991 58 459-465.
238. **Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR.** Measurement of patient outcome in arthritis. *ArthritisRheum.* 1 janv 1980. 23(2):137 - 45.
239. **Samy Slimani, Bilal Bengana, Khalid Testas ,Hachemi Makhloufi.** Comment suivre une polyarthrite rhumatoïde ? 2014. DOI:<https://doi.org/10.48087/BIMStf.2014.1107>.
240. **Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB.** Radiographic progression on radiographs of hands and feetduring the first 3 years of rheumatoid arthritis measure daccording to Sharp's method (van der Heijde modification). *The Journal of Reumatoid arthritis.* 1995.
241. **Sharp, D.Y. Young, G.B. Bluhm, A. Brook, A.C. Brower, et al.** How many joints in the hands and wristsshould be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *ArthritisRheum.* 1985. 28, (12), p.1326- 1335.
242. **Berner, J. and Gabay, C.** Le bon usage de la prednisone dans la polyarthrite rhumatoïde - *Revue Médicale Suisse*. *Revue Médicale Suisse, 10, pp. 603–608.* [En ligne] 2014.

<https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-421/Le-bon-usage-de-la-prednisone-dans-la-polyarthrite-rhumatoïde>.

243. **Kirwan, J. R. et al.** Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis',. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007. (1), p. CD006356. doi: 10.1002/14651858.CD006356.

244. **Sanmarti, R. et al.** Update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol.* 2015. Clin 11, 279–94 (2015).

245. **Brown, P. M., Pratt, A. G. & Isaacs, J. D.** Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016. 12,731–742.

246. **Calabrò, A. et al.** One year in review 2016: Novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. [En ligne] 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27268779>.

247. **Kotyla, P. J.** 'Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *BioMed Research International*. 2018. pp. 1–9. doi: 10.1155/2018/7492904.

248. **Schwartz, D. M. et al.** JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases', *Nature Reviews Drug Discovery*,. 2017. 17(1), pp. 78–78. doi: 10.1038/nrd.2017.267.

249. **Daïen CI, Hua C, Combe B, et al.** Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. 2016.

250. **Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D.** Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint BoneSpine*. mai 2016. 83(3):265-70.

251. [En ligne] <http://www.sante.public.lu/fr/maladies-traitements/020-examens/bilans-> .

252. Larousse médical. 2006.

253. . [En ligne] <https://facmed.univrennes1.fr/resped/hemato/CC/fr/dossiers/anémies/html/sheets..>

254. [En ligne] <http://devsante.org/base-documentaire/vitesse-de-sedimentation-et-crp->.

255. [En ligne] www.BiologieNordUnilabs.com .

256. [En ligne] <http://www.google.com/patents/EP0099309A2?cl-fr> .

257. **Louis, Benkhedda Farid - HumbelRene.** .Anticorps anti-protéines/peptides citrullinés.

258. **F.Zonszain., CI. Audigé. G.Dupont.** Principe des méthodes d'analyse biochimique Tome 02. 1992. Pages 22-23.

259. **JacquesSany Polyarthrite de l'adulte.** Conception actuelle Edition John LibbeyEurotext. . 2003. . Pages 11-12- 121.

260. **Avouac J, Uzan G, Kahan A, Boileau C, Allanore Y.** Endothelial progenitor cells and rheumatic disorders. *Joint BoneSpine*. 2008 . 75:131-7.

261. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.** revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum. The American Rheumatism Association.* 1987.
262. **Banerjee A, Gerondakis S.** . Coordinating TLR activated signaling pathways in cells of the immune system. *Immunol Cell Biol.* 2007. Vol. ; 85:420-4.
263. arthritis when methotrexate fails. *N Engl J Med.* 2013. Vol. 369:384-5. .
264. [En ligne] <http://www.chu-rouen.fr/page/mesh-descripteur/tests-au-latex> .
265. . [En ligne] http://www.biomnis.com/référentiel/lien_doc/precis/FACTEURS_RHUMATOIDESpdf .
266. [En ligne] http://fr.wikipedia.org/wiki/M9%C3%A9thode_immuno-enzymatique_ELISA .
267. **Lauren Brunier, Marie Bleterry, Sylvie Merle, Christian Derancourt, Katlyn Polomat, Véronique Dehlinger, Christophe Deligny, Georges Jean-Baptiste, Serge Arfi, Rishika Banydeen, Michel De Bandt,.** Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde aux Antilles françaises : résultats de l'étude EPPRA en Martinique,. 2018. Volume 85, Issue 4, <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.07.052>.
268. **N B Raaf, I Allam , N Behaz , R Djidjik.** Profil sérologique (FR et ACPA) dans un groupe de patients algériens atteints de la polyarthrite rhumatoïde. *Alger : Algerian journal of pharmacy,* 2022. Vol. vol 04 Num 01 2022 2602-975x.
269. **H. Arabi, H. Tebaa, F.E. Chekkouri, A. Mougui, I. El Bouchti.** La polyarthrite rhumatoïde à début tardif chez une population marocaine, quelles particularités ? 2022. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.10.323>.
270. **kang, Y.W.song E.H.** Autoantibodies in rheumatoid arthritis. 2010. 103:03-64.
271. **M. Kaouther, S. Miri, H. Ferjani, D. Ben Nessib, W. Triki, K. Dhia, H. Wafa.** Tabagisme et polyarthrite rhumatoïde : quel risque ? Tunisie : s.n., 2021.
272. **Y. El Mabrouk, H. Ferjani , B.N. Dorra , T. Wafa 1, M. Kaouther , K. Dhia , W. Hamdi.** Le profil immunologique de la polyarthrite rhumatoïde influence-t-il le risque cardiovasculaire? 2021.
273. **Janet E Pope, Mohammad Movahedi, Emmanouil Rampakakis, Angela Cesta, John S Sampalis, Edward Keystone, Carter Thorne, Claire Bombardier,.** ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI). 2018.
274. **Katherine P. Liao, Fina Kurreeman, Gang Li, Grant Duclos, Shawn Murphy, Raul Guzman, Tianxi Cai, Namrata Gupta, Vivian Gainer, Peter Schur, Jing Cui, Joshua C. Denny, Peter Szolovits, Susanne Churchill, Isaac Kohane, Elizabeth W. Karlson, and Robert.** Associations of Autoantibodies, Autoimmune Risk Alleles, and Clinical Diagnoses from the Electronic Medical Records in Rheumatoid Arthritis Cases and Non-Rheumatoid Arthritis Controls. *ARTHRITIS & RHEUMATISM .* March 2013. Vol. Vol. 65, No. 3, pp 571–58.

275. **M. Jguirim, L. Mani, A. Mhenni, R. Klii, M. Elayeb, G. Moula, M. Younes, S. Zrour, I. Bejia, M. Touzi, N. Bergaoui.** Profil évolutif et thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde : à propos de 100 cas. 2014. Vol. La Revue de Médecine Interne, Volume 35, Supplement 2.
276. **Garba AA, Andia A , Taoufik M , Laouali MC , Adam.** Profil épidémiologique , clinique , paraclinique , thérapeutique et évolutif des premiers cas de PR à l'hôpital national de Zinder. 2020.
277. **Moussa Fanata, Seydou Alassane , Garba Mahaman , Condé Kaba et al.** Polyarthrite rhumatoïde en consultation rhumatologique. Niger : s.n., avril 2019.
278. **M. Abbas, D. Ben Nessib, M. Kaouther, H. Ferjani, W. Triki, K. Dhia, H. Wafa.** L'évaluation des articulations de la main dans la polyarthrite rhumatoïde : examen clinique versus échographique. 2021.
279. **M. Sellami, O. Hamdi, A. Fazaa, S. Miladi, L. Souabni, K. Ouenniche, S. Kassab, S. Chekili, K. Ben Abdelghani, A. Laatar,.** Polyarthrite rhumatoïde et maladies auto-immunes : l'association a-t-elle un impact sur l'activité du rhumatisme ? 2020.
280. **S. Rahmouni, M. Slouma, R. Dhahri, L. Metoui, N. Boussetta, N. Gueddiche, F. Ajili, I. Gharsallah, B. Louzir,.** Comorbidité au cours de la PR. 2018.
281. **F.E. Abourazzak, R. Boussaadani , H. Chellat.** le rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. 2015.
282. **Cader MZ, Filer AD , Buckley CS , Raza K.** The relationship between the presence of anti cyclic citrullinated peptide antibodies and clinical phenotype in very early diagnostic of rheumatoid arthritis. 2010.
283. **Otmane amel, amalou amel , zenati akila et al.** association entre acpa et le FR avec le traitement dmard au cours de la PR. alger : s.n., 2022.
284. **maria, Marta.** Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes and agreement of disease activity states with various cut off points in a northeastern brazilian population. 2014.
285. **F Rahal, S Haid , N khaldoun et al.** Les ACPA au cours de la Polyarthrite rhumatoïde : Quelles corrélations ? 2021.
286. **Arthritis, Rheumatology.** Associations of high C reactive protein level with disease activity and severity in patients with RA. 2022.

LES ANNEXES

PLAN DES ANNEXES :

Annexe I : Protocoles.

1- Vitesse de sédimentation (VS).

2-Recherche des facteurs rhumatoïdes (FR)

- a. A-Test au Latex.
- b. 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.

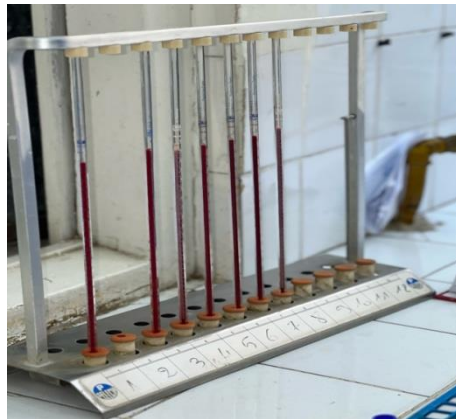
B-Technique AESKULISAANA-Hep2.

Annexe II : Appareils et instruments

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. La 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 > 1 30 UI/ml. Conservateur

Contrôle négatif : Couvercle bleu ; Sérum animal, Conservateur

- Plaque 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 superficie 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-WAAL.ER contenant :
 - **Waal.er 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.

Calcul :

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.

- Lecteur ELISA (marque ELITE AP22) (annexe 2)

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 microplaqu coastés 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/H₂O₂, 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 microplaqu audessus de la fermeture rapide (zip). Ne pas ouvrir tant que la microplaqu n'a pas atteint la température ambiante afin d'éviter toute condensation sur les barrettes individuelles. Replacer immédiatement les puits non utilisés d'une microplaqu 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 homogénéisés 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 450ul 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 température 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.

Calculs des résultats :

Dosage qualitatif/Semi-quantitatif : les résultats peuvent être évalués semiquantitativement 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 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.

Contenus d'un coffret de 50 tests :

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

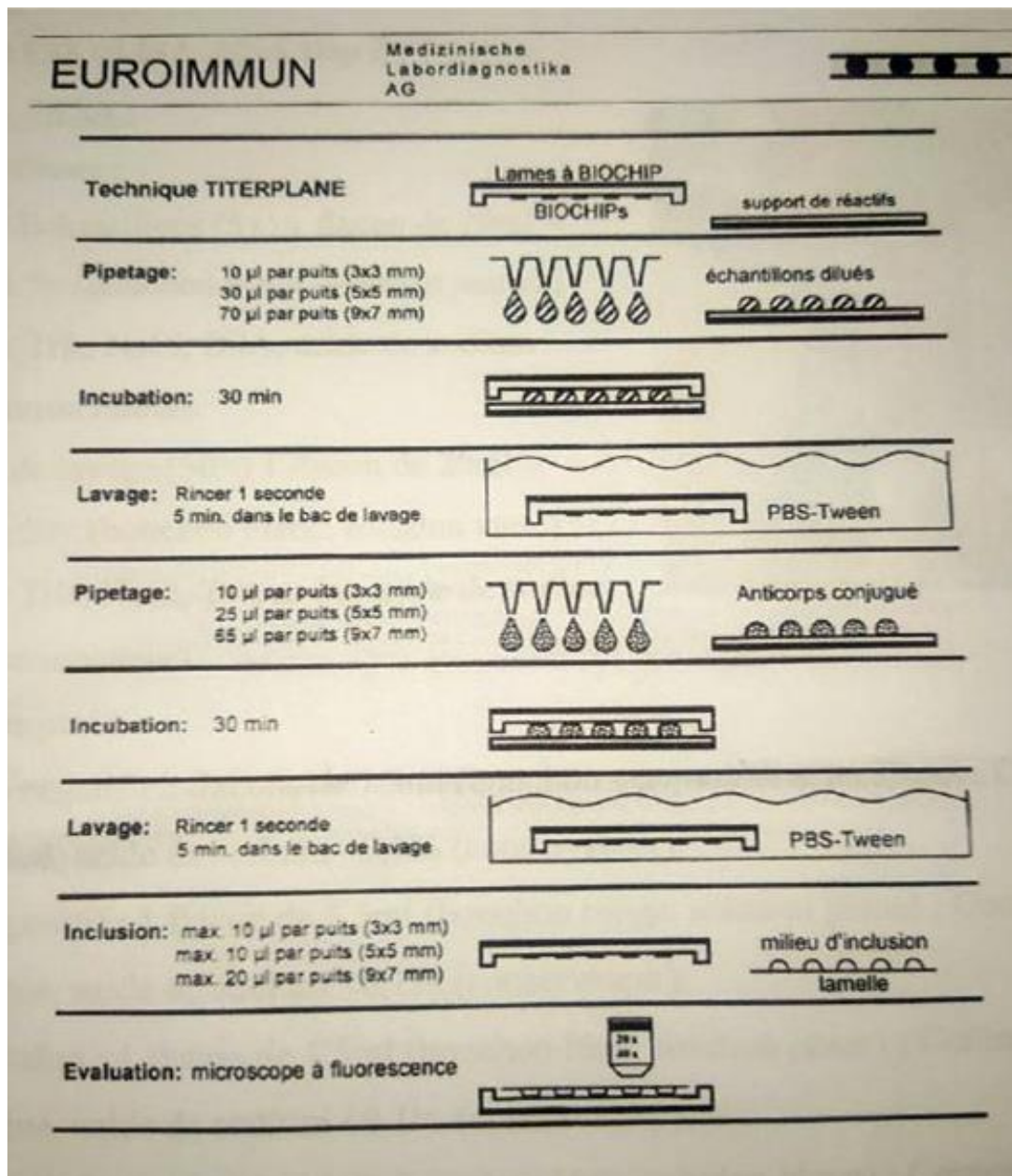
Recommandation générales : Objectif 20x (coupe de tissus, cellules infectées, et transféctées), 40x (Substrat cellulaire).

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)

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



B-Technique AESKULISA ANA-Hep 2 :

Principe du test : les échantillons de sérum dilué au 1 :100^{ème} 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 effectués avant la distribution :

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

Echantillons :

Diluer les échantillons sériques au 1 :101^{ème} 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 :

Éliminer 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 dessiccateur ; 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 : 50^{ème})
- 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 :50^{ème})
- 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.

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

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

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

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 ≤ 1.2

Positif : Index $> 1,2$

Annexe II :Appareils et instruments



Néphélomètre à laser



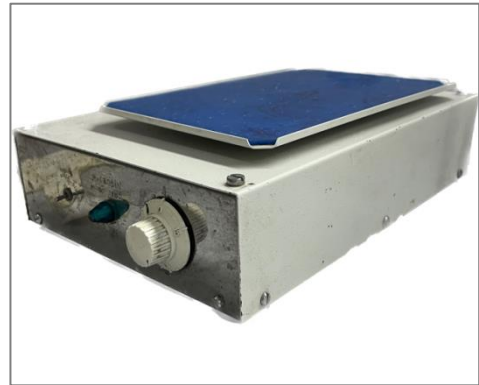
Lecteur ELISA



Microscope fluorescent



Centrifugeuse



Agitateur



Compteur hématologique



Eppendorf



Embouts



Micropipette

