

République Algérienne Démocratique et Populaire



**MINISTERE 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 de l'association entre les gène
HLA de classe 2 et la polyarthrite Rhumatoïde**

Présenté par :

- Houche Mounir
- Belmoukhtar Abderrahim
- Guira brahim Firas

Encadré par :

- Pr. L. Boujellah
- Pr. Benaziz

Devant le jury :

- | | | |
|------------------|--|--------------------|
| ■ Dr. chergalain | Maitre Assistant en immunologie au CHU BLIDA | PRESIDENT |
| ■ Dr. I. Rezgui | Assistante en immunologie au CHU BLIDA | EXAMINATEUR |

Session : Juin 2023

Remercîments

Nous tenons tout dabord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d accomplir ce Modeste travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promoteur, Professeur BOUDJELLA LOTFI qui nous a permis de bénéficier de son encadrement, pour l'orientation et les conseils qu'il nous a prodigués, pour sa patience et son encouragement. Son avis critique nous a été très précieux pour structurer ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Bien sûr on n'oublie pas de remercier toute l'équipe de l'unité d'immunologie, en particulier Monsieur Khiarbach Mohiammed, pour son aide et sa gentillesse.

On adresse une pensée spéciale à nos parents pour leur soutien dans nos choix et leur attention sans faille, ainsi qu'à nos familles, dont les encouragements et l'amour inconditionnel nous accompagnent depuis toujours.

Enfin, nos remerciements iront à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'exécution de ce travail dont l'empreinte restera plus encore dans nos mémoires, pour leurs conseils scientifiques, leurs aides, leurs talents, leurs motivations,...

Merci...

DEDICACE

On dédie ce travail,

À nos très chers parents,

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

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

porte.

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

Sommaire

REMERCIEMENTS	1
DEDICACE.....	2
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	9
LISTE DES ABBREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	15
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE.....	18
I. La polyarthrite rhumatoïde.....	19
I.1 Définition	19
I.2 Epidémiologie	20
I.2.1 Age et sexe	21
I.2.2 La prévalence et L'incidence.....	21
I. 2.3 Tendances temporelles.....	22
2.4Mortalité.....	22
I.3 Immunopathologie.....	22
I.3.1 La phase de déclenchement.....	23
I.3.2 La phase de rupture de la tolérance	25
I.3.3 Phase d'inflammation de la synoviale et recrutements cellulaires.....	26
I.3.3.1 Initiation de l'inflammation	27
I.3.3.2 - Activation des cellules de l'immunité innée.....	28
I.3.3.3 - Activation des cellules de l'immunité adaptative	29
I.3.4 Phase de destruction articulaire	32
I.4 Pathogenèse de la PR	34
I.4.1 Facteurs d'Hôte.....	34
I.4.1.1 Facteurs génétiques	34
I.4.1.1.1 Approches des études génétiques: «Association Versus Liaison».....	34

I.4.1.1.2 Héritabilité	40
I.4.1.1.3 Gènes HLA.....	42
I.4.1.1.4 Gènes non-HLA et polyarthrite rhumatoïde	53
I.4.1.2 L'épigénétique	61
I.4.1.3 Facteurs hormonaux et reproductifs et neuroendocriniens	64
I.4.1.3.1 Facteurs hormonaux et reproductifs.....	64
I.4.1.3.2 Facteurs de reproduction non hormonaux.....	66
I.4.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	67
I.4.2.1 Tabac.....	67
I.4.2.2 Microbiote et agents infectieux.....	68
I.4.2.2.1 Infections chroniques.....	68
I.4.2.2.2 Microbiote.....	68
I.4.2.2Habitudes nutritionnelles.....	71
I.5 Aspect clinique	73
I.5.1 La polyarthrite rhumatoïde débutante	73
I.5.2 La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état	74
I.6 Critère diagnostic	75
I.6.1 Critères de classification.....	75
I.6.2 Tableau clinique.....	76
I.6.3 Examen biologiques.....	77
I.6.4 Examen radiologiques	78
I.7 Diagnostic différentiel	79
I.8 Evolution et pronostique de la PR.....	79
I.8.1 Evolution général et hétérogénéité de la PR.....	79
I.8.2 Pronostic de la PR.....	80
I.9 Evaluation de la PR	81
I.9.1 Evaluations clinique et biologique.....	82
I.9.2 Scores composites	83

I.9.3 Evaluation radiographique	85
I.9.4 Evaluation de la qualité de vie.....	85
I.10 Traitement.....	85
I.10.1 Les traitements médicamenteux de la PR	86
10.1.1 - Traitements symptomatiques.....	86
10.1.2 - Les traitements de fond (DMARDs).....	91
I.10.2-Les traitements non médicamenteux de la PR.....	96
10.2.1 kinésithérapie et ergothérapie.....	97
10.2.2 La méditation de pleine conscience.....	97
10.2.3 La pédicurie-podologie.....	97
10.2.4 Le soutien psychologique.....	97
10.2.5 L'éducation thérapeutique du patient (ETP).....	97
10.2.6 La kinébalnéothérapie.....	98
10.2.7 La cryothérapie.....	98
10.2.8 Les dispositifs médicaux (DM).....	98
10.2.9 La chirurgie.....	98
10.2.10 L'activité physique.....	98
I.11 Prise en charge globale	99
II. PARTIE PRATIQUE.....	100
III. Objectifs	101
IV. Matériel et Méthodes.....	103
IV.1 1. Matériel.....	104
IV.1.1 1.1 - Matériel biologique.....	104
IV.1.2 1.2. Matériel non biologique.....	105
IV.2 Méthodes	106
IV.2.1. Bilan inflammatoire	106
IV.2.2 Bilan d'auto-immunité	107
IV.2.3. Typage HLA	111

IV.2.4. Analyse statistique	114
V.RESULTATS ET DISCUSSION	115
V.1. Bilan inflammatoire	116
V.2. Bilan d'auto-immunité	117
V.3. Typage HLA	118
V.3.1.Les allèles HLA-DRB1 et la susceptibilité à la PR	118
V.3.2.Epitope partagé et la susceptibilité à la PR	121
V.3.3. Epitope partagé et la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde ...	122
V.3.4. Epitope partagé et la production des auto-anticorps	123
Conclusion	1
ANNEXE	
BIBLIOGRAPHIE.....	

Liste des figures

Figure 1 : réaction de citrullination

Figure 2 : Représentation schématique d'une articulation normale (a) ou rhumatoïde (b)

Figure 3 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR

Figure 4 : action des lymphocytes th17 sur les macrophages synoviaux

Figure 5 : Résumé des facteurs de risque de développement de la polyarthrite rhumatoïde

Figure 6 : Les allèles distincts du HLA-DRB1

Figure 7 : Représentation schématique de l'épitope partagé codé par l'allèle HLADRB1*0401

Figure 8 : Séquence de l'épitope partagé sur les différents allèles desusceptibilité a la PR

Figure 9 : régions d'hypervariabilité de HLA-DRB1 gène

Figure 10 : bras court du chromosome 6 qui code pour les molécules de classe II HLA-DR

Figure 11 : Sillon de fixation des antigènes et la substitution des acides aminés de HLA et leur influence sur la susceptibilité de la PR.

Figure 12 : Les multiples actions de la protéine LYP sur la signalisation cellulaire spécifique du lymphocyte T

Figure 13 : Intervention de la famille des molécules STAT dans la réponse immunitaire.

Figure 14 : Coopération entre les voies de signalisation médiées par les TLRs et intervention d'IRF5

Figure 15 : PR en phase de début.

Figure 16 : PR évoluée

Figure 17 : Représentation des 28 sites articulaires de l'EULAR intervenant dans le calcul du score DAS 28 aussi dans l'évaluation du NAD et du NAG (indice de Ritchie).

Figure 18 : Echelle EVA évaluant la douleur du patient.

Figure 19 : Répartition des patients atteints de PR selon les tranches d'âge

Figure 20 : Répartition des patients atteints de PR selon le sexe

Figure 21 : Principe de la technique d'ELISA

Figure 22 : Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte

Figure 23 : les principales étapes de la réaction de PCR

Figure 24 : Lecture du gel d'agarose

Figure 25 : Interprétation des résultats de la lecture par un logiciel

Figure 26 : Répartition des patients atteints de PR selon les résultats de la VS

Figure 27 : Répartition des patients atteints de PR selon les résultats de la CRP

Figure 28 : Répartition des patients et témoins selon les résultats des FR

Figure 29 : Répartition des patients et témoins selon les résultats des ACCP

Figure 30 : Fréquences des allèles HLA-DRB1 chez patients et témoins

Figure 31 : Répartition des allèles de l'EP chez patients et témoins

Figure 32 : Répartition des allèles de l'EP selon les valeurs de DAS28

Figure 33 : Répartition des allèles de l'EP selon la présence des FR

Figure 34 : Répartition des allèles de l'EP selon la présence des ACCP

Liste des tableaux

Tableau 1 : résumé des gènes les plus significatifs actuellement associés à la susceptibilité à la PR, et les populations au sein desquelles ils sont significatifs.

Tableau 2 : Classement et intérêt des indices de mesure de l'activité de la PR selon la conférence de consensus OMERACT .

Tableau 3 : Mesure d'activité de la PR selon l'évolution du DAS-28 .

Tableau 4 : Classification fonctionnelle de Steinbrocker .

Tableau 5 : les Résultats de ratio

Tableau 6 : Evaluation qualitative de l'interpréter la fluorescence au microscope

Tableau 7 : Répartition des fréquences phénotypiques (FP) chez les patients et témoin

Tableau 8 : Répartition des Fréquences des allèles HLA-DRB1 chez patients et témoins

Tableau 9 : Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ chez les patients et les témoins

Tableau 10 : Répartition des allèles de l'épitope partagé selon le DAS28

Tableau 11 : Association des allèles de l'EP et la production des FR dans différents études

Listes des abréviations

ACAN: Aggrecan

ACPA: Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés

ACR: American College of Rheumatology

AICAR : Aminoimidazole Carboxamide Ribonucleotide

AINS : Anti-Inflammatory Non-Steroidal

AAN : Acide aminé neutre

AG : Antigène

APRIL : A Proliferation-Inducing Ligand

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

BAFF : B-cell Activating Factor

BCR : B-cell Receptor

bDMARDs : Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

CAM : Cell Adhesion Molecule

CDAI : Clinical Disease Activity Index

CD : Cluster of Differentiation

CD28 : Cluster of Differentiation 28

CD40 : Cluster of Differentiation 40

CD40L : Cluster of Differentiation 40 Ligand

CD80/86 : Cluster of Differentiation 80/86

CDR : Complementarity Determining Region

CDK5RAP2 - CDK5 : Regulatory Subunit-Associated Protein 2

CO : Corticostéroïde

CRP : C-Reactive Protein

CSDMARDs : Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CXCL12 : C-X-C Motif Chemokine Ligand 12
CXCR4 : C-X-C Chemokine Receptor Type 4
DAMPs : Damage-Associated Molecular Patterns
DAS : Disease Activity Score
DERAA : Aspartate-Glutamate-Alanine-Alanine-Alanine
DHFR : Dihydrofolate Reductase
DL : Dorsal Lymphatic
DM : Dermatomyositis
DMARDs : Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
EBV : Epstein-Barr Virus
EGF : Epidermal Growth Factor
EULAR : European League Against Rheumatism
EVA : Évaluation visuelle analogique
EXOSC1 : Exosome Component 1
FGF : Fibroblast Growth Factor
FLS : Fibroblast-Like Synoviocytes
FOXP3 : Forkhead Box P3
FR : Facteur rhumatoïde
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GITR : Glucocorticoid-Induced Tumor Necrosis Factor Receptor
GSTM1 : Glutathione S-Transferase Mu 1
GWS : Genome-Wide Scan
HHV-6 : Human Herpesvirus 6
HAS : Hyaluronan Synthase
HSP : Heat Shock Protein
HDAC : Histone Deacetylase
HERV : Human Endogenous Retrovirus
HLA : Human Leukocyte Antigen

HVR : Hypervariable Region
IC : Immune Complex
IFNs : Interferons
IFN- γ : Interferon gamma
IL : Interleukin
IL-1 : Interleukin 1
IL-6 : Interleukin 6
IL-10 : Interleukin 10
IL12RB1 : Interleukin 12 Receptor Subunit Beta 1
IRF : Interferon Regulatory Factor
IRM : Imagerie par résonance magnétique
JAK : Janus Kinase
JAK1 : Janus Kinase 1
M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor
MMPs : Matrix Metalloproteinases
MTP : Metatarsophalangeal
MTX : Methotrexate
NAD : N-Acetyl-D-Glucosamine
NAG : N-Acetylglucosaminidase
NAT2 : N-Acetyltransferase 2
NF- κ B : Nuclear Factor kappa B
NK : Natural Killer
NFS : N-Formylmethionyl-leucyl-phenylalanine
NFKBIE : NF-kappa-B inhibitor epsilon
NPN : Non-Protein Nitrogen
NR : Non-Répondeur
OLP : Organized Lymphoid Proliferations
OMERACT : Outcome Measures in Rheumatology

OPG : Osteoprotegerin
PADI2 : Peptidyl Arginine Deiminase 2
PADI4 : Peptidyl Arginine Deiminase 4
PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns
PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell
PG : Protéoglycane
PIP : Proximal Interphalangeal
PR : Polyarthrite rhumatoïde
PSMD5 : 26S Proteasome Non-ATPase Subunit 5
RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B
RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand
RgpB : Arg-gingipain B
ROS : Reactive Oxygen Species
SDAI : Simplified Disease Activity Index
SEA : Serum Erythrocyte Agglutination
SH3 : Src Homology 3
SIRT : Silent Information Regulator
SIRT6 : Silent Information Regulator 6
SMR : Scintigraphie au mercure
SNP : Single Nucleotide Polymorphism
SRC : Src Family Kinase
STAT4 : Signal Transducer and Activator of Transcription 4
TACI : Transmembrane Activator and CAML Interactor
Th1 : Helper T Cell Type 1

Th17 : Helper T Cell Type 17

TIMP : Tissue Inhibitor of Metalloproteinase

TN : Tumor Necrosis

TNF : Tumor Necrosis Factor

TNFAIP3 : TNF Alpha-Induced Protein 3

TNFAIP3 : TNF Alpha-Induced Protein 3

TRAF1 : TNF Receptor-Associated Factor 1

TRAF1/C5 : TNF Receptor-Associated Factor 1/Complement Component 5

TCR : T-cell Receptor

TGFβ : Transforming Growth Factor beta

TGFB : Transforming Growth Factor beta

Th2 : Helper T Cell Type 2

TLR : Toll-Like Receptor

TNFSF13B : Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 13B

TRAF : TNF Receptor-Associated Factor

VLA : Very Late Antigen

VS : Vitesse de sédimentation

WTCCC : Wellcome Trust Case Control Consortium

ZAP-70 : Zeta-Associated Protein 70

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie rhumatismale inflammatoire chronique d'origine auto-immune. Elle affecte principalement les femmes en péri-ménopause, et se caractérise par une inflammation symétrique souvent bilatérale des articulations, pouvant également toucher d'autres organes du corps.

La **PR** est la maladie auto-immune systémique la plus répandue, avec une prévalence de 0,5 à 1 % dans la population adulte mondiale. Cependant, cette prévalence peut varier selon les populations et les régions géographiques. [1] **En Algérie, la prévalence de la maladie a récemment été estimée à 0,15%.** [2]

Elle débute habituellement autour de 50 ans, mais elle peut survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans. Elle est trois fois plus fréquente chez les femmes que les hommes avant 60 ans, mais ce déséquilibre du sex ratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge. [3]

Cette maladie est associée à une morbidité et une incapacité considérables, ainsi qu'à une mortalité accrue et peut entraîner une invalidité significative et réduire considérablement la qualité de vie des personnes atteintes. Elle **représente un fardeau important** pour les patients atteints que pour la société, non seulement en termes de morbidité et mortalité, mais également **en termes de limitation d'activités, de réduction du temps de travail et de participation sociale**. En effet, environ 50 % des patients atteints arrêtent leur activité professionnelle moins de 5 ans après le début de la maladie. [4]

La PR est **une entité hétérogène, avec un pronostic très variable**, allant d'une forme légère, non destructrice, incluant même des cas de rémissions, à des formes très agressives et destructrices. Les **symptômes incluent généralement** : une douleur articulaire, une raideur matinale prolongée, la fatigue, une perte d'appétit, une fièvre légère, la faiblesse musculaire et, dans les cas avancés, des déformations articulaires. [1] En fait, cette complexité est bien illustrée selon les nouveaux critères **ACR/EULAR** révisés en 2010, en intégrant des paramètres cliniques, biologiques et radiologiques. [1]

Les personnes atteintes de la PR ont un risque accru de développer **d'autres manifestations extra-articulaires**, tels que des manifestations **cardiovasculaires, pleuropulmonaires, hématologiques et oculaires**, associée à une augmentation de la morbi-mortalité et diminution de l'espérance de vie des patients atteints, serait en moyenne de 5 à 10 ans par rapport à la population générale, particulièrement chez les patients ayant les formes les plus actives et les plus sévères de la maladie.[3]

Il existe plusieurs phénotypes au sein de cette pathologie, associés à des pronostics différents. On distingue classiquement les polyarthrites dites « **séropositives** » pour lesquelles on retrouve les marqueurs sérologiques habituels (facteurs rhumatoïdes (**FR**) et/ou anticorps dirigés contre les peptides citrullinés (**ACPA**)), qui représentent 65 à 80% des patients ; et des polyarthrites dites « **séronégatives** » pour lesquelles ces marqueurs sérologiques ne sont pas retrouvés. [5]

Bien qu'une étiologie précise reste insaisissable, il est évident que la PR est une **maladie multifactorielle**, dans laquelle des **interactions complexes entre l'hôte et des facteurs environnementaux déterminent le risque global de susceptibilité**, de persistance et de gravité de la maladie. Les **facteurs hôtes** qui ont été associés au développement de la PR

peuvent être regroupés en facteurs génétiques ; épigénétique; hormonal, reproductif et neuroendocrinien; et facteurs hôtes comorbides. À leur tour, les facteurs de **risque environnementaux** comprennent le tabagisme et d'autres expositions en suspension dans l'air; microbiote et agents infectieux ; régime; et les facteurs socio-économiques. [6]

Les études ont montré qu'il existe une **prédisposition génétique** à la PR avec une composante génétique importante substantielle et une **héritabilité estimée à 60 %**, dont au moins **30 % sont probablement attribuables à des gènes de la famille HLA de classe II**, tels que le HLA-DRB1, sont fortement associés à la maladie. Cependant, il est important de noter que **la génétique seule ne suffit pas à causer la PR, et les autres facteurs sont nécessaires pour déclencher la maladie.**

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

Le **diagnostic** de la PR débutante repose sur les données issues de l'examen clinique et d'examens biologiques et radiographiques, complétés par un examen échographique en cas de doute sur l'existence d'une ou plusieurs synovites. Certaines des symptômes peuvent être similaires à d'autres maladies rhumatismales, ce qui rend le diagnostic compliqué parfois. Il est nécessaire de diagnostiquer la polyarthrite rhumatoïde dès que possible, car un traitement précoce peut aider à ralentir la progression de la maladie, soulager les symptômes et prévenir les dommages articulaires à long terme. [3]

La prise en charge de la PR vise à réduire l'inflammation, soulager la douleur, prévenir les lésions articulaires et améliorer la qualité de vie du patient. Il repose sur une approche multidisciplinaire implique une équipe de professionnels de la santé, comprenant des rhumatologues, des kinésithérapeutes, et des spécialistes de la santé mentale, qui travaillent ensemble pour gérer les aspects physiques et émotionnels de la maladie, et inclure un traitement médicamenteuse comprend généralement l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires, d'immunosuppresseurs, de corticostéroïdes et de médicaments spécifiques appelés "modificateurs de la maladie rhumatoïde". Dans certains cas, une chirurgie articulaire peut être nécessaire pour réparer les déformations ou remplacer les articulations endommagées. Des approches non médicamenteuses, telles que la physiothérapie, l'ergothérapie et les modifications du mode de vie, sont également importantes pour améliorer les symptômes et la fonction articulaire.

L'objectif de notre travail est de rechercher une association entre les allèles HLA classe II chez nos patients atteints de PR en comparaison à un groupe témoin et la susceptibilité à la PR.

RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES

I. La polyarthrite rhumatoïde

1 - Définition :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique non-spécifique d'organes, issue d'une rupture de tolérance immunitaire vis-à-vis des **Ag** du soi, entraîne la production d'auto-anticorps et la stimulation des cellules immunitaires dans la membrane synoviale des articulations conduit à une inflammation symétrique souvent bilatérale, évoluant par succession de poussées-rémissions vers une déformation et une destruction progressive des articulations atteintes associant a des érosions osseuses et un pincement de l'interligne articulaire signant la chondrolyse et faisant la gravité de la maladie ,et souvent accompagnée de manifestations systémique extra-articulaires . [1]

La PR affecte principalement les petites articulations périphériques des mains et des pieds en particulier des articulations **MCP**, **PIP** et **MTP**, mais peut également toucher d'autres organes et tissus du corps tels que les poumons, les yeux, la peau, le cœur et les vaisseaux sanguins et entraîner des complications systémiques ainsi une diminution de l'espérance de vie. [7]

La réponse auto-immune dans la PR est vraisemblablement initiée par la citrullination (un processus biochimique dans lequel l'arginine est convertie en citrulline) des auto-peptides, conduisant à des altérations de leurs propriétés. Cela conduit à l'activation de réponses immunitaires complexes et à la génération d'anticorps spécifiques anti-protéine citrullinée (ACPA), retrouvés chez environ 75 % des patients atteints de PR.

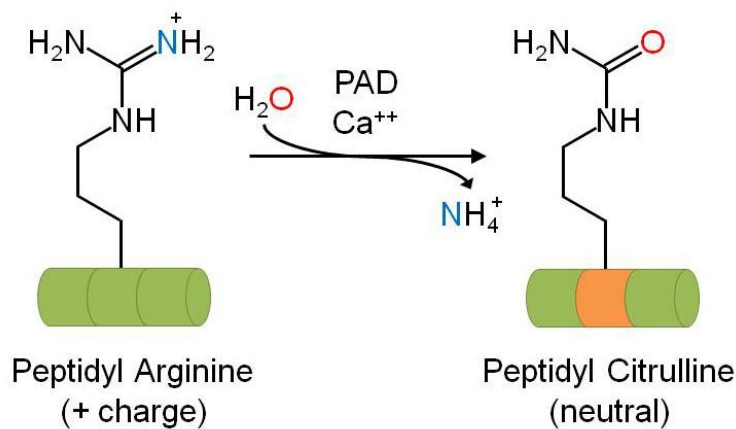


Figure 1 : réaction de citrullination

Cliniquement, Les symptômes incluent généralement : des douleurs articulaires symétriques également bilatérale, une enflure des articulations, une raideur matinale prolongée, la fatigue, une perte d'appétit, une fièvre légère, la faiblesse musculaire et, dans les cas avancés, des déformations articulaires. [1]

Outre les symptômes articulaires, Les personnes atteintes de PR ont un risque accru de développer d'autres manifestations extra-articulaires ,telles que les nodules rhumatoïdes sous-cutanés, une anémie, une perte de poids et une inflammation de la membrane qui

entoure le cœur et les poumons et des vaisseaux sanguins et une atteinte des organes internes entraînant ainsi une diminution de l'espérance de vie des patients atteints, serait en moyenne de 5 à 10 ans par rapport à la population générale et associée à une augmentation de la morbi-mortalité, particulièrement chez les patients ayant les formes les plus actives et les plus sévères de la maladie. [3]

La présence d'auto-anticorps dirigés contre la région **Fc** de l'immunoglobuline G (**FR**) et contre le peptide cyclique citrulliné (**ACPA**) distingue la PR séropositive de la PR séronégative. Les patients atteints de FR ou d'ACPA présentent généralement une maladie plus agressive et plus grave. Cela conduit souvent à une aggravation de l'évolution de la maladie, en particulier chez les patients qui fument. [8]

La Polyarthrite rhumatoïde est une entité hétérogène, avec un pronostic très variable, allant d'une forme légère, non destructrice, incluant même des cas de rémissions, à des formes très agressives et destructrices. [1] Des critères de classification de la PR ont été établis en 2010 de façon collégiale par la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) et la Ligue américaine contre les rhumatismes (ALAR) à partir de cohortes de patients et de cas patients atteints d'arthrites débutantes. Ils peuvent aider le clinicien pour le diagnostic de PR débutante. [3]

Des efforts considérables ont été consacrés à l'identification d'une cause potentielle du développement de la PR et plusieurs études épidémiologiques ont étudié en profondeur l'association de plusieurs facteurs avec le risque et l'évolution de la PR. **Bien qu'**une étiologie précise reste insaisissable, la compréhension actuelle est que la PR est une maladie multifactorielle, sa cause exacte demeure inconnue, dans laquelle des interactions complexes entre l'hôte et des facteurs environnementaux déterminent le risque global de susceptibilité, de persistance et de gravité de la maladie. [6]

2 - Epidémiologie :

La PR est une pathologie hétérogène dans sa présentation et sa répartition géographique. Sa prévalence et son incidence à travers le monde, malgré différents registres, sont peu documentées. [8] ; [9]. La (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence en population générale est de l'ordre de 0,3 à 0,8 % chez l'adulte.[1]

Bien que sa prévalence dans certaines régions ne soit pas connue en raison du manque d'études épidémiologiques solides, les taux rapportés semblent assez constants dans de nombreuses populations.

2.1 - Age et sexe :

La PR débute habituellement autour de 50 ans avec une incidence maximale entre 40 et 60 ans, mais elle peut survenir à tout âge, avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes à début tardif après 65 ans. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, plus fréquemment les jeunes femmes, avec un sex-ratio 3 :1 avant 60 ans, mais ce déséquilibre du sexratio s'atténue progressivement au-delà de cet âge.sa concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade), chez les jumeaux monozygotes est de 5 à 30 % et chez les jumeaux dizygotes de 5 à 10%. [3]

Sa prévalence chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR est de l'ordre de 2 à 4 %, ce qui signifie en pratique que, malgré le sur risque de nature génétique et environnementale conféré par l'existence d'un antécédent familial, plus de 95 % des apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR seront indemnes de la maladie.

2.2 - Incidence et prévalence:

L'incidence et la prévalence de la PR varie considérablement selon les populations et les régions géographiques avec des taux plus élevés rapportés dans les pays développés en Europe et en Amérique du Nord. Aux États-Unis, la prévalence de la PR est estimée 12 à environ 0,5 à 1% de la population adulte, avec des taux plus élevés chez les femmes et les personnes âgées. Dans les pays européens, la prévalence de la PR varie de 0,3% à 1,2% de la population adulte [7] avec un ratio Nord-Sud comme en témoigne une prévalence inférieure au sud de l'Europe (médiane de 3,3 cas pour 1000) comparé au Nord de l'Europe (5 pour 1000). [5] En revanche, des exceptions notables existent chez certaines populations Indiennes natives d'Amérique du Nord, présentant une forte prévalence qui varie de 5.3% à 6.3% de la population. Les taux de prévalence de la PR publiés dans les pays d'Afrique subsaharienne varient de 0,05% à 0,9%, avec une prévalence plus élevée dans les populations urbaines que dans les populations rurales. De faibles prévalences ont été signalées en Chine et au Japon et dans les pays en voie de développement [2] (entre 0.6 et 1 %) qui se rapproche des taux Européens et des USA.

En Algérie, La prévalence ajustée sur l'âge et le sexe pour l'ensemble de la population algérienne a été estimée à 0,15%. Elle était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (0,25% vs 0,02%).[10]

En France, cette maladie affecte, en effet, près de 150 000 personnes dont 75 % sont des femmes, préférentiellement en péri-ménopause. [4]

Dans les pays occidentaux, l'incidence annuelle de la PR est estimée à environ 0,5 à 1 cas pour 1 000 personnes. [2]

2.3 - Tendances temporelles:

Il y a des preuves que l'incidence et la prévalence de la PR ont augmenté au fil du temps. Des études menées dans les pays occidentaux ont montré une augmentation de l'incidence et de la prévalence de la PR au cours des dernières décennies. Cette augmentation peut être due à une meilleure sensibilisation et à un meilleur diagnostic de la maladie, ainsi qu'à des facteurs environnementaux tels que l'exposition à des agents infectieux.

La compréhension de l'épidémiologie de la PR est essentielle pour identifier les facteurs de risque et les populations à risque, ainsi que pour améliorer la prise en charge de cette maladie (informer les politiques de santé publique et la planification des soins de santé pour cette maladie chronique).

2.4 - Mortalité:

Les maladies cardiovasculaires sont la cause la plus fréquente de décès prématuré chez les personnes atteintes de PR. Les patient atteints de PR ont des taux de prévalence élevés de facteurs de risque cardiovasculaires ; les taux d'hypertension, de diabète sucré,

d'hyperlipidémie et d'obésité sont respectivement de 18,6 %, 6,0 %, 9,9 % et 4,4 %⁶³. Les facteurs sérologiques et génétiques peuvent jouer un rôle dans l'identification des personnes atteintes de PR qui présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire. Une analyse prospective de la Nurses' Health Study a rapporté que les femmes atteintes de PR avaient un risque accru de mortalité totale (HR = 1,40 ; IC à 95 % 1,25-1,57) par rapport à celles sans PR ; maladie respiratoire la mortalité (HR = 2,06 ; IC à 95 % 1,51-2,80) et la mortalité par maladies cardiovasculaires (HR = 1,45 ; IC à 95 % 1,14-1,83) ont été particulièrement augmentées, mais pas la mortalité par cancer (HR = 0,93 ; IC à 95 % 0,74-1,15). Le risque de mortalité due aux maladies respiratoires est multiplié environ par trois chez les femmes atteintes de PR séropositives par rapport à celles sans PR⁶⁵. Cependant, avec les stratégies de traitement actuelles, la mortalité prématurée n'est plus observée. [3]

En Algérie, en termes de comorbidités 18,9% des patients ont rapporté une hypertension et 5,2% avaient un diabète. [11]

3 - Immunopathologie:

Les mécanismes immunopathologiques de la PR sont complexes et peuvent être divisés d'une façon schématique en cinq phases distinctes, une phase de déclenchement de la réponse immunitaire ; une phase de rupture de la tolérance au soi; une phase d'inflammation de la membrane synoviale; une phase de destruction articulaire secondaire à l'action de cytokines (tumor necrosis factor α , interleukine 1β , métalloprotéinases, RANKL) mais aussi à la prolifération pseudotumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose et finalement une phase de réparation.¹²³ [12]

3.1 - La phase de déclenchement:

Le point de départ de la réponse immunitaire au cours de la PR reste mal défini. Dans les études récentes, plusieurs hypothèses peuvent expliquer en partie le déclenchement de la PR:

La première hypothèse est basée sur la théorie du mimétisme moléculaire d'un antigène exogène, à la suite d'une infection le plus souvent bactérienne mais aussi virale ou fongique et chez des sujets prédisposés génétiquement, il y'a développement d'une PR après activation des clones auto-réactifs.

Les germes les plus incriminés dans cette activation sont ceux de la flore intestinale, à côté de ces germes, les stimuli fournis après un acte chirurgical, un microtraumatisme ou même suite à une dysrégulation hormonale, forment un fond sur lequel se développe ce mimétisme.

Des sujets soumis aux mêmes fréquences de stimulations antigéniques répondent différemment. En effet, dans le même microenvironnement et les mêmes stimulations antigéniques, à la même fréquence certains sujets sont guéris et n'aboutissent pas au développement d'une PR, alors que d'autres vont au bout d'un certain temps développer une PR mais de façon progressive. La différence certaine entre les deux groupes de sujets réside dans le polymorphisme HLA.

De façon très schématique, et suite à une infection bactérienne, virale ou fongique.

L'ensemble des cellules de l'immunité innée (Macrophage et **CD**) qui arrivent à reconnaître les **PAMPs** exprimés par les pathogènes grâce aux PRR (Pattern Recognition Receptors) et vont produire des cytokines, chimiokines et des médiateurs de l'inflammation de façon locale. La cellule dendritique qui est la seule cellule présentatrice d'antigène professionnelle, se trouve à l'interface de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, après reconnaissance des antigènes exogènes va présenter les peptides antigéniques apprêtés aux lymphocytes T CD4+ dans les **OLS** type Ganglion lymphatique après avoir migré, sous l'action de chimiokines (**CCL19**), pendant cette migration elle va prendre un phénotype mature (Augmentation de l'expression des molécules HLAII, expression des molécules de co-stimulation et sécrétion de cytokines).

En effet, lors de l'internalisation d'un antigène exogène, les molécules impliquées dans la dégradation en peptides sont les mêmes dans l'espèce humaine, cela pousse à s'interroger sur un éventuel chargement préférentiel de certains peptides arthritogènes sur les molécules HLA II chez les patients prédisposés.

Cette hypothèse est appuyée par l'étroite liaison HLA /PR au niveau de certains allèles DRB1*0401.

Une fois arrivée au niveau d'un **OLP**, la cellule dendritique va activer les deux sous-populations lymphocytaires responsables du déclenchement d'une réponse immunitaire spécifique.

La deuxième hypothèse est basée sur la théorie de l'antigène endogène qui, sous l'influence de certains facteurs traumatiques, chirurgicaux ou physiologiques (dus au vieillissement du cartilage) sont à l'origine de la libération de certaines structures normalement retrouvées dans l'espace fermé qui est l'articulation.

La PR est une maladie auto-immune complexe, des modèles animaux simplifiés sont mis en place pour l'investigation des différents mécanismes régissant cette affection.

Ces modèles sont employés pour définir à quel point des auto-antigènes (**PG**, collagène type 11, Link protein) peuvent être des agents inducteurs d'une PR. Ces modèles animaux sont comparables à la PR sur le plan histologique et clinique, les plus étudiés se basent sur l'utilisation du Collagène type II ou bien le PG.

Récemment les nouveaux modèles animaux se penchent plus sur les structures nouvellement découvertes (Aggrecan) du fait de leur rôle pertinent dans le maintien de l'architecture du cartilage mais aussi de leurs pouvoirs immunogènes élevés.

La troisième hypothèse ne se base pas sur l'origine de l'antigène exogène ou endogène, mais sur le rôle que peut jouer la cellule dendritique dans la physiopathologie de la PR. Cette cellule qui présente l'interface entre l'immunité innée et de l'immunité adaptative joue un rôle majeur dans la défense contre l'infection par des microorganismes, dans le développement des réponses spécifiques, ainsi que dans le maintien de la tolérance périphérique en cas où le peptide présenté est un auto-antigène.

Plusieurs études expérimentales ont montrés le rôle pivot de la CD dans la pathogénie de certaines affections, on peut citer le **DID**, Lupus et autres spondylarthrites.

Dans la sub-intima, partie vascularisée de la membrane synoviale et à l'état physiologique, les CD qui y résident sont d'origine myéloïde et exerce une fonction d'immuno-surveillance.

Suite à une stimulation de l'articulation par un agent pathogène ou suite à une chirurgie ou traumatisme, une cascade de réactions se succède:

- Afflux de précurseurs myéloïdes qui se différencient sous l'influence de l'**IL-3** et **GM-CSF** en **pCD**.

- Activation des mDC suite à la capture d'antigènes et sous l'effet des cytokines. Sous l'effet de facteurs chimiotactiques produits par les autres types cellulaires (macrophages, fibroblastes) ces cellules migrent vers la ligne bordante et passe vers le liquide synovial. Il est à présent clairement établi que ces cellules dendritiques ont la capacité de capturer et de présenter différents composants de l'articulation: acide hyaluronique, collagène type II dénaturé, fibronectine et la **GP39 du PG**, ce qui peut provoquer le déclenchement de la PR chez les sujets prédisposé .[13]

Donc, le premier événement de la PR pourrait être une réponse inflammatoire non spécifique à un stimulus encore non identifié, avec accumulation locale de monocytes/macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (**IL-1**), le Tumor Necrosis Factor (**TNF**) α et l'**IL-6**. Des autoantigènes situés dans l'articulation (collagène de type II, protéoglycanes, protéines de la matrice) pourraient être incriminés, comme des peptides d'origine exogène, issus de bactéries ou de virus. [14]

3.2 - La phase de rupture de la tolérance :

La distinction entre le soi et le non soi est imparfaite, en dépit de la sélection thymique et des mécanismes périphériques visant à réguler les lymphocytes autoréactifs dans le cadre de la tolérance immunitaire. Cette dernière peut être rompue, aboutissant alors à l'activation des lymphocytes auto-réactifs et à l'apparition de maladies auto-immunes.

La rupture de la tolérance est liée à la persistance en périphérie des clones reconnaissant des auto-antigènes, malgré l'élimination des ces lymphocytes dans le compartiment central lors de la sélection thymique.

La rupture de la tolérance périphérique aux auto-antigènes repose sur plusieurs mécanismes:

- Rupture d'un état anergique qui peut être favorisée dans certains cas par un contexte infectieux et/ou inflammatoire. Ainsi, des lymphocytes présentant une faible affinité pour un auto-antigène peuvent s'activer s'ils rencontrent des cellules dendritiques activées présentant cet antigène et de forts signaux de costimulation ou encore si ces auto-antigènes sont également des ligands pour les **TLR**.

- Absence d'ignorance, elle est favorisée par la présence anormale et/ou en quantité importante d'un auto-antigène habituellement présent dans un site privilégié. Cette situation peut être observée suite à la rupture traumatique ou d'origine infectieuse d'une barrière naturelle, ou par nécrose tissulaire. [15]

- Déviation cytokinique, c'est le troisième mécanisme inducteur de cette rupture de la tolérance périphérique, un excès de cytokines pro-inflammatoires et un déficit relatif en cytokines anti-inflammatoires définissent ici le déséquilibre de la balance Th1-Th2

et l'orientation vers la voie Th2, ceci provoque la rupture de la tolérance et l'apparition de cette maladie auto-immune.

- Enfin, un dysfonctionnement des cellules T régulatrices, les lymphocytes T régulateurs contribuent fortement à la tolérance périphérique aux antigènes du soi. Ainsi, l'engagement vers la voie Treg (phénotype CD4+ CD25+) est sous la dépendance du TGF- β en l'absence d'IL-6 et l'inhibition de la réponse immune se fait notamment via des contacts cellulaires mettant en jeu **CTLA4** ou via des cytokines immunosuppressives (**IL-10** ou **TGF- β**). Un déficit quantitatif ou qualitatif en Treg a été mis en évidence dans de nombreuses pathologies auto-immunes dont la PR. [16]

Certaines pistes de recherche ont suggéré le rôle que joue les lymphocytes B dans la rupture de la tolérance et la genèse de la PR, cette rupture est due soit à:

- Un défaut au niveau de la sélection centrale
- Un défaut au niveau de la sélection périphérique
- Une génération de lymphocytes B auto-réactifs faibles aux peptides cycliques citrullinés (CCP) et IgG, avec:
 - Une réactivité faible contre l'ADN natif, ADN dénaturé, l'Insuline et les **LPS**: ils sont dits poly réactifs faibles.
 - Présence d'Ig à chaînes légères Kappa portant des **CDR 3** > 11 acides aminés. [13]

La PR comme toutes les maladies auto-immunes résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi, survenant quand la rupture de la tolérance au soi entraîne un recrutement cellulaire et inflammation de la synoviale provoquant par la suite des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T et/ou des lymphocytes B produisant des auto-anticorps spécifiques d'autoantigènes.

3.3 Phase d'inflammation de la synoviale et recrutements cellulaires:

Le siège inflammatoire de la PR est la membrane synoviale. La membrane synoviale se compose de 2 couches:

- la couche bordante (intima) au contact de la cavité articulaire. Elle est formée de une à quatre assise(s) de synoviocytes de 2 types: les synoviocytes de type A ou synoviocytes de type macrophagique, dérivés de cellules souches sanguines mononucléées, et les synoviocytes de type B ou synoviocytes de type fibroblastique. Ces deux types cellulaires ont respectivement des propriétés de phagocytose et de biosynthèse du liquide synovial.

- la couche sous-intimale (subintima) au contact de la capsule articulaire. Elle est formée de fibroblastes, histiocytes, mastocytes et de fibres de collagène. Elle présente également un réseau microvasculaire important.

L'inflammation rhumatoïde, appelée synovite rhumatoïde, se caractérise par une surproduction de liquide synovial au niveau de l'articulation générant son gonflement; et une douleur, ayant pour origine une multiplication anormale des cellules entraînant un épaissement de la membrane synoviale (le pannus synovial). La persistance de

l'inflammation se répercute sur tous les éléments de l'articulation: cartilage, os, ligaments, tendons. [14].(Voir Figure).

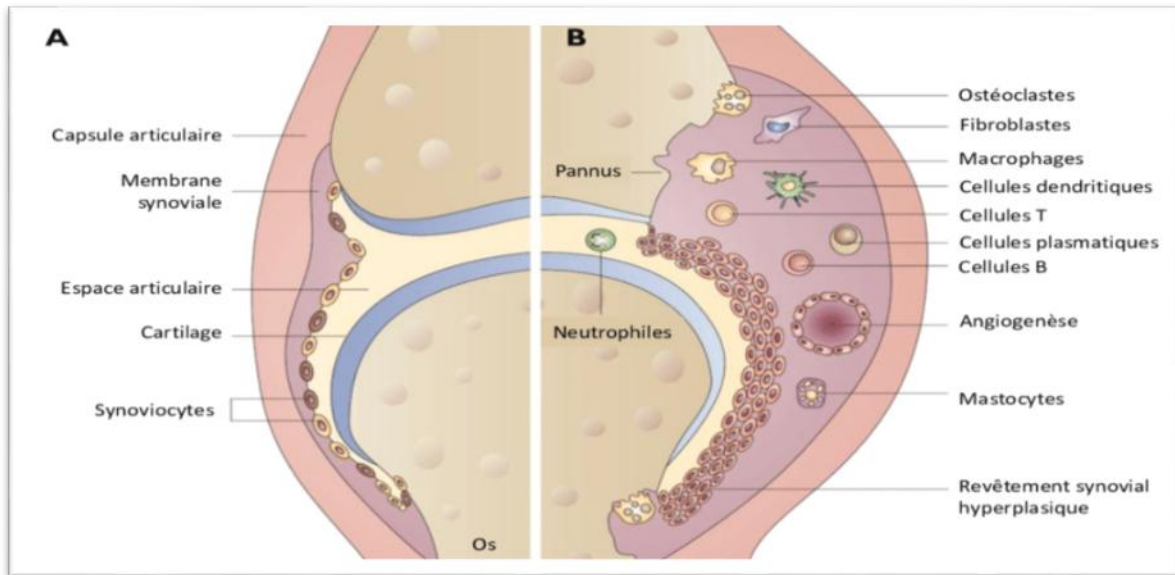


Figure 2 :Représentation schématique d'une articulation normale (a) ou rhumatoïde (b). (Francois PILLONa, 2013)

3.3.1 Initiation de l'inflammation:

Le processus inflammatoire est donc initié par les macrophages. Ces derniers contribuent ensuite au recrutement non spécifique des lymphocytes T et des polynucléaires sanguins, grâce à l'action de cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation, par le **TNF α** , de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales.

Les macrophages pulmonaires s'activent et entraînent l'apoptose de quelques cellules avoisinantes ainsi que l'activation de la peptidylarginine déiminase (**PAD**). Cette enzyme génère des néoantigènes à partir d'auto-antigènes en opérant des modifications post-transcriptionnelles des protéines qui consistent à changer leurs résidus arginine en citrulline.

Ces protéines citrullinées, reconnues comme non soi, sont captées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Leur apprêtement et leur présentation aux lymphocytes sont facilités par la présence d'un épitope partagé au niveau de la chaîne β des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). La **CPA**, devenue mature, active les lymphocytes T et B, entraînant la synthèse des anticorps anti-CCP (protéine cyclique citrullinée) et du facteur rhumatoïde. Ceci explique la présence de ces anticorps très tôt au cours de l'évolution de la maladie avant même les signes cliniques et permet un diagnostic précoce.

Les **anti-CCP** circulent et vont se localiser au niveau de l'articulation ou ils contribuent au déclenchement de l'inflammation. [17]

Les anti-CCP, formés en périphérie, qui ont migré dans l'articulation, reconnaissent et se lient à ces néoantigènes par mimétisme formant des complexes immuns. **146** [18] Ces derniers, dont le fragment Fc de l'lg est libre, se fixent sur le récepteur du fragment Fc des macrophages synoviaux et des polynucléaires neutrophiles (PNN). L'activation de ces cellules induit une transduction des signaux à travers un ensemble de tyrosines kinases (notamment **Syk**) et une sécrétion de cytokines (tumor necrosis factor α (TNF α), interleukine 1 (IL1), IL6), de chimioattractants et de métalloprotéinases (**MMPs**).

Ces cytokines stimulent l'angiogenèse [19] [20], et augmentent l'expression des molécules d'adhérence cellulaire (**CAM**) au niveau de l'endothélium vasculaire.

Ceci permet le recrutement des cellules immunitaires au niveau du site inflammatoire avec la formation de panus synovial: cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T et B [21] [22]

3.3.2 Activation des cellules de l'immunité innée:

Les cellules dendritiques, les macrophages et les synoviocytes sont activés par l'intermédiaire des récepteurs de l'immunité innée, les « toll like receptor » (**TLR**) qu'ils portent à leur surface [23]. L'activation de ces TLR, dans la PR, est déclenchée par la liaison avec leurs ligands endogènes appelés « damage-associated molecular patterns » (**DAMPs**) comme la protéine du choc thermique (**HSP**), l'ADN et l'ARN. Les DAMPs sont générés par un stress oxydatif qui résulte d'une rupture de l'équilibre entre la production des **ROS** et leur élimination par les antioxydants comme les superoxydes dismutases (**SOD**). [24]. La liaison des TLR aux DAMPs entraîne une transduction du signal médiée par quatre protéines adaptatrices, relayées ensuite par plusieurs kinases (initiales et distales) et par trois facteurs de transcription: le « nuclear factor **κB** » (**NF-κB**), l'« activator protein 1 » (**AP1**) et l'« interferon regulatory factor » (**IRF**). Ces facteurs de transcription induisent la synthèse des interférons (IFN), du TNF α , des interleukines 1, 6, 10, 12 et de différentes chémokines par les cellules dendritiques. L'activation des synoviocytes via leur TLR, aboutit à la synthèse de l'IL1, de l'IL6, de la prostaglandine **PGE2** et des **MMPs** et celle des macrophages à l'IL1, l'IL6 et le TNF α [25] [26]. La fixation des cytokines à leurs récepteurs au niveau des cellules cibles de l'articulation (macrophage, **PNN**, synoviocyte) déclenche une cascade de transduction du signal. Les cellules cibles ainsi activées synthétisent des cytokines, des facteurs de croissance et des MMPs et entretiennent par cette boucle l'inflammation [27] [28].

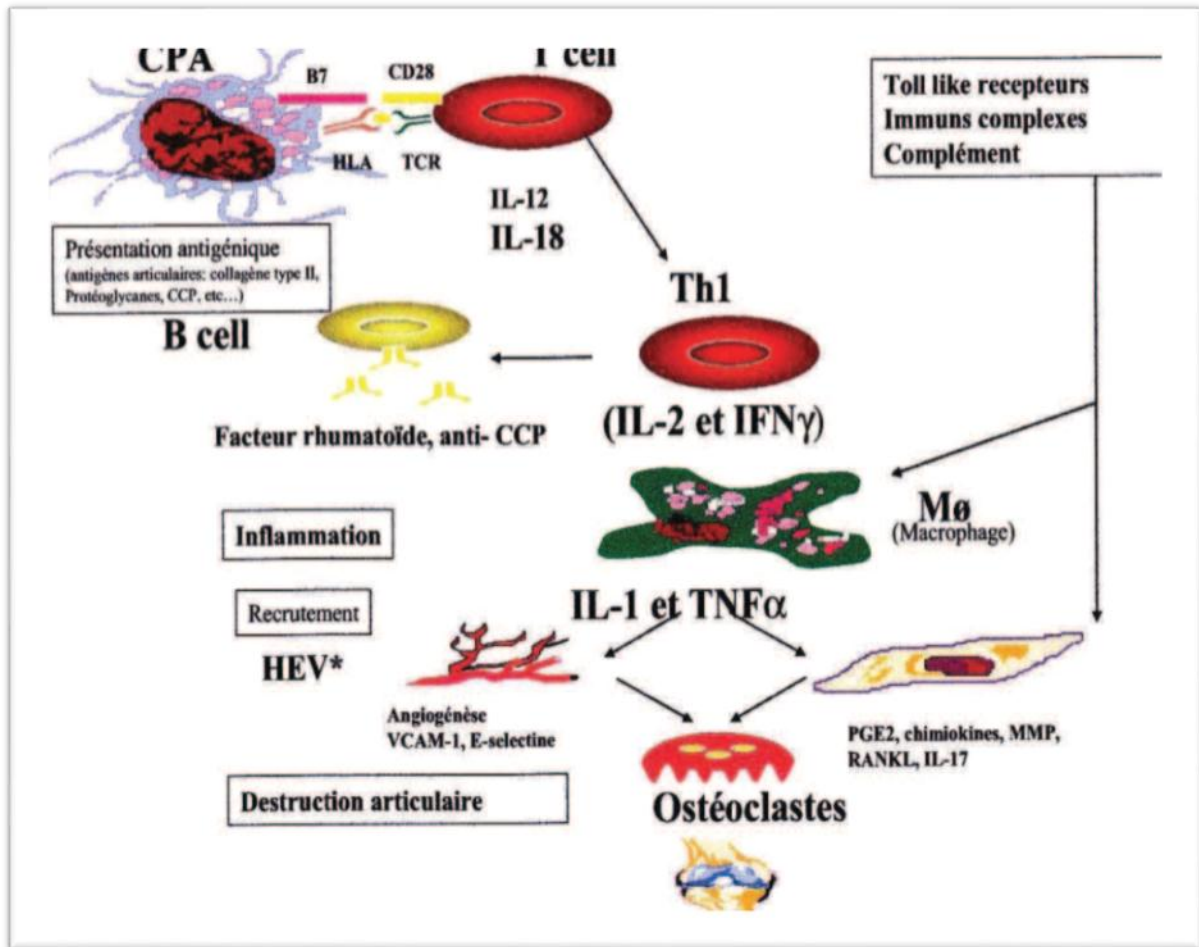


Figure 3 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la PR

3.3 Activation des cellules de l'immunité adaptative:

L'activation des TLR permet aux cellules de l'immunité innée d'exercer pleinement leur fonction de CPA. La cellule capte les néoantigènes (CCP), générés au niveau de l'articulation, et les charge sur les molécules de classe II du CMH. Ce chargement des CCP est facilité par la présence de l'épitope partagé sur les molécules HLA DR. Le complexe CCP-CMH migre vers la membrane de la CPA pour être présenté aux lymphocytes TCD4[29]. Cette interaction entre la CPA et le lymphocyte a lieu, le plus souvent, dans les follicules lymphoïdes ectopiques formés dans la synoviale. En effet, au cours de la PR, les lymphocytes peuvent se regrouper en formations structurées appelées follicules à centre germinatif. Ces follicules, comparables à ceux des ganglions, sont le siège d'une intense prolifération et différenciation des cellules B et T [30].

-Activation des lymphocytes TCD4:

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

lymphocyte (**CD28**, **CD40L**) (63). L'activation de ces molécules de surface du lymphocyte TCD4 aboutit à une transduction du signal à travers un ensemble de tyrosines kinases: Lck, Fyn, et «C-associated protein of 70 kDa » (**ZAP-70**). Cette transduction du signal dans le lymphocyte TCD4 est entretenue et amplifiée dans la PR par l'existence d'un allele de susceptibilité (620W) du gène «tyrosine phosphate non-receptor type 22 » (PTPN22) qui n'exerce pas l'inhibition régulatrice normale sur des tyrosines Lck, **Zap70** et CD35 et entretient l'activation des lymphocytes T [31] [32] [33].

Après son activation, le lymphocyte TCD4 se différencie en l'une des trois sous-populations de T effecteurs (T helper 1 (TH1), TH2, TH17) ou en T régulateur (Treg) **65** [34]. La PR était connue pour être une pathologie TH1 avec synthèse d'IFN γ et inhibition des lymphocytes TH2. Plusieurs éléments ont permis de changer ce concept : la quasi-absence d'IFN γ au niveau de la membrane synoviale des PR, l'inefficacité des anticorps monoclonaux anti-IFN γ , la découverte du TH17 et la caractérisation des Treg. Le concept actuel de la pathogénie de la PR est donc en faveur d'une balance TH17/Treg et non plus TH1/TH2 [35].

La différenciation du TCD4, en TH17 est induite par deux cytokines : le «transforming growth factor β » (TGF β) et l'IL6. Le TH17 sécrète une cytokine pro-inflammatoire, l'IL17, qui induit la sécrétion de différents facteurs selon les cellules : IL1, IL6, PGE2 et MMPs par les synoviocytes et les chondrocytes, IL1, IL6 et TNF α par les macrophages et l'expression de «receptor activator of NF-kB ligand »(RANKL) sur les ostéoblastes [36] [37]. L'IL17 intervient ainsi dans le recrutement et l'activation des cellules immunitaires (monocytes et lymphocytes), dans l'angiogenèse, dans la prolifération et l'inflammation de la membrane synoviale, dans la résorption de l'os et dans la dégénérescence de la matrice extracellulaire[38]

Le deuxième élément de la balance est le Treg qui exprime le CD25, le « fork Head box P3» (**FoxP3**), le «cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4»(**CTLA-4**), le récepteur du TNF (TNFR) et le récepteur de **TGF β** (TGFR). Au cours de la PR, l'action suppressive des Treg sur l'activation et la prolifération des T effecteurs, des B et des cellules dendritiques est déficiente. La présence d'un taux très élevé de TNF α inhibe Foxp3 et donc la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires (**TGF β** , IL10), d'où un déséquilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires [39]. Physiologiquement, les Treg suppriment l'action des T effecteurs grâce à la liaison de leur molécule CTLA4 aux molécules CD80/86 de la cellule dendritique au lieu de la molécule CD28 [40]. Au cours de la PR, l'excès d'internalisation ou le défaut d'acheminement vers la membrane de la molécule CTLA4 entrave l'action de Treg. De plus, les T effecteurs semblent résistants à la régulation par les Treg [41] [42]. Les Treg entraînent, dans les conditions normales, l'apoptose des lymphocytes B et inhibent leur coopération avec les lymphocytes T. L'action défailante des Treg dans la PR induit un défaut d'apoptose, lève l'inhibition de la coopération avec les T et par conséquent induit la survie des B autoréactifs. Les CPA, plus particulièrement les cellules dendritiques, dans l'articulation rhumatoïde présentent une surexpression des molécules de classe II du CMH et des récepteurs des chémokines telles que **CCR7** et sont donc maintenues à l'état de cellules dendritiques immunogènes.

Cette perturbation est due à la défailance des Treg qui, normalement, suppriment l'action des cellules dendritiques en les rendant tolérogènes. Physiologiquement, l'interaction du Treg

avec la cellule dendritique se fait à travers les liaisons de CTLA4 avec **CD80-86** et du « glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor » **GITR** avec GITR ligand. Suite à cette interaction, la cellule dendritique augmente la synthèse interne de l'enzyme indoleamine dioxygénase (IDO) entraînant une diminution du tryptophane du milieu et une augmentation de la kynurenine. Cet environnement empêche l'activation des cellules dendritiques et les maintient à l'état tolérogène (IDO négatif) ne pouvant pas stimuler les TCD4 naïfs et les transformer en T effecteurs **112** [43]. Par ailleurs, la privation en tryptophane et la présence de kynurenine stimulent la transformation des TCD4 naïfs en Treg avec expression du récepteur de l'IL2 (CD25) et l'acquisition des fonctions suppressives [44] [45]

- Activation des lymphocytes B:

Le lymphocyte B joue plusieurs rôles dans la PR: synthèse et sécrétion d'auto-anticorps, CPA et sécrétion de cytokines.

Dans les follicules lymphoïdes ectopiques de la synoviale, l'activation du lymphocyte B passe par la coopération avec le lymphocyte TCD4[46]. La formation de ce conjugué B-T permet au lymphocyte B d'avancer dans le cycle cellulaire, de se multiplier et de se différencier en plasmocyte sécréteur d'auto-anticorps [21]. L'entretien de cette population de lymphocytes B autoréactifs au cours de la PR est dû à une surproduction du « B-cell activation factor » (**BAFF**) et du « a proliferation-inducing ligand » (**APRIL**) **110**[47]. BAFF et APRIL sont des cytokines de la famille des TNF, exprimées par les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les synoviocytes sous l'action des IFN γ , de l'IL10, du « granulocyte colony-stimulating factor » (**G-CSF**), du CD40L et des peptidoglycanes. La liaison avec leurs ligands sur les lymphocytes B, « transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor » (**TACI**) et BAFF R, induit une activation de la voie NF- κ B intracellulaire et un signal anti-apoptotique **156**[48]

Une autre molécule importante sur le lymphocyte B est le CD20 exprimée sur les lymphocytes pré B et les B matures. La molécule CD20, présente dans les radeaux lipidiques de la membrane cellulaire, interviendrait après activation du récepteur B de l'antigène (**BCR**), en tant que canal calcique dans de nombreuses voies de signalisation mises en jeu dans la prolifération, l'activation, la différenciation et l'apoptose du lymphocyte B. **149** [49]

L'activation des récepteurs de surface du lymphocyte B déclenche des voies de transduction du signal qui sont initiées par les tyrosines kinases **Syk** et **Src** et qui aboutissent à l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP1. Les lymphocytes B ainsi activés se transforment en plasmocytes sécréteurs d'auto-anticorps anti-CCP. Ces anticorps, marqueurs spécifiques de la PR, ont permis une classification de la PR en deux phénotypes cliniques : anti-CCP positifs et anti-CCP négatifs. Les patients avec anti-CCP positifs présentent les facteurs génétiques de susceptibilité, une maladie plus agressive avec des manifestations locales et systémiques sévères. [50]

3.4 Phase de destruction articulaire:

La destruction du cartilage et l'érosion osseuse, caractéristiques de la PR, sont dues à une attaque du cartilage par les MMPs et à un déséquilibre de la balance du remodelage osseux.

Dans l'articulation rhumatoïde, sous l'action du TNF α , de l'IL6 et de l'IL17, les synoviocytes sécrètent les MMPs (**MMPI** et **MMP3**) qui détruisent le cartilage.

Les synoviocytes de la couche superficielle bordante ont un caractère particulièrement agressif et invasif qui leur permet de s'attacher fortement au cartilage et d'envahir profondément la matrice extracellulaire. L'attachement solide au cartilage est dû à l'augmentation de l'expression des CAM (β intégrines :« very late antigen»**VLA3,4,5**) induite par l'activation des facteurs de transcription API et NF-kB sous l'action des cytokines. Ces synoviocytes présentent également une résistance à l'apoptose expliquée par une perte partielle de la capacité de réponse aux stimuli pro-apoptotiques (**Fas**) et une augmentation des facteurs anti-apoptotiques [51]L'érosion osseuse de la PR est due à une activation anormalement entretenue des ostéoclastes. Sous l'action du « macrophage colonystimulating factor » (**M-CSF**) et de l'activation de **RANK**, les pro-ostéoclastes dérivés des précurseurs myéloïdes (monocytes/macrophages) se transforment en ostéoclastes.

RANK est activé par sa liaison avec son ligand RANKL soluble ou exprimé sur les synoviocytes, les ostéoblastes et les T activés. La transduction du signal après liaison de RANKL à RANK emprunte les mêmes voies que les cytokines et aboutit aux facteurs de transcription: API,NF-kB.

Le mécanisme de régulation physiologique représenté par l'ostéoprotégérine (**OPG**), compétiteur naturel de RANKL vis-à-vis de leur récepteur RANK, est dépassé au cours de la PR: il y a un déséquilibre entre RANKL et OPG en faveur de RANKL qui est dû à la présence des cytokines: IL1, IL17 et TNF α . La défaillance de cette régulation induit une activation continue des ostéoclastes et une destruction osseuse. [52] [53]

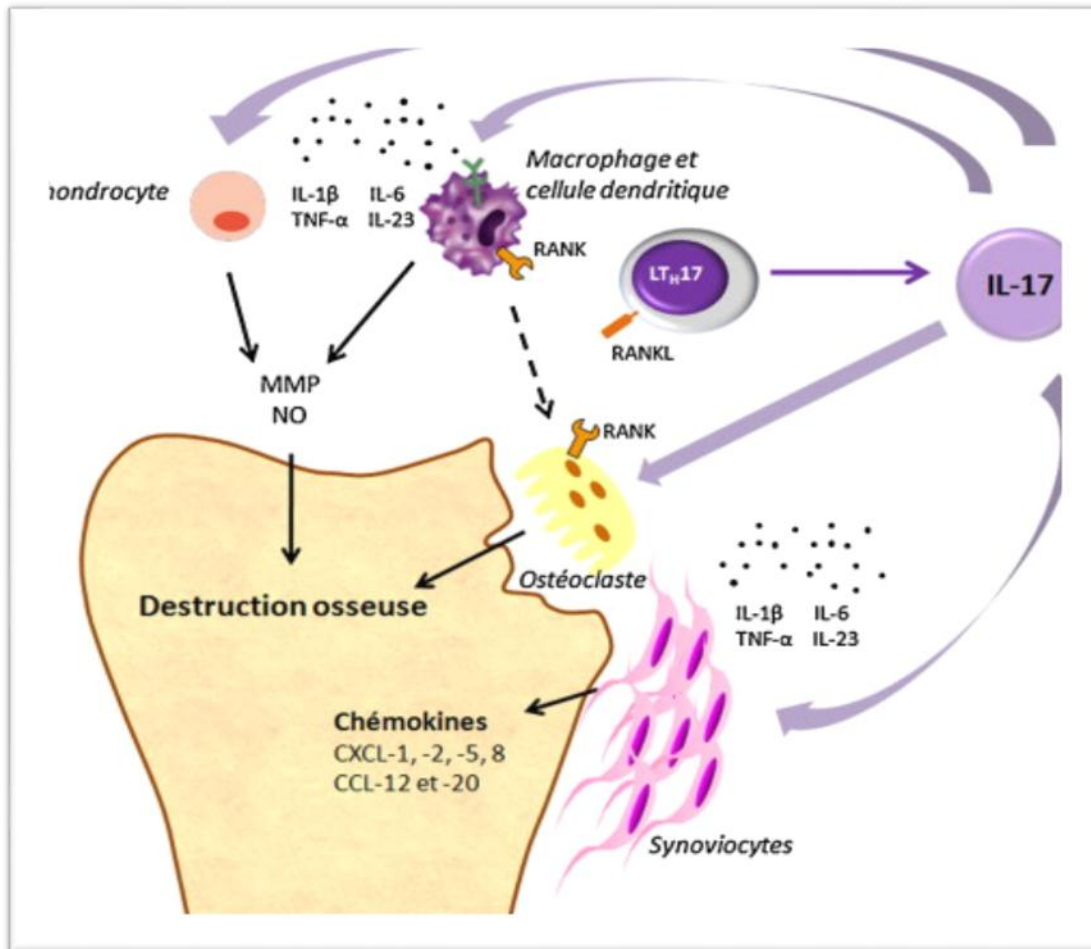


Figure 4 : action des lymphocytes th17 sur les macrophages synoviaux

Phase de réparation:

Cette phase est responsable de la fibrose articulaire mais ne compense pas le processus de destruction. Les facteurs de croissance et le **TGF β** induisent la synthèse de collagènes et de protéoglycanes par les chondrocytes. Conjointement, les cytokines de type **Th2** et notamment l'IL10 inhibent la libération par les cellules synoviales de métalloprotéases de façon dose dépendante. L'IL10 induit également la synthèse d'inhibiteurs des métalloprotéases (**TIMP**). Enfin, les facteurs de croissance (**EGF,FGF,PDGF**) favorisent la croissance des synoviocytes fibroblastiques conduisant à la formation de tissu fibreux cicatriciel. [54]

4 - Pathogénèse de la PR :

Bien qu'une étiologie précise reste insaisissable, il est évident que la PR est une **maladie multifactorielle**, dans laquelle des **interactions complexes entre l'hôte et des facteurs environnementaux déterminent le risque global de susceptibilité**, de persistance et de gravité de la maladie. [6]

Les facteurs hôtes qui ont été associés au développement de la PR peuvent être regroupés en facteurs : génétiques ; épigénétique; hormonal, reproductif et neuroendocrinien; et facteurs hôtes comorbides. À leur tour, les facteurs de risque environnementaux comprennent le tabagisme et d'autres expositions en suspension dans l'air; microbiote et agents infectieux ; régime; et les facteurs socio-économiques. [6]

4.1 - Facteurs d'Hôte :

Comme pour de nombreuses autres maladies à médiation immunitaire, l'hôte est étroitement lié au risque de développer une PR. Cela inclut, d'abord et avant tout, les facteurs génétiques, qui représentent une proportion majeure du risque de maladie. Plus récemment, des mécanismes épigénétiques ont été identifiés comme étant directement impliqués dans la pathogénèse de la PR, modulant le risque de développement de la maladie. Notamment, ils peuvent être influencés par l'environnement, liant facteurs extrinsèques et intrinsèques. [6]

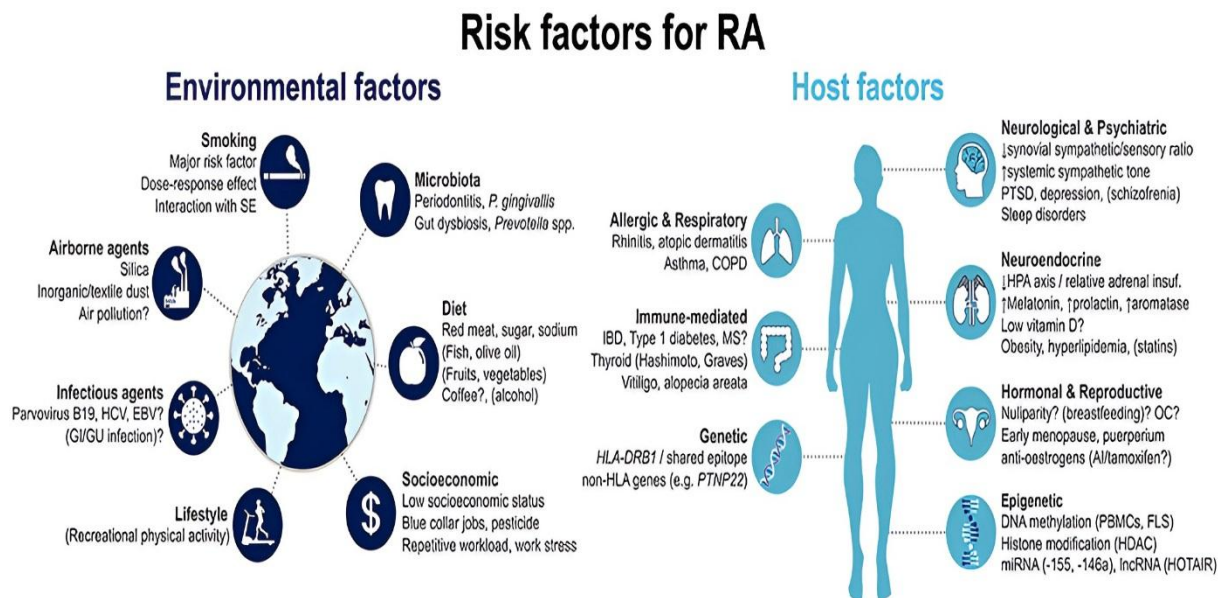


Figure 5 : Résumé des facteurs de risque de développement de la polyarthrite rhumatoïde

4.1.1 - Facteurs génétiques:

4.1.1.1 - Approches des études génétiques: « Association Versus Liaison » :

La recherche et la caractérisation des déterminants génétiques impliqués dans les maladies génétiques "complexes" telle que la polyarthrite rhumatoïde (PR) a joué un rôle essentiel pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de cette maladie. Plusieurs approches des études génétiques ont été utilisées pour explorer les variations génétiques associées à la PR, permettant ainsi d'identifier des régions du génome et des gènes qui peuvent jouer un rôle dans le développement et la progression de la maladie. Deux méthodes majeures sont utilisées: la stratégie gène candidat et l'approche génome entier (Genome Wide Scan). Plusieurs études de liaisons génétiques ont été menées pour la PR, dans différentes populations (Européenne, Américaine et Japonaise) et Le résultat le plus probant est la liaison avec le chromosome 6q21 dans la région du locus HLA. Plusieurs autres liaisons ont été suggérées dans des régions en dehors de celle de HLA, mais peu d'entre elles ont montré une liaison significative ou ont été répliquées dans d'autres études. [55] [56] [57]

- Approche gène candidat :

Cette stratégie consiste à rechercher et analyser les variants génétiques dans des gènes dont la fonction pourrait jouer un rôle dans la pathologie en question. Elle repose sur une bonne connaissance de la physiologie et de la fonction du gène mis en examen et de ses interactions avec les autres partenaires impliqués dans la même voie métabolique qui pourrait être incriminée dans la pathologie. Les gènes impliqués dans la réponse immunitaire et l'inflammation ont été candidats. Une fois le ou les variants génétiques identifiés (en général par séquençage direct de l'ADN de sujets atteints et de sujets non atteints) il reste à conclure sur chacun quant à son rôle (ou son absence de rôle) dans la maladie génétique complexe. Comme dans une maladie complexe chaque variant génétique ne possède qu'un effet minime sur la variation du trait phénotypique et donc sur la survenue ou non de la maladie, cette phase nécessite une approche épidémio-génétique sur des groupes importants de patients atteints et de sujets témoins indemnes de la maladie (études cas-témoins). La question posée étant : le variant génétique est-il plus fréquent chez les sujets présentant la maladie que chez les témoins ? La réponse à cette question ne peut être objectivée que par un test statistique de comparaison de fréquences au risque 5%. Si la réponse est oui, on est en droit de conclure (au risque de 5%) que le variant en question est l'un des déterminants génétiques de la maladie, ou bien il est en déséquilibre de liaison génétique avec l'un des déterminants génétiques de la maladie. N'ayant aucune information objective et biologique quant au retentissement du variant génétique sur la fonction du gène et sur la maladie, nous ne pouvons à ce stade que constater qu'il existe une association significative au sens statistique entre la présence du variant génétique et la présence de la maladie. C'est pourquoi ces analyses sont appelées analyses d'association. Ces analyses d'association peuvent aussi se réaliser par des études familiales: tests de déséquilibre de transmission (Transmission Disequilibrium Test TDT). On objective par un test statistique la réponse à la question : le variant génétique est-il transmis, d'un parent hétérozygote à un enfant atteint, plus souvent que ne le voudrait le hasard ? Ces approches gène candidat qui ont mis en évidence de nombreux variants génétiques impliqués

dans des maladies génétiques complexes, présentent le défaut de ne pouvoir cibler et analyser que les gènes connus dont la fonction est évidemment connue et qui présentent un rapport a priori évident avec la pathologie, et dépend donc d'une compréhension approfondie préalable des mécanismes de la maladie. [7]

- Approche GWS "Genome Wide Scan" :

L'approche génome entier consistait à génotyper chez les sujets d'un grand nombre de familles (présentant des patients atteints) un maximum (± 1000) de marqueurs microsatellites très polymorphes, recouvrant la totalité du génome. C'est une méthode de génétique inverse et sans a priori, contrairement à l'approche gène candidat. L'étude est basée sur l'analyse de la liaison génétique entre chaque marqueur microsatellite et la maladie "complexe". Par analogie avec le calcul du Lodscore employé dans les maladies monogénique et qui quantifie la liaison génétique entre un locus et la maladie, la méthode Genome Wide Scan quantifie la liaison génétique entre chaque marqueur microsatellite et la maladie complexe. Il n'est pas rare que la stratégie gène candidat soit utilisée en seconde intention pour restreindre le nombre de gènes dont l'investigation devrait être poussée (stratégie dite gène candidat positionnel).

On perçoit ici les limites de la méthode qui sont :

(1) la relative grande taille des régions de liaison génétique (qui n'est pas sans rapport avec la distance entre les microsatellites) et donc le grand nombre de gènes à explorer en détail à la recherche de variants génétiques causals,

(2) la part de liaison restant inexpiquée par les variants génétiques associés à la maladie.

D'autre part, la stratégie « Genome Wide Scan » repose toujours sur la séquence « analyses de liaison puis clonage positionnel » :

(1) identification de loci de susceptibilité par analyse de liaison génétique dans des familles,

(2) analyse de liaison avec des marqueurs plus rapprochés dans les loci précédemment identifiés ("fine mapping") pour restreindre la taille du locus de susceptibilité,

(3) puis analyse de gènes ou prédictions de gènes candidats positionnels, dont l'implication dans la maladie est validée ou écartée sur la base d'analyses d'association entre des variants génétiques et la maladie.

De ces études **GWS**, on peut déjà avancer l'idée que certaines maladies multifactorielles auront une base génétique avec un ou plusieurs variants génétiques à effets majeurs (comme dans la maladie de Crohn), alors que pour d'autres maladies multifactorielles il sera question d'une multitude de variants génétiques ayant tous un effet mineur (comme cela semble être le cas pour le diabète de type 2 et l'obésité). Par extension il faut admettre que la dichotomie sémantique entre maladies monogéniques et maladies polygéniques (ou encore multifactorielles) est finalement artificielle. Il faudrait donc distinguer entre la mutation d'un gène qui explique toute la variance du trait phénotypique dans une maladie monogénique et une affection multifactorielle dont la composante génétique résulte d'une myriade de variants génétiques à effets faibles. Entre les deux, il existe un continuum de situations qui expliquent les atteintes de sévérité variable en fonction du terrain ou « background » génétique dans des maladies monogéniques et les maladies polygéniques

avec l'effet d'un ou plusieurs gènes majeurs . En effet, il est rapporté de nombreux cas de variants génétiques qui modulent la sévérité d'une maladie monogénique comme par exemple dans la mucoviscidose [58] [59] [60]

- Approche GWAS “Genome Wide Association Study” :

Le développement des technologies de séquençage et de génotypage à haut débit à partir des années 2000, basées sur les "puces à ADN" (DNA chips) a ouvert la voie à l'obtention rapide d'un très grand nombre de génotypes. Il est alors devenu envisageable de génotyper un grand nombre de marqueurs génétiques chez un grand nombre de sujets. Cette opportunité technologique a ouvert la voie aux **GWAS** qui se résument à l'étude d'association à très grande échelle: autant d'analyses d'association cas-témoin que de variants génétiques analysés. En effet la méthode consiste à génotyper un maximum de marqueurs génétiques (de 300 000 à 1 000 000 selon le type de puce à ADN) chez un grand nombre de sujets atteints de la maladie génétique complexe et un grand nombre de sujets témoins. Les variations d'un nucléotide (**SNP**), malgré leur nature bi-allélique ui contraste avec le caractère multi-allélique des microsatellites, ont été retenues compte tenu de leur très grand nombre sur le génome humain offrant ainsi une très bonne couverture du génome. En effet les SNPs constituent les variants génétiques les plus fréquents. Par ailleurs leur nature bi-allélique les rend plus accessibles au génotypage de masse au moyen des puces à ADN que les marqueurs microsatellites qui présentent un très grand nombre d'allèles. La méthode Genome Wide Scan qui s'intéressait à la co-transmission entre des régions du génome (repérées par les marqueurs microsatellites) et le phénotype "malade" ou "non malade", reposait donc sur la liaison génétique entre les marqueurs microsatellites et les loci en rapport avec la maladie "complexe".

La méthode GWAS consiste en des études d'association entre un allèle donné d'un SNP et le phénotype "malade" ou "non malade." La méthode GWAS repose donc sur le déséquilibre de liaison génétique qui existe au sein du génome humain entre un allèle d'un marqueur génétique (SNP) et, à moins que le marqueur testé ne soit directement causal, un variant génétique potentiellement impliqué dans la maladie. Le variant étudié constitue une partie du déterminisme génétique de la maladie complexe. Un des points forts de la méthode est qu'elle permet de cribler le génome avec une haute densité de marqueurs : en effet, pour une puce ADN 550K (qui génotype 550 000 SNPs), la densité moyenne est de 1 marqueur SNP tous les 60 kb. L'association mise à profit dans la GWAS est également fonction :

(1) de la distance entre le locus du SNP analysé et le locus où réside le variant génétique de susceptibilité à la maladie (ce paramètre sera moins limitant compte tenu de la grande densité de marqueurs),

(2) mais surtout sera fonction du déséquilibre de liaison (**DL**) génétique qui existe entre un allèle donné du locus du marqueur SNP et l'allèle de susceptibilité au niveau du locus où réside le variant génétique de susceptibilité à la maladie. Comme le DL est variable d'une population et d'une ethnie à une autre, les approches GWAS devront prendre en compte cette spécificité et inclure des sujets homogènes quant au DL [61] [62]

La méthode GWAS pourrait sembler "la" méthode définitive susceptible de repérer tous les déterminants génétiques d'une maladie, compte tenu de sa haute densité de couverture du génome. Néanmoins la méthode souffre d'un certain nombre de limites. Comme elle se résume à une succession d'études d'association cas-témoin, l'association d'un SNP avec la maladie est testée comme habituellement, au risque statistique 5% (0,05). Une association

sera réputée significative quand il n'y a que 5% de chance que cette affirmation soit fautive (ce qui somme toute laisse 95% de chance d'avoir raison), c'est le risque d'erreur de type I. En d'autres termes il y a 5% de chance que l'association soit trouvée positive par hasard. Quand, après avoir analysé deux SNPs, on évalue la probabilité que l'un d'entre eux soit associé par hasard, le risque n'est plus de 0,05 mais de 0,1. Il sera de 0,15 pour 3 SNPs. On voit qu'à partir d'une centaine de SNPs testés la probabilité que l'un d'entre eux soit associé à la maladie par hasard (calculée par la loi binomiale) est quasiment de 1. Une méthode classique pour prendre en compte ce problème est de diminuer le seuil de significativité individuel de 0,05 à 0,025 dans le cas de deux SNPs et ainsi de suite. C'est le principe de la correction de Bonferroni . [63]

La question qui se pose, c'est : à combien faut-il baisser le seuil de significativité individuel de chaque SNP pour que globalement une fois les 550 000 SNPs testés, le risque que l'un d'entre eux soit positif par hasard soit encore $\leq 0,05$? Le calcul montre que si on teste chaque SNP au risque 0,000001 (10^{-7}), la probabilité pour que l'un d'entre eux soit déclaré comme étant associé à la maladie par hasard est voisine de 0,05, ce qui devient statistiquement acceptable. Il apparaît donc que seuls les SNPs présentant une association très fortement significative ($p \leq 10^{-7}$), pourront être considérés comme étant très vraisemblablement associés à la maladie. C'est le cas de polymorphismes qui sont en déséquilibre de liaison ou qui sont physiquement très proches d'un déterminant génétique de la maladie, une proximité qui sera fonction de la densité des marqueurs génétiques. La méthode GWAS aura donc tendance à ne pouvoir détecter que les effets génétiques importants. C'est ce que l'on peut présenter comme étant un "bruit de fond statistique". Les études GWA ont considérablement contribué à notre compréhension de l'aspect génétique de la PR, permettant aux chercheurs de jeter un large filet sans les restrictions de l'approche des gènes candidats. Cependant, ces études ont également des limites inhérentes à leur conception. Les résultats de GWAS ne sont applicables qu'à la population étudiée et ne peuvent pas être extrapolés de manière fiable à d'autres. Bien qu'ils puissent détecter des variantes communes associées à des maladies complexes, les GWAS ne parviennent pas à identifier les variantes génétiques rares contributives. Cela est souvent dû à un manque de puissance statistique, ainsi qu'aux limites des SNP pour identifier des sources de variation plus importantes (telles que des variantes de nombre de copies, des suppressions ou des réarrangements). Les études GWA souffrent également d'un taux élevé de faux positifs en raison du grand nombre de tests statistiques effectués sur les données et de la présence d'individus dans le groupe témoin qui n'ont pas encore développé la maladie, mais qui le développeront à l'avenir. Il est donc crucial que les études adhèrent à une très faible P-valeur comme seuil de signification - généralement considéré comme inférieur à 5. [7]

Pour résoudre ce problème, les chercheurs ont combiné les données de plusieurs études GWA dans des méta-analyses, qui bénéficient d'une puissance statistique accrue par rapport aux études GWA uniques, et peuvent permettre la détection d'associations subtiles entre les groupes ethniques. L'une des contributions les plus significatives dans ce domaine est une méta-analyse d'Okada et coll. (2014), qui a utilisé 29 880 cas de PR et 73 758 témoins de cohortes européennes et asiatiques pour analyser environ 10 millions de SNP. Les chercheurs ont découvert 42 nouveaux locus associés à un risque accru de PR à l'échelle du génome, dont 38 sont significatifs au niveau trans-ethnique. D'autres études et méta-analyses GWA ont identifié plus de locus, tels que **PADI2** et **NFKBIE**, qui sont systématiquement associés à travers les ethnies. [7]

Les méta-analyses ont également permis de mieux comprendre les allèles HLA de classe II du **CMH** et leur association avec la PR à travers les ethnies. [7]

Farhet coll. (2015) ont réussi à développer un nouvel algorithme statistique de cartographie fine, leur permettant d'identifier plus de 5000 SNP causals candidats pour 21 maladies auto-immunes. Ils ont intégré ces données avec des cartes de liaison de la chromatine et des facteurs de transcription pour déterminer la fonction, et ont constaté que la majorité des variantes causales sont non codantes, impliquées dans éléments amplificateurs, et situés à proximité des sites de liaison des facteurs de transcription immunitaire. En effet, 80 % des > 100 locus désormais associés à la PR se trouvent dans des régions non codantes du génome. Les chercheurs ont proposé que les effets de telles variantes pourraient produire des altérations subtiles mais significatives de la réponse immunitaire qui pourraient prédisposer à une maladie auto-immune. Les effets sur l'expression pourraient être médiés par plusieurs mécanismes, y compris les éléments régulateurs affectant l'activité du promoteur et de l'amplificateur, l'épissage alternatif et la configuration de la chromatine. [7]

- Approche WES "Whole Exome Sequencing" :

Malgré les avancées spectaculaires dans la connaissance des facteurs génétiques de susceptibilité aux maladies multifactorielles réalisées entre autres via les GWAS, pour une maladie donnée, l'ensemble des variants identifiés n'explique qu'une faible partie de la variance du phénotype (héritabilité). En moyenne dans les maladies multifactorielles à peine 10% de l'héritabilité est expliquée par les variants génétiques connus. La question est alors « sur quoi reposent les 90% manquants ? » et quelles méthodes d'investigation employer pour caractériser cette part manquante et ainsi expliquer 100% de l'héritabilité? Une approche récente du problème repose sur une opportunité technologique. Partant du principe que les séquences codantes ne représentent qu'une faible partie du génome mais concentrent 85% des mutations potentiellement responsables des maladies, des méthodes permettant de "capturer" l'ensemble des séquences codantes ("Whole Exome") et d'en déterminer la séquence ("Whole Exome Sequencing") ont été développées [64]. Ces méthodes de "Whole Exome Sequencing" (**WES**) permettent d'identifier en théorie la quasi-totalité des variations de séquences qui existent au niveau des séquences codantes entre des sujets atteints de la maladie multifactorielle et des sujets indemnes. Il en ressort clairement que cette approche WES est bien adaptée à la caractérisation des variants rares qui étaient laissés de côté par la méthode GWAS précédemment décrite.

4.1.1.2 - Héritabilité:

La PR est une maladie multigénique avec une composante génétique substantielle et une héritabilité estimée à 60 %, associée à de nombreux polymorphismes communs qui contribuent de manière cumulative à la pathogenèse de la maladie.

Des études d'association pangénomiques à grande échelle (GWAS) et des méta-analyses ont révélé des variantes courantes associées à la maladie dans la population qui peuvent contribuer de manière cumulative à la pathogenèse de la PR.

Les études épidémiologiques effectuées sur les associations familiales et les jumeaux ont permis de montrer l'existence d'une composante polygénique de la PR. Ces études ont permis d'estimer l'héritabilité de la PR, c'est-à-dire de quantifier la contribution génétique

de la maladie, qui s'est avérée être de 50 à 65 % [1]. Fait intéressant, il a été récemment démontré qu'il était plus élevé dans la PR ACPA positive (50 %), par rapport à la maladie ACPA négative (20 %). [6]

La prévalence du PR chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR est de l'ordre de 2 à 4 %, ce qui signifie en pratique que, malgré le sur risque de nature génétique et environnementale conféré par l'existence d'un antécédent familial, plus de 95 % des apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR seront indemnes de la maladie.[3]

Cependant, les jumeaux identiques montrent une concordance de la maladie de seulement 12 à 15 %, soit jusqu'à 4 fois celui observé pour les jumeaux dizygotés, et beaucoup plus élevé que la population générale. [6]

De plus, le risque de PR est également multiplié par 1,5 à 3 chez les descendants de parents atteints d'autres maladies inflammatoires à médiation immunitaire, telles que le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren, la spondylarthrite ankylosante ou la thyroïdite de Hashimoto. [6]

Parmi ces facteurs génétiques, au moins 30 % sont probablement attribuables aux gènes de la famille HLA de classe II, situés dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette région a été la première à être identifiée et demeure la plus étudiée, représentant environ un tiers de la prédisposition génétique à la maladie [7] en particulier Le gène HLA-DRB1, qui est le principal facteur de susceptibilité génétique à la PR, étant présent dans plus de 60 % des cas de PR. [7] Cependant, il a été démontré que certains variants HLA-DRB1 peuvent prédire l'évolution défavorable de la maladie, notamment un risque plus élevé de progression des lésions radiographiques, une incidence plus élevée de pneumopathie interstitielle ou de maladies lympho-prolifératives.

En plus de HLA-DRB1, d'autres gènes, peuvent contribuer à la susceptibilité à la PR. Ces gènes comprennent **PTPN22**, **STAT4**, **TRAF1/C5** et **CTLA4**, entre autres. Des études ont montré que les variants des gènes PTPN22 et STAT4 sont associés à un risque accru de développer la PR. Le gène TRAF1-C5 est également associé à la PR, en particulier chez les patients présentant des variants du gène HLA-DRB1. [7]

Actuellement, plus de 100 loci ont été associés à un risque accru de PR, chaque allèle confère une légère augmentation du risque et plusieurs gènes de susceptibilité interagissent pour déterminer l'apparition de la maladie. Seuls 20 % des loci à risque incluent des variantes codantes, les 80 % restants étant liés à d'autres processus tels que la régulation de l'expression génique, les acides ribonucléiques (**ARN**) non codants ou les modifications post-transcriptionnelles ; malgré tous les progrès, les allèles non-HLA n'expliquent que 5 à 6 % de la variation génétique. [6]

Gène	Produit protéique	Population
HLA-DRB1	Antigène d'histocompatibilité HLA classe II, chaîne bêta DRB1	Africain transethnique-Américain Indigenous Nord Américain
HLA-DPB1	Antigène d'histocompatibilité HLA de classe II, chaîne DP bêta 1	Japonais
HLA-DOA	Antigène d'histocompatibilité HLA de classe II, chaîne DO alpha	Japonais Européen
PADI4	Protéine-arginine déiminase de type 4	Trans-ethnique Afro-Américain
PTPN22	Tyrosine-protéine phosphatase non-récepteur de type 22	Trans-ethnique
CTLA4	Protéine cytotoxique des lymphocytes T 4	Trans-ethnique Afro-Américain
IL2RA	Sous-unité alpha du récepteur IL-2	Trans-ethnique Afro-Américain
STAT4	Transducteur de signal et activateur de la transcription	Trans-ethnique
TRAF1-C5	4 TNF receptor-associated factor 1 - Complement C5 CC	Africain transethnique
CD40	chemokine receptor type 6	Trans-ethnique
CCR6	Facteur régulateur de l'IFN 5 Protéine régulatrice de	Trans-ethnique
IRF4	la transcription BACH2 Protéine de réparation de	Trans-ethnique
BACH2	l'ADN Homologue de RAD51 2 Dipeptidyl peptidase 4	européen
RAD51B		européen
DPP4	Protéine de liaison à l'ARN fox-1 homologue 1	Han chinois
RBFOX1	Protéine-arginine déiminase type-2	Afro-américain
PADI2	Protéine 2 associée à la sous-unité régulatrice de CDK5	Afro-américain
CDK4RAP2	Protéine LBH	Han Chinois Européen
LBH	Antigène d'histocompatibilité HLA de classe II, DO chaîne alpha	Trans-ethnique Afro-Américain
COG6	Non-récepteur tyrosine-protéine kinase TYK2	Trans-ethnique Afro-Américain
TYK2	Protéine-arginine déiminase de type 2	Trans-ethnique Afro-Américain
PADI4	Facteur de transcription spécifique des lymphocytes T agissant en trans	Trans-ethnique Afro-Américain
GATA3	GATA-3 Sous-unité 6 du complexe de Golgi oligomérique conservé	Européen

Tableau 1 : résumé des gènes les plus significatifs actuellement associés à la susceptibilité à la PR, et les populations au sein desquelles ils sont Significatifs.

4.1.1.3 - Gènes HLA :

- Relation entre HLA-DR et la PR :

L'association entre HLA-DR et la sensibilité à la PR a été signalée pour la première fois il y a plus de 40 ans. Il est rapidement apparu que le complexe HLA-DR est fortement polymorphe, notamment dans la chaîne DR β 1 codée par le gène HLA-DRB1. A ce jour, 2690 allèles distincts du de HLA-DRB1, codant pour 1899 protéines, ont été identifiés. [65]

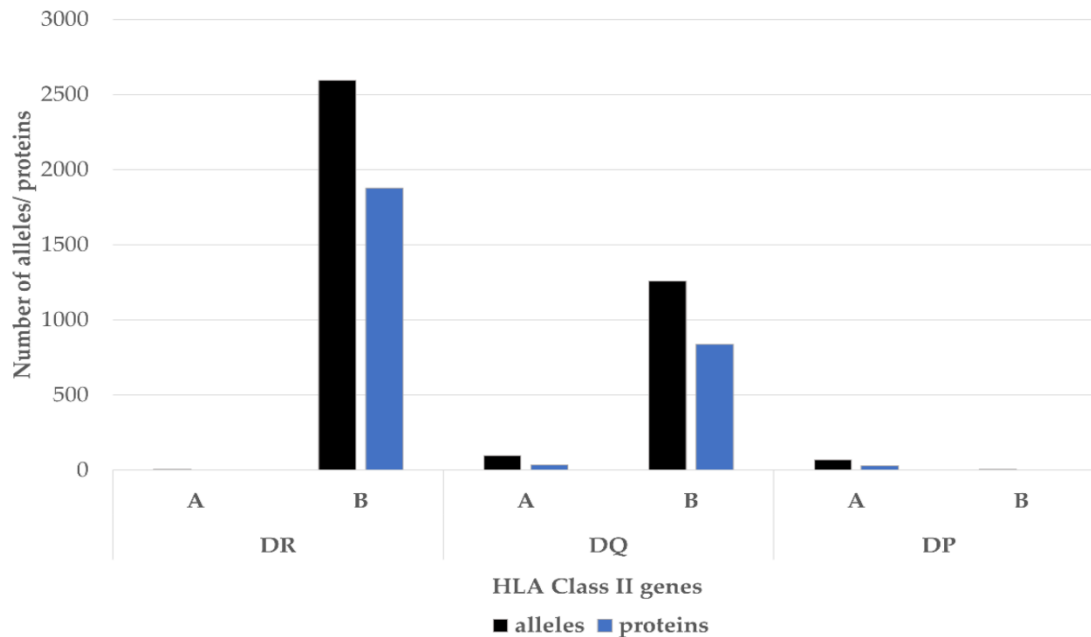


Figure 6 : Les allèles distincts du HLA-DRB1

La gène HLA-DRB1 est le principal facteur de susceptibilité génétique à la PR, étant présent dans plus de 60 % des cas de PR. 9 Elle est constituée de six exons, chacun codant pour différents domaines protéiques dont L'exon 2 est le plus variable et partage la séquence d'acides aminés du site de reconnaissance de l'antigène. [65]

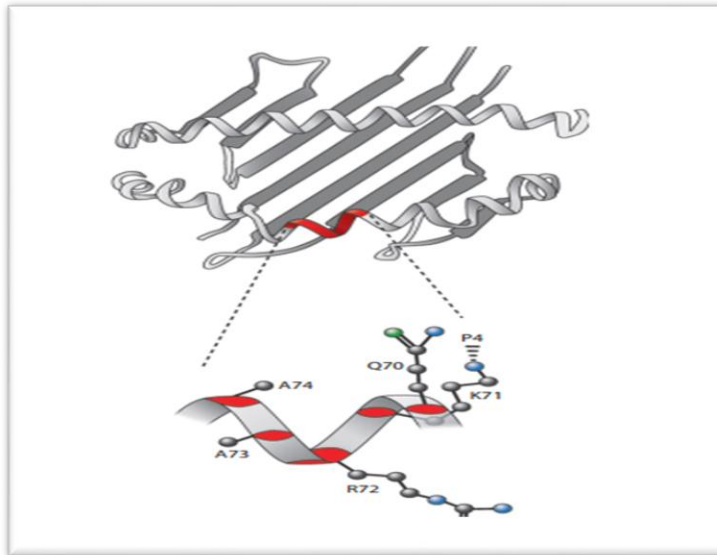


Figure 7 : Représentation schématique de l'épitope partagé codé par l'allèle HLADRB1*0401 (118)

Table 3. Major sites of sequence polymorphism among DRβ chain alleles associated with rheumatoid arthritis

Locus-allele	Serologic specificity	Determinant	Amino acid position						
			67	70	71	72	73	74	86
DRB1*0101	DR1	Dw1	L	Q	R	R	A	A	G
DRB1*0401	DR4	Dw4	L	Q	K	R	A	A	G
DRB1*0404	DR4	Dw14	L	Q	R	R	A	A	V
DRB1*0405	DR4	Dw15	L	Q	R	R	A	A	G
DRB1*0408	DR4	Dw14	L	Q	R	R	A	A	G
DRB1*1402	DR6	Dw16	L	Q	R	R	A	A	G

L, leucine; Q, glutamine; R, arginine; A, alanine; G, glycine; V, valine.

Figure 8 : Séquence de l'épitope partagé sur les différents allèles desusceptibilité a la PR

Les variations d'acides aminés au sein de différentes molécules HLA-DR ont été regroupées en trois grandes régions d'hypervariabilité (**HVR**). La troisième région (**HVR3**) est codée par l'exon 2 et est située entre les acides aminés 67 à 74 sur l'hélice alpha de la chaîne HLA β1, qui forment le site le plus important pour la reconnaissance primaire des lymphocytes T. Les variations alléliques de HLA-DRB1 peuvent entraîner des différences de charge **HVR3** et peuvent affecter les interactions avec les cellules T. [65]

La région **HVR1** est formée par les acides aminés en position 9 à 13 et est codée par l'exon 1. Récemment, une analyse conditionnelle d'haplotype par Raychaudhuri et al. a montré

qu'elle conférerait également un risque élevé de PR ACPA positif. Il est intéressant de noter que les résidus d'acides aminés 11 et 13 ont montré une association plus forte que toute autre position d'acide aminé HLA-DRB1 polymorphe. [8] [65]

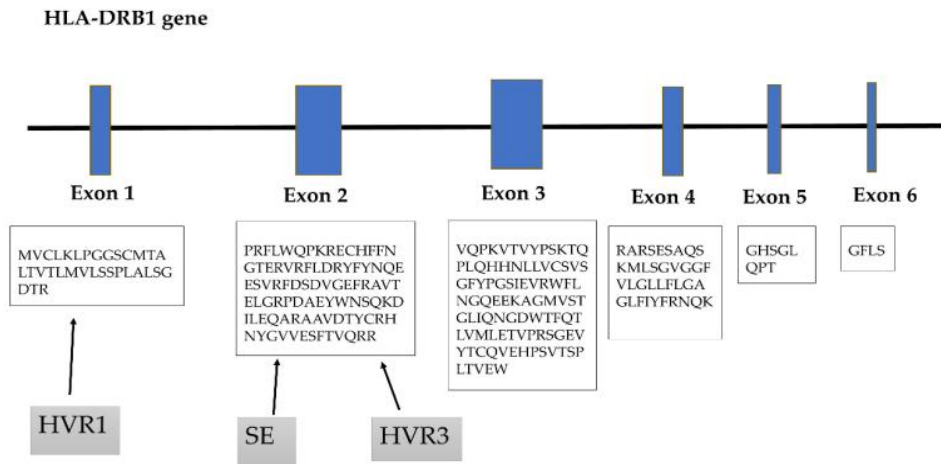


Figure 9 : régions d'hypervariabilité de HLA-DRB1 gène

- Relation entre HLA-DRB1 et la PR :

HLA-DRB1 est un gène du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) situé sur le bras court du chromosome 6 et qui code pour les molécules de classe II HLA-DR, exprimée sur la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ces molécules sont impliquées dans la présentation de peptides aux cellules T, ce qui est important pour l'activation du système immunitaire et le déclenchement de la réponse immunitaire, et sont se trouve sur les cellules présentatrices d'antigène et est responsable de la présentation d'agents pathogènes extracellulaires aux cellules T, entraînant une réponse immunitaire.

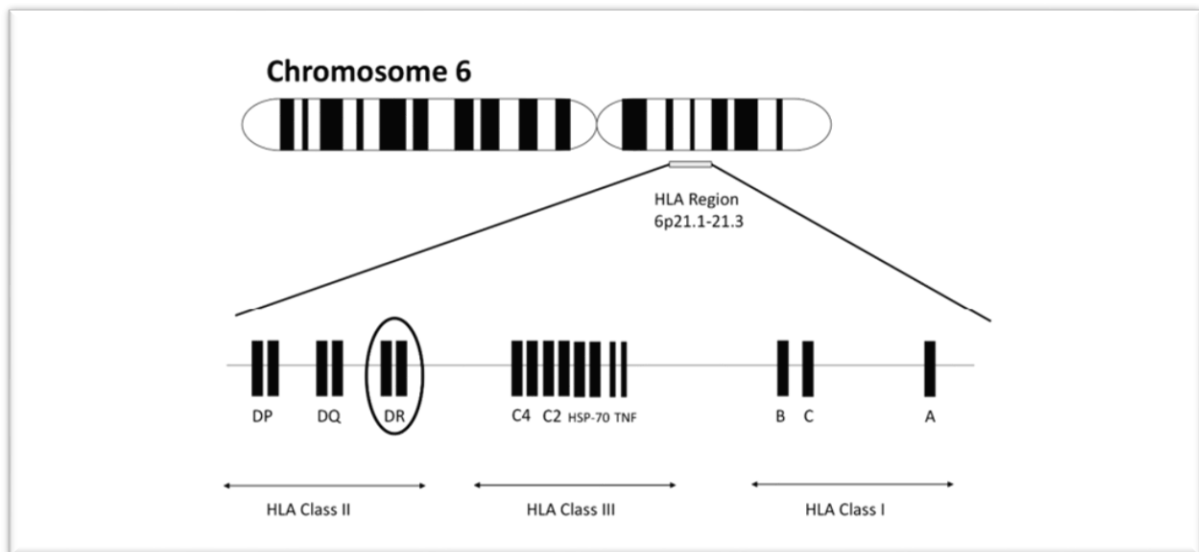


Figure 10 : bras court du chromosome 6 qui code pour les molécules de classe II HLA-DR

Les allèles HLA-DRB1 constituent l'association génétique la plus forte pour la PR et contribuent probablement à au moins 30 % de la composante génétique totale de cette maladie, et pourraient être plus importants en tant que modulateurs de la sévérité de la maladie, ou il a été démontré que certains variants HLA-DRB1 peuvent prédire l'évolution défavorable de la maladie, notamment un risque plus élevé de progression des lésions radiographiques, une incidence plus élevée de pneumopathie interstitielle ou de maladies lympho-prolifératives.

En 2007, le Wellcome Trust Case-Control Consortium ([WTCCC](#)) a mené une vaste étude GWA dans la population britannique pour rechercher des variantes communes associées à la susceptibilité à sept maladies majeures, dont la polyarthrite rhumatoïde. L'étude a confirmé l'association établie du HLA-DRB1 locus avec la RA. [7]

Il est important de signaler que ces gènes de susceptibilité HLA-DRB1 se retrouvent dans la population non malade, à une fréquence de 5 à 15% pour chacun des allèles, et que la plupart de ces porteurs ne vont pas développer la maladie. Par exemple, pour chaque individu avec PR, porteur du HLA-DRB1 *401, environ 35 personnes portant le même gène sont non malades, ce qui suggère fortement l'implication d'autres gènes, outre de très probables facteurs environnementaux. **1**

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer comment les variantes du gène HLA-DRB1 augmentent la susceptibilité au PR. L'une des théories les plus populaires est la théorie de l'épitope partagé qu'il est un motif spécifique de séquence d'acides aminés trouvé dans les allèles HLA-DRB1 qui ont été associés à un risque accru de développer la polyarthrite rhumatoïde (PR), ainsi qu'à un risque accru de développer des formes sévères et des manifestations extra articulaires. [7]

Les allèles HLA-DRB1 à SE ont été identifiés pour la première fois comme des facteurs de risque de PR dans les années 1980. Des études ont montré que la susceptibilité et la sévérité de la PR augmentant proportionnellement au nombre d'allèles présents avec un risque relatif d'environ 3 à 5 chez les porteurs d'un seul allèle HLA-DRB1 à SE et un risque relatif d'environ 10 chez les porteurs de deux allèles HLA-DRB1 à SE. [7]

Des sous-groupes d'épitopes partagés ont été identifiés, notamment le motif QKRAA pour l'allèle HLA-DRB1*0401 et le motif QRRAA pour l'allèle HLA-DRB1*0404, qui sont associés à un risque plus élevé de PR. D'autres allèles HLA-DRB1 à SE, tels que HLA-DRB1*0101, *0102, *1001, *1402 et *1601, ont également été associés à un risque accru de PR. [7]

La force de l'association entre ces allèles de susceptibilité et la PR varie selon les études mais se retrouve à un certain degré dans pratiquement toutes les populations étudiées. Ces variations peuvent être dues en partie à des différences dans les critères d'inclusion et les méthodes de typage HLA, ainsi qu'à des variations génétiques selon les populations étudiées.

Cependant, l'association entre les allèles HLA-DRB1 à **SE** et la PR n'est pas absolue, car environ 30 % des patients atteints de PR ne portent pas ces allèles et ils peuvent être présents chez les individus sains. Par conséquent, l'influence d'autres facteurs environnementaux et génétiques sur la susceptibilité à la PR doit également être prise en compte. [7]

La découverte des épitopes partagés a été une avancée majeure dans la compréhension de la génétique de la PR et peuvent également avoir des implications pour le développement de thérapies personnalisées basées sur des antigènes pour la PR, ainsi que pour d'autres maladies auto-immunes où les allèles du CMH jouent un rôle clé dans la pathogenèse. [7]

- Hypothèse de l'épitope partagée :

Il y a plus de 30 ans, Gregersen et al. ont formulé l'hypothèse d'un rôle pathogène de trois séquences d'acides aminés (70QRRAA74, 70RRRAA74 ou 70QKRAA74) situées aux positions 70-74, au sein du HVR3 de la chaîne DRβ1, qui forment ce que l'on appelle « l'épitope partagé » ou Shared épitope(SE). Il a été émis l'hypothèse que la présence de ces séquences SE permet la présentation des auto-antigènes aux lymphocytes T, et joue ainsi un rôle clé dans le développement de la PR. Bien qu'un tel antigène n'ait pas été identifié sans équivoque jusqu'à présent, et que le rôle des allèles contenant SE semble moins important dans certaines populations, l'hypothèse SE était essentielle pour fournir un support étiologique aux observations épidémiologiques susmentionnées. Des rapports récents confirment que le processus auto-immun de la PR peut être principalement déclenché par la liaison privilégiée de peptides citrullinés par des molécules HLA-DR contenant la séquence SE. [65]

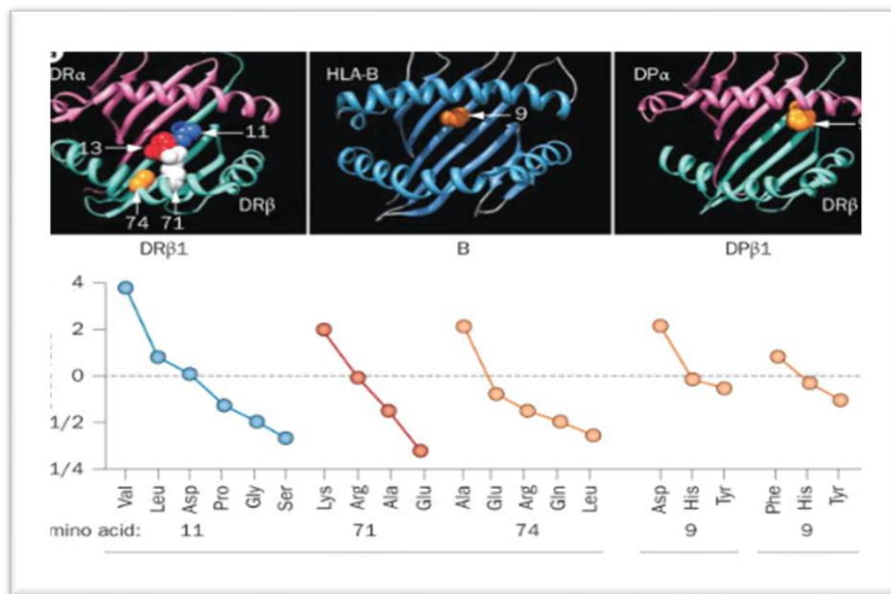


Figure 11 : Sillon de fixation des antigènes et la substitution des acides aminés de HLA et leur influence sur la susceptibilité de la PR.

L'importance de l'épitope partagé dans le développement de la PR a été confirmée dans des études jumelles : Jawaheer et coll. (1994) ont montré que les jumeaux porteurs de l'épitope partagé, ont augmenté la concordance de la maladie, 9 qui est chez eux 3,7 fois plus fréquemment lorsque HLA-DRB1 SE était présent et cinq fois plus fréquemment chez les couples homozygotes à SE par rapport aux couples sans SE. **1**

L'allèle de l'épitope partagé est présent chez 64 % à 82 % des patients atteints de PR, ce qui est significativement plus que chez leurs parents au premier degré (53,9 % à 55 %) et dans la population témoin en bonne santé (39 %–52 %). [65] Cependant, il est également important de noter que plus de 20 % des patients atteints de PR ne possèdent pas les allèles SE.

La présence de l'épitope partagé HLA-DRB1 est très fortement associée au développement de la PR ACPA positive (82 % à 89,6 %), expliquant 18 % de la variance génétique dans la PR anti-CCP-positif, contre 2,4 % dans la PR ACPA-négative qui est également associée à des taux d'anticorps ACPA plus élevés. Fait intéressant, une association claire entre HLA-DRB1 SE et ACPA-positivité est que les individus en bonne santé n'ont pas été trouvés. Une étude récente montre que ce phénomène peut être au moins partiellement expliqué par l'impact de la SE sur la glycosylation du domaine V des ACPA-IgG, et non par la positivité des ACPA elle-même. [65]

Fait particulièrement intéressant, les allèles SE ont été trouvés plus souvent chez les hommes, malgré le fait que la PR est plus fréquente chez les femmes. Les allèles codant pour SE comprennent :

- DRB1 *0401, *0409, *0413, *0416, *0421, *1419, *1421 (encodant la séquence 70QKRAA74),
- DRB1 *0101, *0102, *0105 *0404, *0405, *0408, *0410, *0419, *1402, *1406, *1409, *1413, *1417, *1420 (encodage 70QRRAA74)
- DRB1 *1001 (encodage 70RRRAA74). [65]

La fréquence des allèles SE individuels varie en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes de la maladie. La PR précoce (≤ 40 ans) est associée à la présence de DRB1 *0401 et *0404, tandis que la PR tardive (≥ 60 ans) est associée à DRB1 *0101.

Les régions HLA des patients atteints de PR à début précoce et d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaires (**AJI**) présentent une grande similitude et le dénominateur commun est HLA-DRB1 *0401. Ce fait peut indiquer des pathomécanismes très similaires conduisant au développement des deux maladies.

Les allèles de l'épitope partagé ont été fortement associés à la susceptibilité à la PR et à une sévérité accrue de la maladie, ainsi qu'à un risque accru de développer des manifestations extra articulaires surtout l'allèle HLA-DRB1 *0404 ou HLA DR4 qui a le plus grand impact sur l'augmentation du risque relatif de PR (allèle-odds ratio (**OR**) 3,5, IC 95 %). L'allèle HLA-DRB1*01 ou HLA DR1 et HLA-DRB1*10:01 semble également associé aux PR sévères, mais plus faiblement. [65]

Le rôle immunologique de SE est probablement associé à un impact sur l'immunité adaptative. Les patients atteints de SE sont caractérisés par une expression accrue de HLA-DR sur les cellules B, qui interagissent avec les récepteurs des cellules T. Par conséquent, il favorise l'expression de **CXCR4** sur les lymphocytes T CD4+ mémoire. L'analyse

d'immunophénotypage a indiqué une fréquence plus élevée de lymphocytes T mémoire **CXCR4+CD4+** chez les patients atteints de PR avec au moins un allèle SE sensible. De plus, chez le patient SE-positif, une augmentation significative des fréquences des sous-ensembles de lymphocytes **Th1** et **Th17** a été observée.

- Interactions génétiques : effet double dose :

Il a également été démontré que la gravité de la PR et le pronostic global dépendent de la dose de gènes, ce qui signifie que les patients porteurs de deux copies des allèles de susceptibilité risquent d'avoir un pronostic plus sombre que les porteurs d'une seule copie.[65]

Le risque de développer une PR est déterminé par les deux allèles du gène HLA-DRB1, provenant de la mère et du père. Balandraud et al. ont analysé les associations entre génotypes à risque spécifiques et statut d'anticorps anti-CCP et identifié 30 génotypes « à haut risque », dont 10 contenaient une « double dose » d'allèles prédisposant à la PR. Les génotypes les plus à risque étaient : HLA-DRB1*0401/*10 (OR = 28,2), *0401/*09 (OR = 15,3), ou la combinaison d'allèles DRB1*0401/*0404 étant associée au plus grand risque de développer une maladie sévère. Au total, 27 génotypes ont été considérés comme « à faible risque », notamment HLADRB1*12/*13, *07/*08, *11/*14, *03/*03, *08/*11 (OR = 0.2). Fait intéressant, également dans ce groupe se trouvait le génotype HLA-DRB1*01/*13, contenant un allèle SE associé à l'AR. Ce phénomène a été expliqué par l'influence du deuxième allèle protecteur. La contribution du deuxième allèle est également visible sur l'exemple des génotypes dont le rapport allèle-odds HLA-DRB1*0401 selon l'allèle concurrent va de 28,2 (HLADRB1*0401/*10) à 1,1 (HLA-DRB1*0401/*03). La PR anti-CCP positive peut également résulter de l'interaction entre des allèles de deux gènes différents, comme dans le cas de HLA-DRB1 SE et de la protéine tyrosine phosphatase, un allèle R620W A non récepteur de type 22 (PTPN22).[65]

- Différences ethniques :

Le lien entre la présence de la séquence SE et le risque accru de développement de la PR existe quelle que soit l'origine ethnique ou raciale. Cependant, il existe des différences ethniques dans l'incidence d'allèles SE spécifiques :

- DRB1*0401, *0404, *0408 sont plus fréquents dans la population caucasienne,
- DRB1*0405 dans la population asiatique,
- DRB1*1402 chez les Amérindiens,
- DRB1*0401, *0404, *0405 dans la population d'ascendance latino-américaine,
- DRB1*1001, *0102, *0405 chez les Afro-Américains.

Dans la population japonaise, l'allèle HLA-DRB1*0405 est l'allèle de l'épitope partagé SE le plus répandu.8. De plus, des études ont montré que les allèles HLA-DPB1*02:01 et HLADRB1*09:01 sont indépendamment associés à la maladie dans les populations japonaises. Par ailleurs, une variante génétique dans le gène HLA-DOA a été identifiée comme étant associée à la PR chez les Japonais ainsi que chez les Européens. Cette découverte suggère que ce variant dans le gène HLA-DOA peut jouer un rôle dans la susceptibilité à la maladie dans ces populations. [7]

Chez les Asiatiques de l'Est, une association spécifique à la population avec les hétérozygotes DRB1*09:01 codant pour un motif 70RRRAE74 et DRB1*0405/*0901 a été identifiée à la fois dans les populations caucasiennes et coréennes. 8 surtout chez les patients PR sans anticorps anti-CCP par rapport aux témoins et aux patients PR avec anticorps anti-CCP. [65]

Un remarquable degré de consensus émerge, en particulier pour les allèles HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404 et HLA-DRB1*0101 chez les patients originaires d'Europe du Nord. En revanche, chez les Espagnols, les Basques et les Français du Sud, l'allèle DR4 contenant l'épitope partagé est rare et la PR est associée aux allèles DR1 ou DR10, qui portent également l'épitope partagé.

A l'inverse, les allèles DRB1*13:01 et HLA-DRB1*13:02 se sont avérés avoir une association négative avec la PR dans les populations d'Europe du Nord et du Japon, respectivement, ce qui suggère qu'ils ont un effet protecteur sur la PR ACPA positive. [7]

Chez les Autochtones d'Amérique du Nord, une population avec 2 à 3 fois la prévalence de la PR chez les Européens et les Asiatiques, Il a été démontré que l'allèle HLA-DRB1*14:02 est associé à un risque accru de PR ACPA-positive, indépendamment des autres loci HLA. Cet allèle est très rare dans les ethnies caucasiennes et asiatiques, mais atteint une prévalence de 80% dans certaines populations amérindiennes. [7]

Fait intéressant, la prévalence globale des allèles codant pour le HLA-DRB1 SE chez les Afro-Américains est beaucoup plus faible (25%) que dans les populations européennes.

- Rôle des régions hypervariables : Allèles HLA-DRB1 autres que le SE :

On estime que plus de 20 % des patients atteints de PR n'ont pas les allèles SE. Les allèles SE classiques déterminent uniquement la forme du site de liaison externe de la molécule HLA-DR. Par conséquent, l'hypothèse d'épitope partagé n'explique pas l'importance des variations alléliques dans les gènes HLA codant pour la partie interne du sillon de liaison. Cependant, certaines variances protéiques en dehors du motif SE d'origine ont également été identifiées comme facteurs de risque de PR. Raychaudhuri et al. ont analysé le génome de 20 000 personnes, dont plus de 5 000 patients atteints de PR anti-CCP positive, et identifié des variants génétiques contribuant au risque de PR, qui codent pour deux acides aminés situés en positions 11 et 13 dans HVR1 de la chaîne HLA-DRβ1. Alors que le rôle du codon 13 dans le risque de PR est encore incertain, il a été rapporté que Val a 11 et Leu a 11 influencent fortement le risque de PR (OR = 3,8 et OR = 1,3, respectivement).

De plus, un modèle expérimental récent chez le macaque a montré que les positions Val a 11 et Phe a 13 peuvent être encore plus importantes que les positions SE dans le processus d'induction de la réponse des lymphocytes T contre les peptides citrullinés. [65]

Il a également été démontré que Val a 11 est corrélé à l'incidence plus élevée d'anticorps anti-CCP, de la même manière que les variants SE. 8 alors que Le Lys a 71 est associé à un risque élevé de PR chez les patients porteurs de l'allèle SE HLA DRB1*0401.

Les acides aminés aux positions 11 (dans HVR1), 71 et 74 (dans HVR3) définissent 16 haplotypes ou Val 11, Lys 71 et Ala 74 montrent la plus forte association avec la survenue de la PR. Cette séquence d'acides aminés correspond à l'allèle DRB1*0401. Néanmoins, cette séquence spécifique d'acides aminés se retrouve également chez des patients porteurs

d'allèles autres que ceux positifs pour SE, tels que *1303 et *0301. [8] Une analyse multivariable de ces 16 haplotypes réalisée par Viatte et al. ont identifié une augmentation de la mortalité toutes causes confondues pour les porteurs de l'haplotype **AVK** (Val 11, Lys 71 et Ala 74) et une diminution pour l'haplotype **SEA** (**Ser** 11, **Glu** 71 et **Ala** 74). On pense que le prédicteur génétique le plus puissant de la mortalité est la valine en position 11. Étonnamment, ces résultats n'ont pas été reproduits dans une étude récente de Zhao et al., dans laquelle une mortalité plus élevée n'était associée ni à la présence d'AVK, de Val 11, ni de SE, mais uniquement à l'haplotype **SKA** (Ser 11, Lys 71 Ala 74), mais cela peut s'expliquer au moins en partie par les différences de populations de patients.

La présence d'allèles HLA-DRB SE, en particulier le génotype HLA-DRB1*01/*04 et l'homozygotie pour les allèles HLA-DRB1*0401, contribuent également à un risque plus élevé de décès prématuré, en grande partie dû aux maladies cardiovasculaires. [8] [65]

L'hypothèse de l'épitope partagé ne permet pas d'expliquer, par exemple, et le risque différentiel conféré par les allèles SE (plus élevé avec*0401 et*0405 contre*0101 et*0404, respectivement) suggérant que d'autres facteurs génétiques peuvent être impliqués. [6]

Des études ultérieures ont complété l'hypothèse SE et déterminé que presque tout le risque de PR conféré par la région du CMH est expliqué par six acides aminés dans quatre molécules HLA : HLADRB1 (positions 11/13, 71 et 74), HLA-B (position 9), HLA-DPB1 (position 9) et HLA-A (position 77). Il convient de noter que bien que la plupart de ces acides aminés soient situés en dehors de la région SE, tous se trouvent dans les sillons de liaison peptidique de HLA, renforçant l'importance de la présentation de l'antigène aux cellules T [les deux groupes de différenciation **CD4+** et **CD8+**] pour la pathogenèse de la PR. [6]

- Affinité de liaison aux peptides :

Les variations alléliques de HLA-DRB1 peuvent entraîner des différences de charge **HVR3** et peuvent affecter les interactions avec les cellules T. Dans la PR, l'impact de la charge électrique sur la susceptibilité à la maladie a été démontré. Les motifs d'acides aminés de la charge électrique positive portant le HVR3 sont associés à un risque accru de développer une PR, tandis qu'une charge électrique neutre ou négative protège contre la PR. [65] Le sillon de liaison à l'antigène de la molécule HLA-DR se compose de neuf poches qui interagissent avec le peptide lié. Les plus importantes sont les poches P1, P4, P6, P7 et P9, liant les chaînes latérales des résidus peptidiques 1, 4, 6, 7 et 9, respectivement. La charge électrique positive de la poche P4, qui est fortement associée à l'apparition d'allèles SE, affecte de manière significative la capacité accrue à lier les peptides citrullinés. La citrulline dans la poche P4 prédispose à la formation d'une liaison hydrogène stabilisante avec la lysine-71 β /arginine-71 β . L'analyse des structures cristallines des complexes HLA-DR-épitopes citrullinés a révélé que le mode de liaison peptidique est hautement conservé dans la poche P4, quel que soit le variant SE (HLA-DRB1*04:01/*04:04/*04 :05). [65]

La poche **P4** électronégative a tendance à accueillir l'arginine au lieu de la citrulline et est associée aux allèles HLA-DRB1 protecteurs de l'AR. La différence importante entre la protection HLA-DRB1 * 04: 02 et * 0401 est le glutamate au lieu de la lysine en position 71 β (E71K). Cela se traduit par un manque de liaison hydrogène dans le squelette peptidique en position P5, qui est hautement conservée dans d'autres molécules HLA-DR. De plus,

l'acide aspartique en position 70 β favorise la formation d'un pont salin avec la P4-arginine. [65]

Malgré l'orientation conservée de la citrulline dans la poche P4, une étude de Ting et al. ont montré que les affinités de liaison varient en fonction du type de ligands peptidiques, probablement en raison de différences de positions des acides aminés à l'extérieur de la poche P4. En effet, HLA-DRB1*0404 et *0405 présentent des spécificités de poche P1 et P9. L'allèle HLA DRB1*0404 est caractérisé par une substitution glycine-valine en position 86 β (**G86V**) au niveau de la poche **P1**, qui entrave la liaison des résidus hydrophobes. Il en résulte une faible affinité pour les peptides citrullinés possédant une tyrosine au lieu de la glycine en position P1. De même, HLA-DRB1 * 0405 montre une sélection différente de peptides avec des résidus P9, probablement en raison d'une substitution de l'acide aspartique à la sérine dans le résidu d'acide aminé 57 β (D57S) au niveau de la poche P9, qui forme des liaisons hydrogène étendues avec l'aspartate. 8 [65]

Dans la poche P6, il y a les positions d'acides aminés 11 et 13, qui jouent également probablement un rôle dans la présentation de l'antigène. Les positions 11 et 13 sont également situées dans la région de liaison peptidique de la molécule HLA de classe II, suggérant leur rôle probable dans la présentation de l'antigène. La position 11 semble être le résidu le plus variable dans la poche 6 de la chaîne β , déterminant la spécificité de liaison de cette poche. On pense que la possibilité de liaison peptidique peut être conditionnée par des interactions entre molécules, car il a été démontré que l'état polaire hydrophobe des résidus d'acides aminés en position 11 modifie la liaison d'un antigène. Les chaînes latérales des acides aminés dans les positions 71 et 74 sont spatialement proches de celles des positions 11 et 13, indiquant probablement des interactions entre les régions polymorphes HVR1 et HVR3. L'importance des contacts van der Waals entre His 13 et P4-Cit est particulièrement suspectée. Ceci est cohérent avec l'observation d'une occurrence d'un polymorphisme histidine-sérine en position 13 dans le HLA-DRB protecteur * 13: 01. 8 [65]

Dans le HLA-DRB1 SE, l'accommodation préférentielle de la citrulline par rapport à l'arginine se retrouve non seulement dans la poche 4, mais également dans d'autres poches (tableau 2). HLA-DRB1 * 0301 est un exemple intéressant d'allèle associé à la fois à un effet protecteur sur la PR et à une poche P4 chargée positivement, dans laquelle l'affinité de liaison au peptide est faible malgré la préférence attendue des résidus de citrulline non chargés. L'explication de ce phénomène réside probablement dans l'hébergement préférentiel des résidus arginine chargés positivement dans les poches P6 et P9. Conformément aux incertitudes ci-dessus, nous avons besoin de plus d'études évaluant l'influence de la conversion de l'arginine en citrulline dans des poches distinctes de molécules autres que SE HLA-DRB1. 8 [65]

- Allèles protecteurs :

La séquence d'acides aminés **DERAA** (D = acide aspartique, E = acide glutamique, R = arginine, A = alanine) en position 70–74 dans le HVR3 de la chaîne DR β 1 est considérée comme le facteur de protection le plus important pour la PR séropositive, cependant, le mécanisme de cette protection basée sur les allèles est inconnu. Plusieurs allèles contenant DERA ont été identifiés : HLA-DRB1*0103, *1102, *1103, *1301, *1302, *1304 et *0402. [7]

Fait intéressant, l'influence protectrice des allèles individuels varie également en fonction de l'ethnicité. Chez les Asiatiques, les allèles contenant DERAA ne sont pas stipulés comme ayant une signification protectrice, contrairement aux allèles HLA-DRB1 *0301, *0403, *0406, *0701 et *1405. Dans les populations du sud du Mexique, HLA-DRB1*08 montre un effet protecteur certain. [7]

La méta-analyse de quatre essais européens a souligné l'impact protecteur de HLA-DRB1*13. Il a suggéré que l'allèle DRB1 * 13, plutôt que l'ensemble du DERAA, est associé à un effet protecteur. De plus, parmi les DRB1*13, seul le DRB1*1301 a été identifié comme protecteur. L'effet protecteur de l'allèle DRB1*1302 a été confirmé dans l'étude japonaise. La signification du DRB1 * 0402 reste un sujet de controverse. Cet allèle a été identifié comme ayant un effet protecteur il y a plus d'une douzaine d'années, cependant, il n'a pas été confirmé dans des études ultérieures. L'effet protecteur de la Ser 11 du DRβ1, correspondant à l'allèle HLADRB1*03, a également été démontré dans quelques rapports. Cependant, cela reste controversé. [7]

- L'interaction entre les allèles HLA DRB1 et les autres locus non HLA associés à la PR :

L'apport substantiel des allèles HLA-DRB1 à la composante génétique de la PR et le nombre croissant de locus non HLA associés à la maladie ont conduit les chercheurs à étudier les liens entre ces deux groupes. Diaz-Gallo et coll. (2018) ont trouvé un enrichissement significatif dans les interactions entre les allèles HLA-DRB1 épitopiques partagés et SNP associés à la PR ACPA-positifs. Ils ont suggéré une « hypothèse de domination », dans laquelle les effets plus faibles des variants non HLA sur la sensibilité à la PR sont amplifiés par l'interaction avec un « **hub** » central d'allèles d'épitopes partagés. Les chercheurs ont découvert que de tous les loci, les SNP les plus interactifs étaient **rs2476601** et **rs1073958**. L'analyse **eQTL** a révélé que chez les porteurs d'épitopes partagés, le variant rs2476601 dans le PTPN22 montre l'interaction la plus significative avec les allèles épitopiques partagés, tandis que rs1073958 correspond à **CDK5RAP2** (précédemment identifié par Jiang et al.) et **PSMD5**. [7]

- Nouvelles hypothèses HLA-DQ : 1

Le rôle du polymorphisme de HLA-DQ dans la PR a été évoqué dans différentes études mais il est difficile à évaluer, car il existe un fort déséquilibre de liaison entre DQB1, DQA1 et DRB1, leurs allèles respectifs constituant des haplotypes standards. Par exemple, les allèles DRB1 *04 sont liés aux allèles DQB1 *03 et DQA1 *03, tandis que DRB1 *01 et *1001 sont liés à DQB1 *05 et DQA1 *01. Une nouvelle hypothèse a été évoquée, plus complexe, proposant un rôle interactif entre les allèles HLA-DR et HLA-DQ. Selon cette étude, se basant sur des expérimentations animales, la susceptibilité de la PR ne serait pas codée par HLA-DRB1, mais plutôt par les allèles HLA-DQ. Des travaux complémentaires ont montré que l'homozygotie DQ3 confère le risque le plus élevé de développer la PR.

Les allèles DRB1 comprenant la séquence DERAA à la position 70-74, au niveau de la troisième région hypervariable (DRB1 *0103, *0402, *1102, *1103, *1301 et *1302), pourraient moduler cette prédisposition médiée par DQ et donc jouer un rôle protecteur.

Les allèles DRB1 seraient soit permissifs si Q(K/R)RAA est exprimé, soit protecteurs en présence du DERA. Cependant, d'autres études n'ont pu confirmer ces hypothèses. Ces études, dans l'ensemble, sont généralement affaiblies par la petitesse du nombre de sujets étudiés ainsi que par leur nature transversale. Les études prospectives, quant à elles, sont très difficiles à effectuer en raison de l'impact des traitements actuels sur l'évolution. **1** La nature de la relation entre HLA-DR et HLA-DQ reste donc obscure à ce jour, de même que leur place, avec d'autres marqueurs, pour prédire la sévérité de la maladie et la réponse au traitement. **1** [66]

Fait intéressant, la capacité accrue à se lier aux peptides citrullinés a également été démontrée dans le cas de certains variants HLA-DQ2, HLA-DQ7 et HLA-DQ8, mais l'importance de ces observations pour la capacité de présentation de l'antigène et l'influence possible sur la pathogenèse de la PR reste inconnue.

4.1.1.4 - Gènes non-HLA et polyarthrite rhumatoïde :

Bien que le gène HLA-DRB1 soit le principal facteur de susceptibilité génétique à la PR, d'autres gènes non-HLA contribuent également au risque de développer la maladie. Les variants de ces gènes peuvent affecter la fonction des cellules immunitaires et conduire à une réponse inflammatoire accrue et à une destruction articulaire. Les variants de ces gènes ont été impliqués dans des processus biologiques clés tels que la régulation de la prolifération et l'activation des cellules T et B, la signalisation intracellulaire, la production d'anticorps, l'apoptose et la production de cytokines inflammatoires.

Des efforts importants ont été consacrés pour expliquer l'héritabilité restante de la PR et identifier des locus fortement associés à la PR en dehors de la région du CMH. Cela a été fait par le biais des études de séquençage d'exome à haut débit, des études d'association pangénomiques et des études de cartographie de liaison génétique. Jusqu'à présent, plus de 100 locus à risque ont été validés dans plusieurs populations. Ces gènes comprennent, entre autres, **PTPN22**, **STAT4**, **TRAF1-C5**, **CTLA4** et **TNFAIP3**. [6]

- Le gène PTPN22 et la susceptibilité à la PR :

Le gène **PTPN22** est localisé sur le chromosome 1p13, code pour une protéine tyrosine phosphatase lymphoïde (**LYP**), une enzyme présente uniquement dans les cellules immunitaires où elle joue un rôle important dans la réduction de la réactivité des récepteurs des cellules T par une interaction physique sur un motif riche en proline du domaine **SH3** de la kinase **Csk**, et impliquée dans la régulation de la tolérance immunitaire, la différenciation des cellules T et B et la réponse immunitaire aux antigènes.

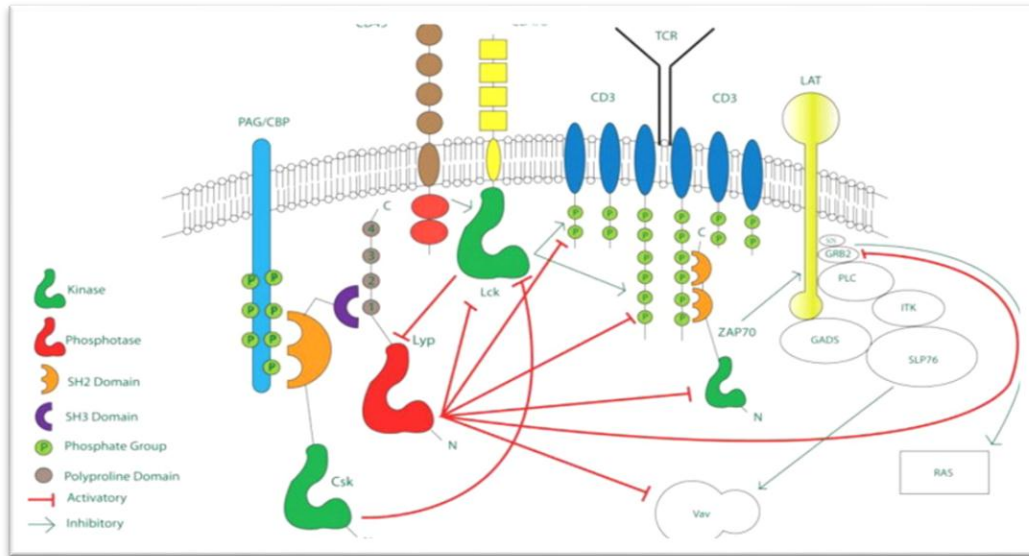


Figure 12 : Les multiples actions de la protéine LYP sur la signalisation cellulaire spécifique du lymphocyte T . [67]

Les variantes du gène PTPN22 ont été associées à un risque accru de PR et à une sévérité accrue de la maladie ainsi qu'à une production réduite d'anticorps chez les patients atteints de PR. Les études ont montré que les variantes du gène PTPN22 inhibent l'activation des lymphocytes T, ce qui peut conduire à une diminution de la tolérance immunitaire et à une augmentation de la réponse immunitaire contre les auto-antigènes. Cependant, malgré l'importance de cette variante dans les populations d'ascendance européenne, elle survient très rarement dans les populations asiatiques, et il est donc peu probable qu'elle contribue de manière substantielle au risque de PR dans ces groupes. [7] On le retrouve chez 30 % des personnes atteintes de PR avec facteur rhumatoïde et chez environ 20 % de la population générale. [2]

En 2007, le Wellcome Trust Case-Control Consortium (**WTCCC**) a mené une vaste étude GWA dans la population britannique pour rechercher des variantes communes associées à la susceptibilité à sept maladies majeures, dont la polyarthrite rhumatoïde et Parmi les loci autres que HLA-DRB1, le gène PTPN22 est de loin le plus significativement associé à la susceptibilité à la PR et, associé aux allèles HLA-DRB1, on estime qu'il est responsable de 50 % de la composante génétique de la PR. [7]

Les variants génétiques associés à la PR entraînent une augmentation de l'activation des lymphocytes T, qui sont impliquées dans la réponse inflammatoire observée dans la PR, et ce qui peut contribuer à la susceptibilité à la PR.

Les variants du gène PTPN22 sont associés à une diminution de l'activité de la phosphatase, ce qui peut conduire à une augmentation de l'activation des lymphocytes T et à une réponse immunitaire accrue.

Des études ont montré que certaines variantes du gène PTPN22 augmentent le risque de développer le PR ou les variantes les plus courantes du gène PTPN22 sont la **R620W**, la **R263Q** et Le polymorphisme **rs7574865**.

la variante R620W (ou rs2476601 : substitution C→T en position 1858) a été le premier à être largement répliqué et reste le deuxième facteur de risque génétique le plus important pour la PR, avec un OR légèrement inférieur à 2.9 Cette variante entraîne une modification d'un acide aminé dans la protéine PTPN22 (changement d'Arginine en Tryptophane en position 620), ce qui modifie les seuils d'activation des cellules T, entraînant des changements dans la sélection clonale et l'émergence de cellules auto-réactives 9 et peut conduire à l'attaque des tissus de l'organisme en diminuant la tolérance immunitaire.

Le SNP R620W n'a été associé qu'à la polyarthrite rhumatoïde séropositive, et cette observation est étayée par des études montrant qu'il entraîne également une amélioration de la citrullination des peptides. Fait intéressant, ce SNP est absent dans les populations d'Asie de l'Est (par exemple, japonaises), qui présentent plutôt des variantes génétiques communes de **PADI4**, un gène codant pour la peptidyl-arginine déiminase (**PAD**, une enzyme de citrullination peptidique), associée à un risque accru de PR (OR 1,31/allèle copie). [7]

Même cas pour Le polymorphisme **rs7574865** qui entraîne un changement d'acides aminés dans la protéine PTPN22, ce qui modifie sa fonction enzymatique rend la protéine PTPN22 moins efficace pour réguler l'activation des lymphocytes T, Cela peut conduire à une activation excessive du système immunitaire et à l'attaque des tissus sains, ce qui contribue au développement de la PR et d'autres maladies auto-immunes. Il a été observé que ce polymorphisme est plus fréquent chez les populations asiatiques et moins fréquent chez les populations africaines et européennes. Cependant, il est important de noter que ces observations sont basées sur des études limitées et que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Pour le polymorphisme R263Q, On pense qu'il peut contribuer au développement de la PR en altérant la fonction des cellules immunitaires, ce qui entraîne une réponse immunitaire anormale et une inflammation. Dans l'ensemble, bien que les mécanismes exacts par lesquels le polymorphisme R263Q affecte le développement de la PR soient encore étudiés, il est clair que cette variation génétique joue un rôle dans la pathogenèse de cette maladie.

Un autre variant à risque de gène PTPN22 associé à la PR : le polymorphisme **C1858T**, caractérisé dans de nombreuses populations principalement caucasiennes (139), mais pas dans les populations asiatiques. La première association de ce gène avec une **MAI** a été rapportée au cours de l'année 2004 entre l'allèle T du variant **C1858T** et le diabète de type 1 (141). Ce polymorphisme du gène PTPN22 est associé à d'autres MAI en plus du diabète de type 1 et de la PR, comme le lupus érythémateux systémique, l'arthrite juvénile, la maladie de Basedow, la maladie d'Addison et le vitiligo. Il altère la fonction de LYP, ce qui conduit à une activation excessive des cellules T et à une réponse immunitaire inappropriée contre les cellules du corps.

Le gène PTPN22 apparaît maintenant comme le facteur génétique le plus important dans les MAI, en dehors de la région HLA (138), mais il reste seul loin le plus significativement associé à la susceptibilité à la PR et, associé aux allèles HLA-DRB1, on estime qu'il est responsable de 50 % de la composante génétique de la PR. [7]

- STAT4 :

Le STAT4 est un gène humain situé sur le chromosome 2q32.2 qui code pour la protéine Signal Transducer and Transcription Activator protein 4 (STAT4), une protéine impliquée dans la régulation de la réponse immunitaire, en particulier dans la transmission du signal intracellulaire et dans la signalisation des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interféron alpha et la cytokine interleukine-12. En plus de STAT4, d'autres gènes peuvent également jouer un rôle dans cette voie de signalisation. Parmi ces gènes, on peut citer : **IL12RB1**, **JAK2**, **TYK2**, **IRF5** et **IRF8**.

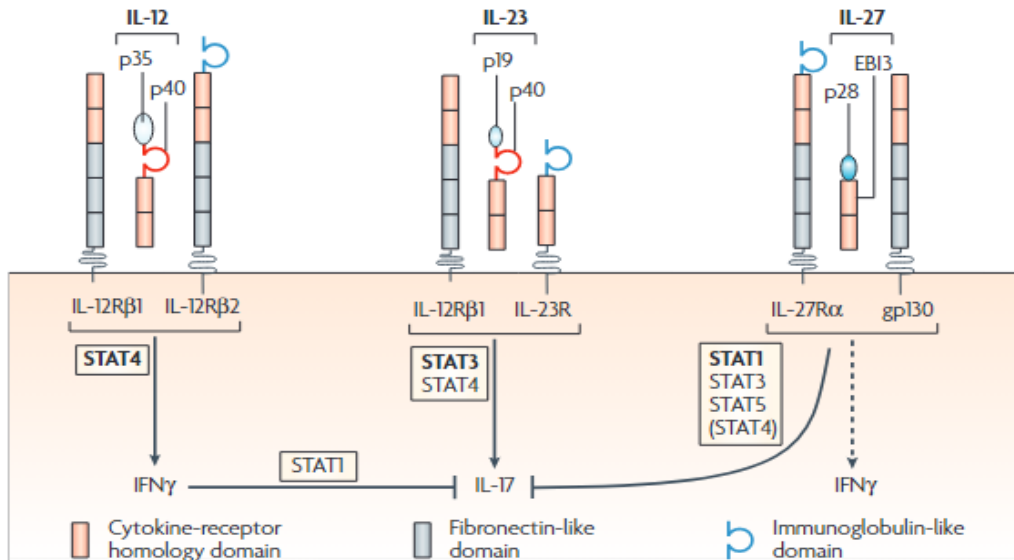


Figure 13 : Intervention de la famille des molécules STAT dans la réponse immunitaire. [68]

Le gène STAT4 est régulé au niveau transcriptionnel par l'interaction de plusieurs facteurs de transcription, tels que le facteur de transcription T-bet et le facteur de transcription **GATA-3**. Le T-bet favorise l'expression de STAT4, tandis que le GATA-3 la réprime. De plus, des études ont montré que des modifications épigénétiques, telles que l'acétylation des histones, peuvent également réguler l'expression du gène STAT4, et certains facteurs environnementaux, tels que les infections virales, peuvent aussi affecter leur régulation transcriptionnelle. Une surexpression de ce gène peut entraîner une activation excessive du système immunitaire, ce qui peut contribuer au développement de maladies auto-immunes, alors qu'une sous-expression de STAT4 peut affaiblir la réponse immunitaire, ce qui peut augmenter le risque d'infections et de cancers. Il est donc important que le niveau d'expression de ce gène soit maintenu dans des limites normales pour assurer une réponse immunitaire appropriée.

Les variations génétiques dans le gène STAT4 ont été associées à plusieurs maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique, la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde (y compris la polyarthrite rhumatoïde (PR)). Les études ont montré que ces variantes peuvent affecter la production de la protéine STAT4 et ainsi perturber la réponse immunitaire par augmentation de la production de cytokines inflammatoires telles

que l'interleukine-17 et l'interféron-gamma (voie de signalisation des interférons , Ces cytokines sont produites par les lymphocytes T activés par la signalisation du gène STAT4 peuvent stimuler la production d'anticorps par les cellules B) impliquées dans la pathogenèse de la PR, ce qui peut conduire à une perturbation de l'équilibre entre les cellules immunitaires pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et augmentation de la réponse immunitaire contre les auto-antigènes en augmentant l'inflammation et la production d'auto-anticorps.

- TRAF1-C5 :

Le gène **TRAF1-C5** est un locus génétique situé sur le chromosome 9q33.2, comprend deux gènes adjacents : **TRAF1** (TNF Receptor-Associated Factor 1), qui joue un rôle clé dans la voie de signalisation du facteur de nécrose tumorale (**TNF**) et **C5** (Complement Component 5), et qui a été associé à la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde (PR) et à certaines formes d'arthrites juvéniles, et qui retrouve chez 30 % des personnes atteintes de PR avec facteur rhumatoïde et chez environ 20 % de la population générale . [2]

Le TRAF1 code pour une protéine impliquée dans la régulation de l'apoptose, un processus de mort cellulaire programmée. Il forme un hétérodimère intervenant dans la voie de signalisation des **MAP**-kinases. Des variants du gène TRAF1-C5 sont associés à une surexpression de cette gène, ce qui peut contribuer à une diminution de l'apoptose des cellules immunitaires, en favorisant la survie des cellules immunitaires auto-réactives et l'accumulation excessive de lymphocytes B et T, avec augmentation de production des cytokines inflammatoires, telles que le **TNF- α** , contribuant ainsi à la réponse auto-immune observée dans la PR.

C5 code pour le composant 5 du complément, joue un rôle important dans l'inflammation. Les variants du gène TRAF1-C5 ont été associés à une activation accrue du complément, conduisant à une augmentation de l'inflammation et à des dommages tissulaires dans les articulations.

Des études ont également suggéré que TRAF1 et C5 pourraient interagir avec d'autres voies inflammatoires, notamment les voies régulées par les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha. Ces interactions complexes entre TRAF1-C5 et d'autres voies inflammatoires pourraient contribuer à l'inflammation chronique observée dans la PR.

Une étude GWA en 2007 a identifié un SNP (**rs3761847**) lié de manière significative aux régions du gène du facteur 1 associé au récepteur du TNF et du composant 5 du complément (TRAF1/ C5) qui est associée à un risque accru de PR séropositive pour les ACPA dans les populations européennes. [7]

Huanget coll. (2019) a identifié un autre polymorphisme (**rs10818488**) du locus TRAF1-C5 associé à la PR non seulement chez les Européens, mais aussi chez les Asiatiques et les Africains. Une analyse ultérieure des données eQTL (une méthode de test de lien entre le phénotype d'expression génique et les polymorphismes génétiques) suggère fortement que l'association découle de la TRAF1 région, plutôt que la C5, et TRAF1 est maintenant considéré comme le gène le plus pertinent sur le plan fonctionnel associé à ces variants. [7]

En outre, des interactions génétiques entre les variants du gène TRAF1-C5 et d'autres gènes associés à la PR, tels que le gène HLA-DRB1, ont été observées. Ces interactions génétiques peuvent moduler le risque de développer la maladie et influencer la sévérité de la PR.

Il est important de noter que notre compréhension des mécanismes sous-jacents impliqués dans la relation entre le gène TRAF1-C5 et la PR est en constante évolution, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de ces processus.

- IRF5:

Ce gène situé en 7q32 code un membre de la famille **IRF** (Facteurs de Régulation des Interférons « IFNs »), un groupe de facteurs de transcription ayant une multitude d'actions cellulaires y compris l'activation de l'interféron, induite par virus, la modulation de la croissance cellulaire, la différenciation, l'apoptose et la modulation de l'activité du système immunitaire.

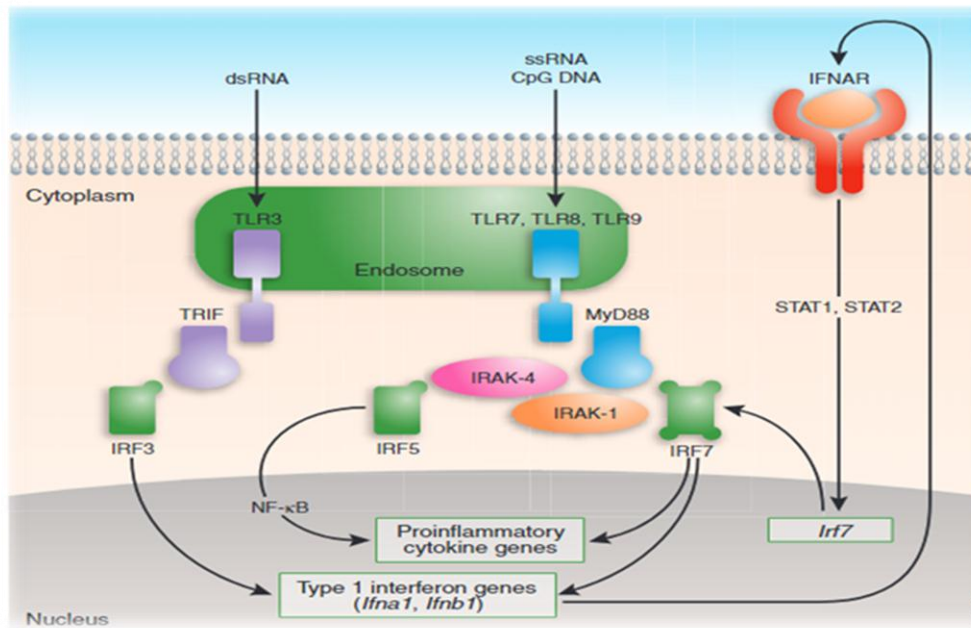


Figure 14 : Coopération entre les voies de signalisation médiées par les TLRs et intervention d'IRF5 . [69]

Les premiers travaux de Barnes et al s'intéressant au facteur IRF5 ont démontré sa participation dans la régulation de l'activité transcriptionnelle des gènes codant les **IFNs** de type 1 [70] [71] IRF5 est essentiel pour la production d'IFN de type I et de cytokines inflammatoires en aval des récepteurs Toll-like (**TLRs**), qui jouent, avec les IFNs de type I et les cytokines inflammatoires, un rôle primordial dans les maladies auto-immunes tel que le **LED** (Lupus Erythémateux Disséminé) [72] [73], mais aussi et surtout dans la PR. En effet, Sigurdsson et son équipe [74], ont analysé 5 SNPs du gène IRF5 chez un échantillon de patients atteints de PR dans la population Suédoise, et ont trouvé que 4 sur les 5 SNPs étudiés étaient associés avec la PR, y compris le polymorphisme rs2004640. La plus forte association a été remarquée pour le polymorphisme **rs3807306** ($p = 0,00063$), particulièrement chez un sous-groupe de patients ACPA-négatifs ($p = 0,000091$). Il est à noter aussi que ce dernier polymorphisme est en déséquilibre de liaison avec **rs2004640** ($r2$

= 0,67). L'association du gène IRF5 avec la PR a été répliquée par la même équipe dans une cohorte allemande mais aussi par d'autres études notamment de type GWAS (51). Plus récemment, certains polymorphismes d'IRF5 ont été associés à une évolution non destructrice de la PR. [75]

- Locus 6q23 (TNF-AIP3 / OLIG3):

Une étude GWAS du Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC 2007) a identifié neuf nouveaux SNPs comme étant associés à la polyarthrite rhumatoïde (50). L'association d'un SNP (**rs6920220**) a été répliquée dans une étude de validation par Thomson et al. Où il a été démontré que ce SNP est cartographié en 6q23, entre les gènes OLIG3 (oligodendrocyte lineage transcription factor 3) et **TNFAIP3** (TNF- α induced protein 3) [76]. Jusqu'à présent, toutes les études publiées concernant le premier gène, OLIG3, indiquent un rôle dans le développement des cellules neuronales, sans aucune intervention spécifique de la fonction immunitaire [77] [78]. Le second gène, TNFAIP3, semble être le plus intéressant des deux gènes puisqu'il a un rôle direct dans la réponse immune. En effet, il est impliqué dans la signalisation du récepteur au TNF- α et inhibe la stimulation du facteur de transcription **NF κ B** par le TNF- α

Plenge et al. ont identifié un autre SNP en 6q23 (rs10499194 localisé à environ 150 kb de **TNFAIP3** et **OLIG3**) qui a été associé de manière reproductible à la polyarthrite rhumatoïde. Ce polymorphisme est situé à environ 3,8 kb du premier SNP (**rs6920220**) identifié par Thomson et al. [76]. Il a par ailleurs été démontré que les polymorphismes **rs10499194** et **rs6920220** situés en 6q23 sont corrélés avec une PR séropositive pour les anti-CCP [78] [79], et que le locus TNFAIP3 est impliqué dans plusieurs maladies auto-immunes [80] [81]

- Autres gènes :

Outre les gènes précédemment décrits qui sont inclus dans notre étude, il existe un nombre important d'autres gènes qui ont été impliqués dans la prédisposition à la PR. Nous pouvons en citer dans la partie suivante quelques-uns des plus intéressants, et qui pourraient être envisagés dans la continuité de la première partie du présent travail pour une meilleure caractérisation génétique de la PR dans la population Algérienne. **TNFR1** (ou TNFRSF1B) est situé en 1p36, une région génomique d'intérêt pour la PR, identifiée en 1998 par analyse de liaison [82]. Ce gène code une protéine de 75kDa de 461 acides aminés ([83]. Ce récepteur est retrouvé à la surface d'un vaste panel de cellules dont les monocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Langerhans et les macrophages [84]. Il est capable de recruter les protéines adaptatrices TRAF1 et TRAF2 qui mènent à l'activation des voies NF κ B et JNK (*Jun N-terminal Kinase*) [85]. Plusieurs polymorphismes ont été décrits au niveau de ce gène. Parmi eux, les polymorphismes A1663G (rs1061624), T1668G (rs5030792) et C1690T (rs3397) sont localisés au niveau de l'exon 10 [86], et un autre polymorphisme T676G (rs1061622) localisé au niveau de l'exon 6. Seuls les derniers polymorphismes C1690T et T676G ont été associés avec la PR. [87] [88] Le gène **CTLA4** (Cytotoxic Lymphocyte associated 4 protein), localisé en 2q33, code une protéine co-stimulatrice exprimée à la surface des lymphocytes T. Cette dernière joue un rôle de régulation de la réponse immune en inhibant l'activation des LT suite à l'interaction entre le CTLA-4 et le CD86. Plusieurs études de cohortes ainsi que des méta-analyses ont

montré une association entre le SNP rs3087243 du gène CTLA4 et la susceptibilité à la PR notamment chez des patients ACPA+ . [89] [90] Le **gène CD40**, situé en 20q13, code une protéine de la superfamille du TNFR qui est impliquée dans la co-stimulation cellulaire. CD40 est exprimé à la surface des CPA et des lymphocytes B qui se lie au CD40 ligand des LT. Il existe une association significative entre le polymorphisme rs4810485 du gène et les patients ACPA+ atteints de PR [91]. Le **gène PADI4** (Peptidyl arginine deiminase type IV) est localisé au sein du même locus d'intérêt que TNFR2 situé en position 1p36. Ce locus contient le cluster comprenant les gènes codant les enzymes PAD qui sont impliqués dans la citrullination des résidus arginine. C'est un facteur de susceptibilité restreint aux populations asiatiques [92] [93] .Le polymorphisme rs2240340 du gène localisé dans une région intronique n'a pas été confirmé dans la population caucasienne . [94]

4.1.2 - L'épigénétique :

Au cours de la dernière décennie, le rôle de l'épigénétique dans le développement de la PR a commencé à être dévoilé pour expliquer la contribution incomplète des facteurs génétiques à la maladie. [5]

L'épigénétique constitue l'ensemble des mécanismes permettant la régulation pré-(modifications des histones, méthylation de l'ADN) ou post-transcriptionnelle (micro-ARN ou **miR**) de l'expression des gènes, induisent des variations héréditaires dans leur expression sans changements réels dans la séquence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) [6]. Le rôle de ces mécanismes en pathologie humaine a été largement étudié, notamment en oncologie, et plusieurs équipes se sont intéressées à leur rôle dans la physiopathologie de la PR plus récemment. De manière intéressante, certaines modifications épigénétiques, comme la méthylation de l'ADN, constituent des facteurs de risques propres de développer une PR pour certains. En effet, une récente étude d'association à grande échelle à l'échelle de l'épigénome a révélé des signatures de méthylation différenciellement variables chez des paires de jumeaux monozygotes discordantes pour la PR et Des études ont montré que les variants génétiques associés à la PR sont enrichis en marques épigénétiques de chromatine active dans CD4+ Cellules T auxiliaires. [6]

Les principaux changements épigénétiques comprennent la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones et les ARN non codants, qui contribuent tous à la sensibilité à la PR. [6]

- La méthylation de l'ADN :

L'un des processus épigénétiques les plus importants est La méthylation de l'ADN, qui est un processus épigénétique dans lequel des groupements méthyle sont ajoutés à l'ADN, ce qui peut affecter l'expression des gènes et empêche la liaison des facteurs de transcription au promoteur du gène et, par conséquent, inhibe le processus de transcription 8. Ils peuvent être acquises sous l'influence de l'environnement, induites par des stimuli externes (p. ex., médicaments, fumée, alimentation) 7 ou de manière aléatoire, ou être transmises de manière héréditaire. [6]

Des études ont montrés que Chez les paires de jumeaux monozygotes discordantes pour la PR (c'est-à-dire des jumeaux ayant des destinées différentes quant à la maladie), la méthylation de l'ADN à **EXOSC1**(codant pour une protéine impliquée dans la dégradation de l'ARN) différait entre le jumeau atteint et le jumeau non atteint, contribuer ainsi à expliquer le faible taux de concordance observé entre jumeaux monozygotes (9–15 %) 7. Cependant, une grande étude de méthylation de l'ADN de la PR chez des individus non apparentés a identifié neuf groupes gènes avec un schéma de méthylation différentiel dans la région HLA par rapport aux témoins sains, suggérant que l'effet génétique des variants de risque HLA agit en partie en raison de la méthylation altérée de l'ADN.

La méthylation de l'ADN s'effectue sur les résidus cytosine, de préférence dans des zones riches en cytosines, appelées îlots CpG, situés en regard des promoteurs. La méthylation de ces îlots par l'enzyme DNA methyltransferase aboutit à la répression de l'expression des gènes concernés. [5]

Différentiel méthylation de l'ADN des signatures ont été décrites dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (**PBMC**) et les synoviocytes de type fibroblaste (**FLS**) de patients atteints de PR [6]. Il s'agit notamment de la méthylation inférieure (hypométhylation) ou hyperméthylation du promoteur du gène HLA-DRB1, conduisant à la surexpression de gène HLADRB1 et à une augmentation ou diminution de la transcription de pro- (par exemple, **IL-6**, **IL6-R**, **CXCL12**, **CD40L**) ou anti-inflammatoire [par exemple, gènes **CTLA4** dans les cellules T régulatrices (**Treg**), et qui est associée à un risque plus élevé de développer diverses maladies auto-immunes [8]. Ce mécanisme, et les profils de méthylation, ou « methylome », ont principalement été étudiés dans les fibroblastes synoviaux et semblent être présents très précocement dans l'histoire de la PR, même à la phase pré-clinique et confèrent aux cellules un phénotype plus invasif ainsi qu'une résistance à l'apoptose avec également des modification d'expression de cytokines ou de chemokines pro-inflammatoires. De manière intéressante, les profils de méthylation semblent également varier selon les articulations. [5]

Selon des études menées chez les fumeurs, les niveaux de méthylation étaient plus élevés chez les personnes atteintes de PR ACPA-positives qui portaient l'allèle à risque HLA-DRB1 que chez ceux qui ne le portaient pas ; cette différence de méthylation n'a pas été observée chez les non-fumeurs ce qui suggère que La méthylation de l'ADN fournit un mécanisme par lequel les facteurs environnementaux peuvent induire des changements dans l'activité cellulaire. [8] [58]

Fait intéressant, il a été démontré que le traitement au méthotrexate (**MTX**) inverse l'hypométhylation globale des lymphocytes B, des lymphocytes T et des monocytes, ainsi que pour restaurer la fonction des cellules Treg par déméthylation du **FOXP3** lieu, soulignant le caractère réversible des modifications épigénétiques et son potentiel en tant que cible thérapeutique.

Le statut de méthylation de HLA-DRB1 pourrait également être pertinent pour la PR. Cependant, à ce jour, il y a un manque d'informations sur sa signification pathogénique et clinique. [6]

- La modification des histones :

Un autre mécanisme épigénétique décrit comme pouvant jouer un rôle dans la physiopathologie de la PR est la modification des histones qui peut consister en leur acétylation, méthylation, ubiquitination ou encore citrullination, entraînant des altérations de structure de la chromatine et, par conséquent, la transcription des gènes. On en sait beaucoup moins sur le rôle de modification des histones dans la PR. La plupart des études se sont concentrées sur l'état de l'acétylation dans le sang et le tissu synovial des patients atteints de PR, en mesurant l'expression et l'équilibre des enzymes modificatrices d'histones, les histone désacétylases (**HDAC**) et les histones acétyl transférases. Les deux enzymes baissent et augmente dans le tissu synovial, l'activité et l'expression des HDAC ont été rapportées, bien que ces dernières soient probablement plus importantes et aient également été rapportées dans le sang. L'inhibition de l'enzyme histone déacetylase a montré un rôle anti-inflammatoire [notamment les réponses à l'IL-6 et à l'interféron de type I (IFN)], par inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires entre autres. 5 Fait important, il a été récemment démontré que le tabagisme, un facteur de risque environnemental majeur pour la PR, augmente les niveaux de deux enzymes HDAC clés [sirtuine **SIRT1** et **SIRT6**], renforçant à nouveau l'importance de l'épigénétique pour l'interface gène-environnement. [6]

- LES ARNs non codants :

LES ARNs non codants sont encore un autre mode de régulation épigénétique et comprennent les micro-ARN (**mi-ARN**, environ 22 nucléotides) et les longs ARN non codants (lnc ARN, plus de 200 nucléotides), qui ont tous les deux été largement étudiés dans la sensibilité, la gravité et le traitement de la PR. Les mi-ARN sont des ARN non codants qui se lient à l'ARN messager (**ARNm**), entraînant sa destruction ou bloquant sa traduction. Les micro-ARN sont de puissants régulateurs post-transcriptionnels de l'expression des gènes, pour lequel ils ont fait l'objet d'une attention particulière dans des domaines tels que l'oncologie, les maladies métaboliques et les arthrites inflammatoires. Une multitude de mi-ARN ont été étudiés dans la PR, dont les plus établis en termes de pertinence pour la pathogenèse de la PR comprennent les **miARN-155**, **miARN-146a**, **miARN-223** et **miARN124a**.

Les plus anciens et les mieux étudiés sont les miARN-155 et miARN-146a dont il a été démontré qu'elles étaient augmentées dans de nombreuses cellules (cellules B, T et **NK**, macrophages, FLS) et tissus (sang, tissu/liquide synovial) des patients atteints de PR et qu'elles avaient des rôles pléiotropes, mais opposés, dans la promotion ou la suppression, respectivement, plusieurs voies inflammatoires, proliférantes et d'érosion osseuse. Des gènes spécifiques cibles de ces mi-ARN ont été validés, confirmant leur rôle dans la pathogenèse de la PR.

Il a également été démontré que les miARN-223 et miARN-124a étaient augmentés et diminués, respectivement, dans le tissu/ liquide synovial PR, les FLS et les cellules sanguines, contribuant directement à la régulation de l'ostéoclastogenèse, de la prolifération des FLS et de l'inflammation médiée par les lymphocytes T et les macrophages. [6]

Ces dernières années, les lnc-RNA ont commencé à être étudiés dans la PR, en raison de leur fonction de régulateurs nucléaires et cytoplasmiques de la transcription des gènes et de la traduction des ARNm. Il a été rapporté que plusieurs dizaines d'ARN-lnc étaient exprimés

de manière différentielle dans la PR, et dans un peu plus de dix cas, il a été démontré que le rôle fonctionnel impliquait la régulation de l'inflammation et des voies de dégradation de la matrice dans les FLS, les lymphocytes T et les monocytes. L'ARN-lnc le plus caractérisé est HOTAIR, qui réprime l'expression de la métalloprotéinase matricielle **MMP-2** et **MMP-13**. Il a été constaté qu'elle était augmentée dans les **PBMC** des patients atteints de PR, ainsi que dans les FLS des articulations des membres inférieurs par rapport aux articulations des membres supérieurs, l'impliquant comme un autre mécanisme impliqué dans la structuration des articulations de la PR. [6]

4.1.3 - Facteurs hormonaux et reproductifs et neuroendocriniens :

4.1.3.1 - Facteurs hormonaux et reproductifs :

Considérant la prépondérance féminine dans la distribution de la PR, les facteurs hormonales liés au sexe ont longtemps été étudiés comme prédisposant à la maladie 7 ou La raison de l'augmentation de la prévalence chez les femmes n'est toujours pas claire. [1] Il existe de nombreuses controverses concernant le rôle des facteurs hormonaux dans le développement de la PR. 10 Cependant, leurs actions sont beaucoup plus complexes et L'effet net global dépend probablement d'autres facteurs tels que la concentration sérique et tissulaire, les types de cellules prédominants et les récepteurs d'œstrogènes impliqués, ainsi que le stade de reproduction. Ces aspects mécanistes sont importants pour comprendre les résultats contradictoires rapportés pour un certain nombre de facteurs hormonaux et reproductifs dans le risque de PR. [6]

La fréquence plus élevée de PR chez les femmes est attribuée, en partie, aux effets stimulants des œstrogènes sur le système immunitaire. De manière simpliste, il a été proposé que les œstrogènes aient un effet pro-inflammatoire et les androgènes un effet anti-inflammatoire. Cependant, les œstrogènes peuvent avoir à la fois des effets stimulants et inhibiteurs sur le système immunitaire. Globalement, une multitude d'études suggèrent que les facteurs liés à la baisse des œstrogènes sont des facteurs de risque et ceux liés à une forte exposition aux œstrogènes sont plutôt des facteurs protecteurs. [1] Le risque accru de développer la PR n'a pas été rapporté dans les troubles de dosage du chromosome X, tels que le syndrome de Klinefelter, caractérisé par un chromosome supplémentaire. De plus, l'agrégation familiale de la PR n'est pas prépondérante chez la femme, suggérant que le risque familial n'est pas lié au chromosome X. [1]

Deux exemples de facteurs caractérisés par une baisse des œstrogènes sont la ménopause et l'utilisation d'agents anti-œstrogènes. [1]

La post-ménopause a été associée à un risque accru de développer une PR séronégative dans une grande étude de cohorte (HR, 2,1 ; IC à 95 %, 1,5–3,1), et en particulier à un âge précoce à la ménopause défini comme <44 ans (HR, 2,4 ; IC à 95 %, 1,6 à 3,5). D'autres études ont confirmé ce résultat avec des âges encore plus précoces à la ménopause. [1]

Une étude intéressante a analysé l'incidence de la PR chez les utilisatrices d'agents anti-œstrogènes dans une grande base de données nationale américaine sur le cancer du sein. L'utilisation d'agents anti-œstrogènes, à la fois des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes et des inhibiteurs de l'aromatase, a été associée à la PR, avec un effet dose-

dépendant et durée-dépendante (pour > 12 mois, OR, 2,4 (IC 95 %, 1,9–3,0) et OR, 1,9 (IC à 95 %, 1,6 à 2,1), respectivement). [1]

Des exemples d'exposition élevée aux œstrogènes sont l'utilisation de traitements hormonaux, tels que les contraceptifs oraux (CO) et les traitements hormonaux. [1]

Le rôle de la pilule contraceptive moins a démontré que les femmes utilisant la pilule présentent moins souvent des facteurs rhumatoïdes dans le sérum. L'effet de l'utilisation des CO sur la PR est controversé. Les méta-analyses portant sur l'association entre les CO et le développement de la PR ont conclu à une association non significative. Cependant, les études étaient hétérogènes, en particulier la dose et la durée d'exposition aux CO variaient d'une étude à l'autre. Dans plusieurs analyses de la durée du traitement, une utilisation plus longue des CO était protectrice. Utilisation du CO pour ≥ 8 ans était associée à une diminution du risque de PR ACPA positive (OR, 0,8 ; IC 95 %, 0,7–0,9) et de PR ACPA négative (OR, 0,9 ; IC 95 %, 0,7–1,0). Le fait que des études plus anciennes avaient tendance à montrer un effet protecteur plus fort pour la PR suggère un effet de dose potentiel, en raison de l'augmentation de la dose d'œstrogènes dans les CO dans le passé. Dans l'ensemble, les preuves disponibles soutiennent un effet protecteur des CO contre la PR, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pendant de longues périodes ou à forte dose. [1]

Thérapie de remplacement (THS) : En ce qui concerne le traitement hormonal substitutif (THS), une association protectrice de l'utilisation d'un THS combiné sur la PR ACPA-positive a été décrite dans une étude cas-témoin basée sur la population (OR, 0,3 ; IC à 95 %, 0,1-0,7), mais pas pour les œstrogènes seuls. THS (OR, 0,8 ; IC à 95 %, 0,5–1,6). [1]

- Androgènes :

Les hommes atteints de PR ont des niveaux d'androgènes diminués, tandis que les niveaux d'androgènes chez les femmes ne sont pas différents de ceux des témoins. Des ratios androgènes/œstrogènes plus faibles ont été détectés chez les patients atteints de PR tant chez les femmes que chez les hommes. De plus, une augmentation de la formation d'œstrogènes a été décrite dans le tissu synovial de patients atteints de PR. Dans une étude de cohorte rétrospective utilisant des données administratives sur la santé aux États-Unis, 123 460 hommes âgés de plus de 19 ans atteints d'hypogonadisme non traité ont eu un risque accru de développer une PR (HR = 1,31 ; IC à 95 %, 1,3 à 1,5) par rapport aux hommes sans hypogonadisme. En revanche, chez les femmes de la Nurses' Health Study, aucune association significative n'a été trouvée entre la testostérone totale ou libre (mesurée à un moment donné avant le début de la PR) et le risque de développement de la PR. Les androgènes ont été moins étudiés dans les phases précliniques de la PR. Dans une petite étude cas-témoins, les taux sériques d'androstènedione étaient significativement plus faibles chez les femmes avant le diagnostic de PR par rapport aux témoins. [1]

- Changements hormonaux multiples :

Certaines conditions sont caractérisées par de multiples changements hormonaux, comme la grossesse et l'allaitement. [1]

La grossesse est associée à des niveaux élevés d'œstrogènes, mais leur effet est modifié par d'autres changements hormonaux, tels qu'un taux élevé de progestérone. Dans des cohortes prospectives, la grossesse a été décrite comme protectrice contre le développement de la PR et est souvent associée à une rémission et une amélioration de la maladie pendant le troisième trimestre de leur grossesse, alors que les poussées de la maladie soient fréquentes dans la période post-partum. De plus, la nulliparité (femme qui n'a jamais accouché) est souvent un facteur de risque de PR. [1]

Dans une étude prospective cas-témoins chez des femmes atteintes de PR récemment diagnostiquée, la parité (La parité en obstétrique correspond au nombre total d'accouchements antérieurs d'une femme, qu'ils soient à terme, prématurés ou ayant abouti à une fausse couche) était significativement associée à un risque plus faible de PR (RR, 0,6 ; IC à 95 %, 0,4–0,8). [1]

L'allaitement a été systématiquement associé à une diminution du risque de PR. Dans une revue systématique, l'allaitement pendant au moins de 12 mois était protecteur contre la PR (OR, 0,8 ; IC à 95 %, 0,6 à 0,9) et une période d'allaitement plus longue pendant plus de 24 mois au total avait une association protectrice plus forte (OR, 0,6 ; IC à 95 %, 0,4 à 0,7) ou le risque de PR semble être réduit de 50%. Au contraire, la période post-partum, caractérisée par une baisse des œstrogènes et d'autres changements hormonaux, a été systématiquement associée à un risque accru de PR, en particulier pendant la première année post-partum (OR, 3,4 ; IC 95 %, 1,5–9,9). [1]

4.1.3.2 - Facteurs de reproduction non hormonaux :

Les grossesses compliquées de pré-éclampsie ont été associées à un risque accru de PR (RR, 1,4 ; IC à 95 %, 1,1–1,8). Le même groupe de recherche a confirmé que la pré-éclampsie était un facteur de risque de PR dans un plus grand groupe de femmes (HR, 1,9 ; IC à 95 %, 1,1–3,6). Une hypothèse de risque accru de PR pendant la pré-éclampsie ainsi que pendant la période post-partum est le microchimérisme fœtal, qui est l'acquisition de cellules fœtales et/ou d'ADN persistant dans la circulation maternelle. On pense que des cellules microchimériques persistantes portant l'un des allèles SE pourraient conférer à la mère une sensibilité supplémentaire à la PR. La justification est étayée par un microchimérisme SE de fréquence plus élevée dans les cas de PR (microchimérisme DRB1 * 01, 30 contre 4% (p =0,001) et microchimérisme DRB1*04, 42 contre 8 % (p <0,001)). [1]

4.2 - FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX:

Bien que les données ci-dessus soutiennent un impact important de l'hôte sur le développement de la PR, l'environnement joue également un rôle fondamental dans la détermination du risque ultime de maladie. Les expositions aéroportées, dont notamment le tabagisme ; microbiote et agents infectieux ; régime; et les facteurs socioéconomiques, y compris les expositions professionnelles et récréatives. De nombreuses données sont disponibles impliquant directement ces nombreux aspects dans l'étiologie de la PR. [6]

4.2.1 - Tabac :

En plus de ses effets connus sur les maladies cardiovasculaires, pulmonaires et sur plusieurs formes de cancer, le tabagisme est le facteur de risque le mieux étudié et le plus puissant pour la PR. Depuis les premières études publiées, la cigarette a été maintes fois associée à une susceptibilité accrue de développer une PR. Le risque est d'autant plus prononcé que la personne fume beaucoup et depuis longtemps. Une méta-analyse de 16 études a estimé que le fait de fumer augmente le risque de développer une PR de 40 % (rapport de cotes (OR), 1,40 ; intervalle de confiance (IC) à 95 %, 1,25-1,58). 10 actuellement le tabagisme explique 20 à 25 % du risque global de PR et jusqu'à 35 % des PR ACPA positives, En conséquence, il a été démontré que l'arrêt du tabac diminue progressivement le risque de développer une PR. [6]

Cependant, le risque de développer une PR en réaction au tabac existe surtout chez des personnes génétiquement prédisposées, en particulier les personnes présentant une ou deux copies de l'épitope partagé ou certains allèles PTPN22. En effet, l'interaction entre les l'épitope partagé et le tabagisme peuvent augmenter seulement le risque de PR séropositive (IC à 95 %, 11 à 40) 20 fois ou plus par rapport aux non-fumeurs qui ne sont pas porteurs de l'épitope partagé. 10 des résultats confirment le rôle de l'épitope partagé qui interviendrait en favorisant la présentation antigénique des protéines citrullinées induites par le tabac, amplifiant ainsi une perte de tolérance et production d'anticorps antiprotéines citrullinées, probablement pathogènes. [1]

De plus, certaines personnes présentant un déficit héréditaire des enzymes impliquées dans la détoxification des agents cancérogènes et la protection contre le stress oxydatif, telles que celles ayant un nombre de copies inférieur du gène **GSTM1** ou des polymorphismes **NAT2**, peuvent également présenter un risque accru de PR associé au tabagisme. [1]

Le mécanisme étiopathogénique précis par lequel le tabac induit le développement de la PR n'est que partiellement compris. Le risque accru associé au tabagisme pourrait être médié par des modifications épigénétiques, car le tabagisme était significativement associé à l'hypométhylation de certaines régions de l'ADN, alors que le traitement antirhumatismal modificateur de la maladie (DMARD) induisait une hyperméthylation des mêmes régions. Fait intéressant, Le tabac augmente le risque de PR uniquement lorsqu'il est inhalé mais pas lorsqu'il est mâché (OR, 1,0 ; IC 95 %, 0,8–1,2), ce qui suggère que la nicotine n'est pas impliquée dans l'étiopathogénie. Globalement, on estime qu'un cas de PR sur six pourrait être directement dû à la fumée de cigarette. [1]

Les travaux fondateurs de Klareskog et al. ont démontré que le tabagisme induit la citrullination des protéines dans les poumons. Dans la cohorte **SERA**, les chercheurs ont pu mettre en évidence des anomalies inflammatoires des voies respiratoires chez des sujets sains ACPA-positifs, avant le développement d'une PR cliniquement apparente, même chez des non-fumeurs, suggérant que l'inflammation initiale et l'apparition immunitaire de la maladie commencent dans les poumons. [1]

Le statut tabagique actuel est associé à des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires et à une activité accrue de la PR. Cependant, l'association entre le tabagisme et la PR reste controversée car certaines études rapportent des preuves contradictoires. [1]

4.2.2 - Microbiote et agents infectieux :

4.2.2.1 - Infections chroniques :

L'hypothèse infectieuse a longtemps été proposée comme une explication probable du développement de la PR. Les scientifiques ont suspecté que des infections virales pourraient être un facteur déclenchant de la maladie [7]. En raison des pics saisonniers de PR.

Après des décennies de recherche, aucun agent infectieux unique n'a été systématiquement identifié comme étant la cause ou augmentant le risque de PR. [6]

Plusieurs agents infectieux ont été proposés comme facteurs de risque de PR ; cependant, les résultats n'ont pas été concluants. Certaines infections virales, telles que le parvovirus B19, le chikungunya et l'hépatite C, sont connues pour provoquer des arthralgies aiguës et chroniques et une arthrite persistante ; cependant, l'association avec le développement de la polyarthrite rhumatoïde classifiable n'est pas solide. [6]

A ce jour, les investigations sont restées peu concluantes pour des virus comme le virus d'Epstein-Barr (**EBV**), les herpes-virus humains (**HHV-6**), les endo-virus (**HERV**). [6]

Cependant, les associations épidémiologiques sont incohérentes et la qualité globale des études est médiocre. L'association reste donc équivoque pour la plupart, sinon la totalité, des agents infectieux. Cela a été révélé dans une méta-analyse récente de 48 études qui ont conclu que seuls le parvovirus B19 (OR 1,77, IC à 95 % 1,11-2,80), le virus de l'hépatite C (OR 2,82, IC à 95 % 1,35-5,90) et, éventuellement, l'EBV anti-VCA (OR 1,5, IC 95 % 1,07–2,10) et anti-EA (OR 2,74, IC 95 % 1,27–5,94) étaient associés à la PR. [6]

De plus, les preuves disponibles limitées n'ont pas permis de démontrer un regroupement temporel ou spatial de la PR incidente qui pourrait être liée à une exposition infectieuse commune. [6]

Dans une grande cohorte basée sur la population, l'hépatite C chronique était associée à un risque accru de PR, risque relatif (HR, 2,03 ; IC à 95 %, 1,27–3,22). Cependant, le diagnostic de PR dans l'hépatite C chronique est difficile à établir en raison d'auto-anticorps faussement positifs, tels que le facteur rhumatoïde et l'ACPA. [1] La maladie de Lyme causée par la bactérie *Borrelia burgdorferi* est également associée à l'arthrite chronique. Des cas de PR diagnostiqués après la maladie de Lyme ont été rapportés. Cependant, la distinction entre l'infection de Lyme active dans les articulations, l'arthrite de Lyme post-infectieuse et une autre forme d'arthrite inflammatoire, telle qu'une PR, peut être difficile. [1]

Une étude cas-témoins basée sur la population (N = 6401) a examiné l'association d'infections récentes avec le risque de PR et a constaté que les infections gastro-intestinales et urogénitales étaient associées à un risque réduit de PR, OR de 0,7 (IC à 95 %, 0,6 à 0,8) et OR de 0,8 (IC à 95 %, 0,7–0,9), respectivement. [1]

4.2.2.2 - Microbiote :

- Microbiote parodontal:

La maladie parodontale est également associée à un risque accru de développer une PR. Bien que la maladie parodontale et la PR semblent cliniquement très distinctes, leurs pathogénèses présentent des similitudes avec l'inflammation chronique et les érosions osseuses inflammatoires. La relation entre les deux maladies est bidirectionnelle (c'est-à-dire que les patients atteints de PR ont également une probabilité plus élevée de développer une parodontite) et profonde, car ils partagent des facteurs de risque génétiques (p. ex., allèles HLA-SE) et environnementaux (p. ex., tabagisme, nutrition) similaires. Les patients atteints de PR ont une prévalence plus élevée de parodontite chronique et de perte de dents que les patients sans PR. Une étude longitudinale de la population basée sur la première enquête nationale sur la santé et les examens (NHANES I) a suggéré que les sujets atteints de maladie parodontale et de dents manquantes (p pour l'interaction = 0,05) avaient un risque accru de développer une PR. Dans les maladies parodontales sévères associées à un état édenté, le risque de PR incidente était presque doublé (OR, 1,92 ; IC 95 %, 1,0–3,7). [6]

On pense que l'association entre PR et maladie parodontale est en partie médiée par une dysbiose du microbiote buccal (Dysbiose orale), enrichie en *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. (**Voir ci-dessous**). [97]

Porphyromonas gingivalis est un pathogène parodontal commun associé à la parodontite chronique, et est parmi les infections chroniques la plus fréquente systématiquement associée à la PR qui peut provoquer une citrullination chronique des protéines bactériennes et hôtes, entraînant chez des patients génétiquement prédisposés : une rupture de la tolérance immunitaire, la production d'ACPA et, éventuellement, par mimétisme moléculaire et/ou propagation d'épitopes, aboutissant à la PR. De façon intéressante, *P. gingivalis* contient l'enzyme peptidyl-arginine déiminase (**PAD**) endogène, qui est impliquée dans la citrullination de protéines présentes dans le sérum, les tissus synoviaux et parodontaux des patients atteints de PR, ce qui pourrait représenter un mécanisme plausible à l'association observée. Des anticorps dirigés contre *P. gingivalis* sont observés plus fréquemment dans le sang de patients atteints de PR que chez des personnes saines. [6]

Une interaction additive entre la positivité ACPA, l'épitope partagé et les anticorps contre le *P. gingivalis* facteur de virulence, l'arginine gingipaine de type B (**RgpB**) a été rapportée (OR, 5,7 ; IC 95 %, 4,2–7,6) ; cependant, d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre les anti-RgpB et le développement ultérieur de la PR. [6]

Une étude récente a rapporté une association avec une autre bactérie liée à la parodontite, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, qui induit la citrullination et dérègle l'activation des enzymes citrullinatrices dans les neutrophiles. En outre, *A. actinomycetemcomitans* était associée à la positivité ACPA ($p = 0,01$) dans un échantillon de 196 patients atteints de PR. [6]

Néanmoins, malgré les arguments biologiques du rôle de la parodontite dans le développement de la PR, la relation causale n'est toujours pas clairement établie ET Les facteurs qui contribuent à la perte de tolérance aux protéines citrullinées sont encore mal connus. Malgré toutes les justifications et les preuves à l'appui du lien parodontite-PR, il convient de noter que les études prospectives les plus robustes, les plus vastes et basées sur

la population n'ont pas réussi à démontrer une association entre la parodontite et la PR incidente. L'association entre la parodontite et la PR pourrait être confondue par des expositions comportementales et environnementales communes aux deux affections. De plus, l'entité de la parodontite a souvent été mal définie dans les investigations scientifiques. [6]

- Microbiote intestinale :

Un intérêt croissant a été porté au cours de la dernière décennie à microbiote intestinal et son rôle dans l'homéostasie immunitaire et le développement de la PR. Les preuves à l'appui de cette association proviennent d'abord d'études animales démontrant que la flore microbienne est indispensable au développement et à l'aggravation de l'arthrite expérimentale, des études humaines ont rapporté des changements dans la composition du microbiote intestinal des patients atteints de PR, avec une diminution de la diversité microbienne, un enrichissement de la *Prevotella copri*, *Lactobacillus* spp et *Clostridium* spp et diminution de *Bacteroides* spp et *Haemophilus* spp. [6]

Néanmoins, un effet causal direct a été suggéré par des études récentes montrant que la dysbiose intestinale enrichi par *Prevotella copri* chez les sujets à risque de PR peut induire l'activation des lymphocytes T autoréactifs et que HLA-DR-présenté par cette espèce peuvent générer des réponses **Th1** et **Th17** spécifiques à la PR. [6]

4.2.3 - Habitudes nutritionnelles :

Une méta-analyse récente de neuf études observationnelles a trouvé un effet protecteur significatif de **l'alcool** sur le développement de la PR avec un OR de 0,78 (IC à 95 %, 0,63 à 0,96) et confirmé qu'une consommation modérée d'alcool diminue le taux de progression des lésions érosives des articulations, qui était plus prononcé dans la PR ACPA positive (OR, 0,52 ; IC à 95 %, 0,36–0,76) et semble plus important chez les personnes porteuses du marqueur génétique de l'épitope partagé. **L'effet était dépendant de la dose, du temps, et sans rapport avec le type de boisson.** Dans ces études, des personnes abstinentes seraient entre deux et quatre fois plus susceptibles de développer une PR que celles qui déclarent consommer de l'alcool au moins un jour sur trois. Des petites doses d'alcool semblent avoir un effet anti-inflammatoire qui pourrait prévenir la survenue de la PR. La régulation négative induite par l'alcool de la réponse immunitaire et de la production de cytokines pro-inflammatoires a été proposée comme explication de cette observation, alors que Le mécanisme justifiant cette interaction n'est actuellement pas clair. [1]

Comportements alimentaires sains ont également été associés à une diminution du risque de PR. Un régime méditerranéen, généralement plus riche en fruits, légumes, huile d'olive et poisson, a été proposé comme explication possible du gradient nord-sud de la PR observé en Europe, complémentaire à d'autres facteurs génétiques et environnementaux (par exemple, l'exposition au soleil). [6]

Fruits et légumes : source majeure de fibres et d'éléments antioxydants tels que la vitamine C. Les deux ont été associés à une diminution du risque de PR dans des études prospectives solides, (276,279,280) bien que les données d'une autre grande cohorte n'aient pas pu confirmer ces résultats (269). Néanmoins, l'image globale est claire en pointant vers une tendance à un rôle protecteur des comportements nutritionnels plus sains dans le développement de la PR. [6]

Une analyse récente de la fameuse « nurses health study » suggère que la consommation régulière de **sodas sucrés** augmentait considérablement le risque de développer la PR. L'association était indépendante de l'obésité et d'autres facteurs socio-économiques et avait tendance à être plus forte pour la PR d'apparition tardive (HR, 2,64 ; IC à 95 %, 1,56–4,46). Fait intéressant, aucune relation causale n'a été trouvée avec les sodas light ou entre les sodas sucrés et la PR séronégative. De plus, à l'instar d'un apport élevé en sodium, les auteurs décrivent une interaction entre la consommation de sodas sucrés et le tabagisme, avec un risque plus élevé de développer une PR chez les femmes qui buvaient régulièrement des sodas sucrés et avaient fumé plus de 10 paquets-années. [1]

Une consommation élevée de **sel** a également été suggérée comme un facteur de risque pour le développement de la PR, en particulier chez les fumeurs. Dans une cohorte prospective du nord de la Suède, un apport élevé en sodium a plus que doublé le risque de PR chez les fumeurs (OR, 2,26 ; IC à 95 %, 1,06–4,81) mais pas chez les non-fumeurs. De plus, cette interaction entre le tabagisme et l'apport élevé en sodium était plus forte pour la PR ACPA positive. [1]

Un autre bien connu pour les aliments cardio-protecteurs, les **acides gras oméga-3**, ont été suggérés comme protecteurs contre le développement de l'auto-immunité associée à la PR. Dans une cohorte au premier degré de parents atteints de PR, les personnes en bonne santé qui ont développé des ACPA étaient moins susceptibles d'utiliser des suppléments d'oméga-3 (OR, 0,14 ; IC à 95 %, 0,03-0,68) et avaient des concentrations significativement plus faibles d'acides gras oméga-3 dans les globules rouges. Dans une grande cohorte longitudinale de Suède, un apport durable d'acides gras oméga-3 supérieur à 0,21 g/jour a réduit le développement d'une PR ultérieure de 52 % (IC à 95 % : 29 % - 67 %), ainsi qu'une consommation régulière de poisson au moins une fois par semaine (risque relatif (RR), 0,71 ; IC à 95 %, 0,48-1,04). [1]

Une méta-analyse examinant l'association entre la consommation de **poisson** et le développement ultérieur de la PR a suggéré une tendance à un effet protecteur avec une à trois portions de poisson par* semaine (RR, 0,76 ; IC à 95 %, 0,57-1,02). Un essai contrôlé randomisé au début de la PR a démontré que l'ajout de suppléments d'huile de poisson à un traitement standard avec des médicaments antirhumatismaux conventionnels augmentait significativement les chances de rémission clinique (HR, 2,09 ; IC à 95 %, 1,02-4,30), soutenant l'hypothèse d'un effet antiinflammatoire propriétés des acides gras oméga-3. [1]

Café, thé et caféine : ont été associés de manière incohérente à la PR. Une méta-analyse comprenant cinq études (2 de cohorte et 3 cas-témoins) et 134 901 participants a trouvé un risque accru avec la consommation totale de café (RR 2,43, IC à 95 % 1,06–5,55) et aucune association avec la consommation de thé. Plus récemment, une autre grande étude de cohorte prospective (n =76 853) n'ont trouvé aucune augmentation de l'incidence de la PR avec la consommation de café (caféiné ou décaféiné), alors que la consommation de thé caféiné conférait une augmentation du risque de 40 % (HR 1,40, IC à 95 % 1,01-1,93) (283). Ceci est en désaccord avec la méta-analyse et la plupart des études précédentes et, en tant que tel, le lien entre le café, le thé et la PR reste équivoque. [6]

Un rôle éventuel de la consommation de **viandes rouges, d'antioxydants, de vitamines** et d'autres micronutriments élémentaires n'est pas démontré, à ce jour.

L'obésité augmente partout dans le monde, avec des conséquences bien établies sur un certain nombre de maladies chroniques. Le rôle de l'obésité en tant que facteur de risque de PR est encore débattu, mais une majorité d'études suggèrent qu'il s'agit d'un facteur de risque de PR chez les femmes. 45]. Femmes obèses (IMC \geq 30,0 kg/m²) dans la Nurses' Health Study avaient tendance à présenter un risque accru de PR, en particulier chez les personnes diagnostiquées à un âge plus précoce (RR, 1,65 ; IC à 95 %, 1,34-2,05) et chez les adolescents obèses (RR, 1,35 ; IC à 95 %, 1.10–1.66). Des résultats similaires ont également été trouvés en Europe, l'obésité augmentant le risque de PR séronégative chez les femmes suédoises (RR, 1,6 ; IC à 95 %, 1,2-2,2) Chez l'homme, l'effet de l'obésité est moins évident et certaines études ont même décrit un risque réduit de PR chez l'homme. [1]

Les femmes présentant des symptômes élevés de trouble de stress post-traumatique ont également un risque accru de développer une PR. Un **statut socio-économique bas**, y compris un faible niveau d'éducation, s'est avéré être associé à de moins bons résultats de la PR, bien que les études soutenant cette possibilité nécessitent une expansion supplémentaire.[1]

5 - Aspect clinique :

La PR se manifeste par une polyarthrite bilatérale, symétrique et distale. Il implique généralement plus de 3 articulations, en particulier le poignet, les articulations **MCP**, **PIP** et **MTP**. Le patient a décrit une douleur rythmique inflammatoire et un examen objectif de la synovite (gonflement articulaire). Les ténosynovites (extenseur ulnaire du carpe) et les bursites (olécrâne, tendon d'Achille) sont fréquentes.

5.1 - La polyarthrite rhumatoïde débutante :

La PR débute généralement de manière insidieuse et les symptômes se développent progressivement au fil des semaines, voire des mois, parfois avec des exacerbations systémiques, mais dans la plupart des cas, des exacerbations modérées. Dans 55 % à 65 % des cas, les patients présentent une atteinte d'une seule articulation, souvent accompagnée de prodrome, d'anorexie, de faiblesse ou de fatigue. En revanche, 8 à 15 % des cas de PR sont aigus ou subaigus, les symptômes culminant en quelques jours. [101]

Dans la PR, la douleur est majoritairement nocturne, réveille le patient et s'estompe à l'effort, plus fréquemment des étirements matinaux dont la durée est un indicateur de la sévérité de la maladie. doigt dit quand le patient se réveille« Conique». Ces phénomènes inflammatoires nocturnes ont des effets diurnes. [102]

Plus précisément, la clinique, comme la biologie, varie selon le stade de la PR. Pour la PR débutante, ces signes sont généralement prudents. L'oligoarthrite distale survient dans 70 % des cas et est dite fixe et symétrique, se manifestant par une synovite au niveau des articulations carpienne, MCP, PIP, puis au niveau des gaines des tendons fléchisseurs. Extenseurs des doigts (ténosynovite dite crépitante).

La douleur sera inflammatoire, nocturne, aggravée au réveil par des raideurs matinales, mais s'atténuera, comme on l'a vu précédemment après un dérouillage articulaire plus ou moins long. Un gonflement peut être trouvé. 20% des cas peuvent être une polyarthrite fébrile aiguë avec exacerbation de l'état systémique.



Figure 15 : PR en phase de début.

5.2 - La polyarthrite rhumatoïde en phase d'état :

5.2.1 - Les manifestations articulaires :

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

A long terme, ce tissu de remplacement devient gênant, entraînant généralement une intervention chirurgicale par arthroscopie. [103]



Figure 16 : PR évoluée

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

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

5.2.3 - Manifestations extra-articulaire :

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

-Les nodules rhumatoïdes :

Représentent l'une des manifestations extra-articulaires les plus fréquentes et apparaissent chez 10 à 30% des patients atteints de PR. Ils se développent spontanément ou suite à de microtraumatismes et dans les PR anciennes. Les NR s'observent principalement sur les sites péri-articulaires et les zones de pression : avant- bras, coudes et tendon d'Achille. Ce sont de petits bossés durs, non douloureux qui ne réclament pas de traitement particulier dans la majorité des cas. [104]

-Les vascularites :

Correspondent à des inflammations de la paroi des vaisseaux sanguins. Au cours de la PR, elles peuvent toucher les vaisseaux de tout type et de toutes tailles. Les causes exactes de leurs déclenchements demeurent inconnues mais elles semblent entre autres liées à la présence de dépôts de complexes immuns dans la paroi des vaisseaux et à l'intervention d'anticorps dirigés contre les cellules endothéliales. Les vascularites liées à la PR sont de natures variables, elles peuvent se manifester par des micro-infarctus péri- unguéaux bénins, des rashes érythémateux voire même des ulcérations cutanées sévères. [105]

6 - Critère diagnostic :

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

- Reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR.
- Éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini.

-Rechercher devant cette PR « probable » des éléments permettant de prédire l'évolution vers une PR chronique destructive.

6.1 - Critères de classification :

L'un des défis actuels dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est de poser le plus tôt possible le diagnostic afin d'initier un traitement rapidement pour en ralentir l'évolution [6] [106]. L'objectif principal des critères ACR/EULAR 2010 était de permettre une classification précoce des patients atteints de PR.

-Critères ACR/EULAR2010 :

Les critères ACR 2010 sont aujourd'hui les plus utilisés. Ils sont plus adaptés aux PR débutantes. Cependant ils n'incluent pas les données du génotype HLA-DR, ni les techniques radiologiques récentes (**IRM** et échographie) [107].

Ces critères incluent des éléments suivant:

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

6.2 - Tableau clinique :

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

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

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

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

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

6.3 - Examen biologiques :

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

6.3.1 - Bilan sanguin :

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

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

Le tableau 3 résume les tests biologiques associés au suivi de la PR . [108] [109] [110] [111].

6.3.2 - Analyses immunologiques :

Ainsi, afin de définir l'efficacité d'une analyse immunologique, un anticorps spécifique de la maladie verra son utilité dans un diagnostic uniquement s'il est présent en grande quantité chez les malades, si sa sensibilité est importante. A l'inverse, un anticorps non spécifique et présent chez tous les malades n'aura aucune utilité pour le diagnostic.

En ce qui concerne le diagnostic de la PR, L'HAS recommande devant une arthrite débutante de demander au moins les FR (**IgM** ou néphélobimétrie) et les anticorps anti-CCP2 (**www.has-sante.fr**). Les anti-CCP ont une sensibilité comparable à celle des FR mais une plus grande spécificité [11] [112] [12] [113]. Les **ACAN** sont souvent dosés pour le diagnostic différentiel avec le lupus.

- FR :

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

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

- Anti-CCP :

Une exploration du taux d'anti-CCP est également indispensable. En effet ceux-ci sont très spécifiques de PR on les trouve dans 36-57 % des PR ayant un FR positif (type IgM) et dans

6- 40% de PR séronégatives. Enfin comme pour le FR on a mis en évidence des anti-CCP dans le sérum des patients des mois et même des années avant le début de la PR [13] [114].

- AAN :

La recherche des **AAN** (anticorps anti-nucléaires) doit être systématique devant une PR débutante. Ces derniers sont positifs dans 15 à 30% des cas de PR et alors souvent à un taux relativement faible. Les PR présentant des ACAN sont généralement séropositifs et s'accompagnent volontiers de manifestations extra-articulaires, en particulier un syndrome de Gougerot-Sjögren.

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

6.3.3 - Le typage HLA classe I et II :

La PR est associée à certains allèles HLA DRB1*04 et HLA DRB1*01. Les allèles DR4 sont présents chez environ 60% des patients et 20% des témoins, et les allèles DR1 chez environ 30% de malades et 20% des témoins. Du fait de ces très fortes présentations dans la population générale, la détermination des gènes HLA DRB1 n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de la PR, mais a une valeur pronostic [115].

6.3.4 - Examen du liquide synovial :

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

6.4 - Examen radiologiques :

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

Un bilan radiographique normal ne permet pas d'écarter le diagnostic de PR. En cas de doute, il est possible d'avoir recours à l'échographie articulaire ou à l'IRM qui sont plus onéreux mais surtout plus sensibles (notamment pour la mise en évidence des synovites et ténosynovites).

7 - Diagnostic différentiel :

Un certain nombre de troubles peuvent ressembler étroitement à la polyarthrite rhumatoïde et doivent être éliminés lorsque le diagnostic d'arthrite rhumatoïde est posé.[116]

8 - Evolution et pronostique de la PR :

8.1 - Evolution général et hétérogénéité de la PR :

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

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

-Les formes monocycliques régresse complètement après une unique poussée (environ 20% des cas).

-les formes progressives évoluant inexorablement vers un handicap majeur par des poussées successives (environ 10% des cas).

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

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

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

-Évolution de la PR encoure de grossesse :

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

Le mécanisme proposé de cet effet protecteur pourrait être dû à l'expression de cytokines suppressives telles que l'IL-10 pendant la grossesse ou à des altérations de l'immunité à médiation cellulaire. Les femmes atteintes d'arthrite rhumatoïde active ou d'autres conditions inflammatoires peuvent avoir des enfants dont le poids à la naissance est inférieur [117]

8.2 - Pronostic de la PR :

Définir le pronostic, en particulier les critères de jugement de celui-ci, doit être claire et pertinente. Etablir le pronostic dès l'installation de la maladie est une étape capitale qui a un

intérêt évident et immédiat pour le choix du traitement [118]. Les facteurs permettant d'évaluer le pronostic de la maladie doivent être recherchés et identifiés le plus rapidement possible. Ils sont d'ordre clinique, radiologique, biologique et génétique :

• **Clinique :**

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

• **Radiographique :**

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

• **Biologique :**

Une inflammation persistante et notamment un taux élevé de CRP est associée à un caractère érosif ultérieur de la PR. Un important taux de FR dans le sérum dès le début de la pathologie est aussi signe d'une PR de mauvais pronostic. Les Ac anti-CCP semblent de la même façon de bons marqueurs pronostics [119].

• **Génétique :**

La présence d'au moins un allèle a risque HLA-DRB1*0401 ou HLA-DRB1*0404 est identifiée dans 96% des PR sévères avec lésions articulaires importantes et / ou manifestations extra-articulaires [120]. Le typage génétique présente donc un intérêt pronostic important.

Rappelons aussi que la précocité de la prise en charge thérapeutique est un élément décisif de l'évolution de la pathologie et détermine grandement son pronostic à moyen ou long terme [121]

La PR est associée avec l'allèle HLA-DRB1*04. L'absence d'association avec la gravité articulaire ou le phénotype clinique n'est pas surprenante dans la mesure où les patients suivis à l'hôpital ont des formes plus sévères de PR. [122]

9 - Evaluation de la PR :

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

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

Tableau 2 : Classement et intérêt des indices de mesure de l'activité de la PR selon la conférence de consensus OMERACT [123].

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

9.1- Evaluations clinique et biologique :

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

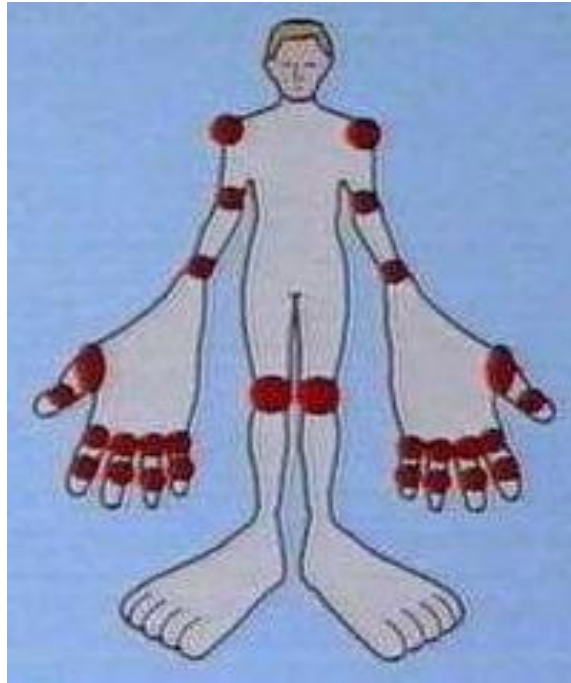


Figure 17 : Représentation des 28 sites articulaires de l'EULAR intervenant dans le calcul du score **DAS 28** aussi dans l'évaluation du **NAD** et du **NAG** (indice de Ritchie).

L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires : 10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes des pouce, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules [124].

9.1.1 - Indice articulaire de Ritchie :

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

9.1.2 - NAD et NAG :

En clinique courante, le NAD (nombre d'articulation douloureuse) est utilisé à la place de l'indice de Ritchie, sur 53 sites articulaires le praticien détermine le NAD, ainsi que le nombre d'articulation gonflées, ou nombre de synovite (NAG) sur 44 articulations. Pour simplifier, ces critères sont plus généralement établis sur les 28 sites retenus par l'EULAR.

La notation est réduite à un système binaire, « 1 » s'il y a douleur pour le NAD ou synovite pour le NAG, et « 0 » s'il y a absence de l'un ou l'autre.

9.1.3 - Appréciation de la douleur par le patient :

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

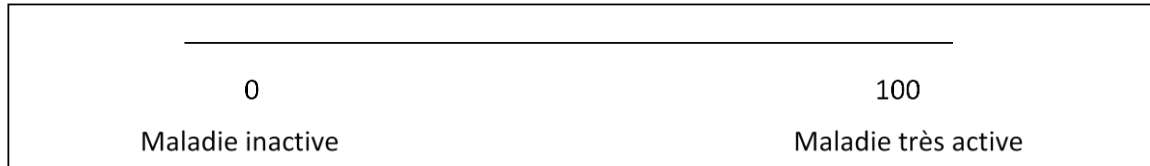


Figure 18 : Echelle EVA évaluant la douleur du patient.

9.1.4 - Evaluation du syndrome inflammatoire :

Le syndrome inflammatoire est un excellent critère pour évaluer l'activité de la maladie.

Il repose essentiellement sur le dosage de CRP et la VS.

9.2 - Scores composites :

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

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

9.2.1 - Le DAS-28 :

Le DAS mesure un score d'activité de la PR selon les critères européens de l'EULAR. il est établi avec les 28 sites articulaires de l'EULAR

Le DAS-28 est un score composite à 4 variables décrites précédemment:

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

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

- Définition du niveau d'activité de la maladie avec le DAS 28
- PR de faible niveau d'activité : $DAS\ 28 \leq 3,2$
- PR active : $DAS\ 28 > 3,2$
- PR modérément active : $3,2 < DAS\ 28 \leq 5,1$
- PR très active : $DAS\ 28 > 5,1$

La réponse thérapeutique EULAR sur l'activité de la maladie, entre deux mesures selon l'évolution du DAS 28 au cours d'une période, est qualifiée comme suit (tableau 3) :

Tableau 3 : Mesure d'activité de la PR selon l'évolution du DAS-28

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

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

Une nouvelle version du DAS-28 prenant en compte le dosage de la protéine C réactive à la place de la vitesse de sédimentation a été proposé sous le nom de DAS-28 CRP [125]

9.2.2 - Le SDAI et le CDAI :

Le **SDAI** pour Simplified Disease Activity Index est un indice composite d'activité de la PR, simplifié et destiné à la pratique clinique puisqu'il ne dépend pas d'une formule mathématique complexe. En effet, il correspond à la somme des valeurs associées à chacun des critères pris en compte. Ces critères sont les suivants :

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

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

9.3 - Evaluation radiographique :

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

9.4 - Evaluation de la qualité de vie :

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

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

Tableau 4 : Classification fonctionnelle de Steinbrocker (www.rhumato.info).

Classes	Capacité fonctionnelle
I	Capacité fonctionnelle complète avec possibilité d'exercer normalement la profession naturelle
II	Capacité fonctionnelle normale malgré le handicap de la douleur et de la raideur d'une ou plusieurs articulations
III	Capacité fonctionnelle autorisant le sujet à effectuer seulement une petite partie de ses occupations usuelles et de ses propres soins

10 - Les traitements de la PR :

Le principal objectif du traitement de la PR est de diminuer les douleurs inflammatoires, de contrôler l'activité de la maladie et de prévenir les situations de handicap entraînées par la pathologie.

Le but est donc d'atteindre et de maintenir la rémission clinique ou au minimum la plus faible activité possible de la maladie. La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative. Ceci inclut les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et la biologie (syndrome inflammatoire) [126].

Le traitement doit être mis en place le plus tôt possible, idéalement dans les 3 mois suivants le diagnostic de la pathologie, pour mieux contrôler l'évolution de la maladie [127] .

10.1- Les traitements médicamenteux de la PR :

Il existe deux grands types de traitements médicamenteux : **les traitements symptomatiques** et **les traitements de fond**.

10.1.1 - Traitements symptomatiques :

Le but des traitements symptomatiques est de soulager les douleurs articulaires. Il est important de prendre en charge ces douleurs pour assurer une qualité de vie optimale au patient [128].

10.1.1.1. - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Ils sont utilisés en première intention dans la prise en charge des douleurs du patient. Cependant ces traitements entraînent des effets indésirables tels qu'une toxicité digestive, rénale et cardiovasculaire donc ils nécessitent une surveillance étroite [129].

10.1.1.2 - Les antalgiques :

Ce sont les paliers I et II qui sont utilisés : paracétamol, tramadol, codéine.

L'utilisation des morphiniques (pallier III) est exceptionnelle au cours de la PR, d'autant que leurs effets indésirables sont fréquents. [130]

10.1.1.3 - Les corticoïdes (anti-inflammatoires stéroïdiens) :

Ils sont mis en place uniquement en cas d'efficacité insuffisante des AINS lors de la mise en place du traitement de fond ou en cas de poussées sévères. En raison des nombreux effets indésirables (diabète, ulcère, hypertension artérielle), les corticoïdes doivent être prescrits à la plus faible dose possible (idéalement 0,15 mg/kg/j) et sur la période la plus courte possible (maximum 6 mois). Des posologies inférieures à 10mg par jour de prednisone ou équivalent sont habituellement utilisées. De fortes doses de cortisone (bolus cortisoniques) variant de 500mg à 1g de prednisolone par jour sur un à trois jours de suite peuvent être utilisées en cas de poussées sévères [131].

Une corticothérapie à demi-vie courte par voie orale comme la prednisone est recommandée. L'arrêt des corticoïdes se fait de façon progressive pour éviter les phénomènes d'effet rebond. Il est nécessaire de rappeler aux patients certaines règles hygiéno-diététiques à tenir lors d'un traitement par corticoïdes au long cours, notamment une alimentation moins grasse, moins sucrée et moins salée.

Une prévention de l'ostéoporose doit être mise en place quand un patient prend une corticothérapie systémique prolongée : une prise de calcium et de vitamine D est alors ajoutée à l'ordonnance du patient. [132]

10.1.1.4 - Traitements locaux :

Il est possible de réaliser des injections locales de corticoïdes dans l'articulation ou autour de celle-ci. Les corticoïdes injectés sont par exemple l'hexacétonide de triamcinolone ou de la bétaméthasone. Il est nécessaire de respecter au moins trois mois entre deux injections dans une même articulation.

Des injections intra-articulaires d'un isotope radioactif à durée d'action plus longue peuvent également être faites, ce qui permet d'inhiber l'épaississement de la membrane et l'épanchement de liquide synovial . En cas de rechute après une première injection de l'isotope, une nouvelle administration peut être réalisée après un délai de 6 mois. Les infiltrations sont des compléments aux traitements de fond . [133]

10.1.2 - Les traitements de fond (DMARDs) :

La prescription précoce d'un traitement de fond est indispensable ; en effet les **DMARDs** (disease-modifying anti-rheumatic drugs) ont démontré leur efficacité sur l'activité de la PR et certains d'entre eux réduisent la progression des lésions articulaires structurales [134].

Le but des DMARDs est d'aboutir à :

- Une rémission, ou au moins l'obtention d'une activité faible de la PR ;
- La prévention des lésions et du handicap ;
- Une qualité de vie correcte du patient.

Les DMARDs sont des médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs. Ils sont classés comme traitements de fond conventionnels (**csDMARDs**), comme traitements de fond biologiques (**bdDMARDs**) ou bien comme traitements de fond synthétiques dirigés sur une cible particulière (**tsDMARDs**). Ces deux dernières catégories sont généralement prescrites après l'échec d'un DMARD conventionnel [135]

Le rhumatologue fait le choix du traitement de fond le plus adapté en se basant sur :

- L'estimation de la sévérité de la maladie ;
- Le rapport bénéfice/risque ;
- La rapidité d'action (les anti-TNF α , le léflunomide, le méthotrexate ont une action rapide) ;
- La démonstration d'un effet sur la réduction de la progression des signes radiologiques (anti-TNF α , léflunomide, méthotrexate, sulfasalazine) ;
- L'existence de comorbidités associées.

Actuellement, le traitement de fond prescrit en 1ère intention est le méthotrexate [136] .

10.1.2.1-Les traitements de fond conventionnels ou csDMARDs :

- Le Méthotrexate (MTX) :

Le service médical rendu du **MTX** est important car ce dernier est peu cher, efficace et bien toléré 55. Ce qui fait que, hormis dans les cas particulièrement sévères ou de non tolérance, le méthotrexate est le traitement de fond attribué en premier choix dans la PR [137].

C'est un médicament utilisé en oncologie à fortes doses et comme immunosuppresseur à faible dose. Il est utilisé dans la PR surtout depuis les années 1980 [138] .

Le MTX agit par antagonisme de l'acide folique en inhibant la dihydrofolate réductase (**DHFR**), ce qui inhibe la prolifération des cellules T. Mais ce mécanisme n'est pas suffisant pour comprendre le mode d'action de cette molécule. En effet, la voie de signalisation de l'adénosine semble être la piste privilégiée. Le méthotrexate inhibe l'**AICAR** (l'aminimidazole-4carboxamide ribonucléotide) transformylase, ce qui entraîne une accumulation intracellulaire d'AICAR et une augmentation de la libération d'adénosine, supprimant ainsi de nombreuses réactions inflammatoires et immunitaires 57. Une instauration du MTX à 10-15mg en une prise unique par semaine par voie orale est

recommandée, avec ensuite une augmentation des doses pour atteindre environ 0.3 mg/kg/semaine donc entre 15 et 25 mg par semaine. Le dosage du MTX varie selon l'efficacité et la tolérance du patient. Si il existe une intolérance ou une efficacité insuffisante du MTX per os, le médecin rhumatologue pourra alors proposer la mise en place d'un traitement par voie sous-cutané [139].

Les effets du MTX sont souvent obtenus dans les six premiers mois, avec une amélioration de symptômes, de la mobilité des articulations et de la qualité de vie du patient [140].

Le MTX se présente sous forme de comprimés (IMETH, NOVATREX, METHOTREXATE BELLON), de seringues-préremplies par voie sous-cutanée (IMETH, METOJECT), de stylos préremplis par la même voie précédente (METOJECT, NORDIMET) ou d'ampoules à injecter par voie intramusculaire ou sous-cutanée (METHOTREXATE BIODIM). Un des rôles du pharmacien est de rappeler au patient que le MTX dans toutes ses formes d'administration ne se prend qu'**une seule fois par semaine** et non tous les jours [141].

Une co-prescription à base d'acide folique (vitamine B9) est retrouvée pour limiter les effets indésirables du MTX (anémie, cytolysé hépatique, stomatite, nausées, diarrhée). Cette vitamine est généralement prise 48h après l'administration du méthotrexate, à hauteur de 5mg/semaine .

Les patients traités par MTX sont régulièrement suivis (prise de sang, examen clinique) pour surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables dont notamment les problèmes hépatiques, les infections, les troubles pulmonaires et sanguins 56. Concernant les effets indésirables, ceux qui sont les plus souvent retrouvés sont d'ordre digestif (diarrhées, nausées etc.) .

Les contre-indications au MTX sont la grossesse ou l'absence de contraception efficace, l'insuffisance rénale sévère ou l'existence de pathologies hépatiques sévères .

- La Sulfasalazine :

Le service médical rendu (**SMR**) de cette spécialité est important.

La Sulfasalazine (SALAZOPYRINE) appartient à la famille de sulfamides et des salicylés. Son mécanisme d'action sur la PR n'est pas bien établi mais il possède une activité antiinflammatoire sur la muqueuse intestinale 56. Ce médicament est prescrit en cas de contre-indications ou d'intolérance au MTX. Il peut aussi être mis en place en association avec le MTX.

La posologie initiale est de 1g/jour puis elle sera augmentée par paliers hebdomadaires jusqu'à 2 à 3 grammes par jour .

Ses effets indésirables sont surtout digestifs (nausées, troubles de la digestion) et certains patients peuvent développer une hypersensibilité à cette substance .

- Le Léflunomide et l'Azathioprine :

Ces deux substances sont des immunosuppresseurs indiqués lorsque le méthotrexate n'est pas suffisamment efficace .

Le Léflunomide (ARAVA) inhibe la synthèse de novo des pyrimidines pour ainsi entraîner le blocage des lymphocytes T activés .

La posologie du léflunomide est de 100mg par jour pendant trois jours, puis de 20mg par jour en une prise orale .

Un délai de 4 à 6 semaines voire de plusieurs mois est nécessaire pour que l'effet de ce médicament apparaisse, il a donc une action lente .

C'est un médicament à prescription restreinte : il ne peut être prescrit que par un médecin rhumatologue ou par un spécialiste en médecine interne.

Il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être puisqu'il expose à un risque de malformations pour le fœtus, ainsi une contraception efficace est indispensable chez tous les patients (hommes et femmes) en âge de procréer, pendant le traitement et après l'arrêt de celui-ci puisqu'un métabolite persiste dans le sang pendant une longue période qui peut aller jusqu'à 2 ans, selon les individus.

Le léflunomide peut provoquer une perte de poids, une augmentation de la pression artérielle et une diminution de la sensibilité des extrémités .

L'Azathioprine (IMUREL) inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux qui entrent dans la constitution des acides nucléiques, ce qui empêche la prolifération cellulaire. Ce médicament peut être proposé notamment dans certaines formes sévères de la maladie .

Son effet immunosuppresseur est lent à apparaître, allant jusqu'à plusieurs mois après l'instauration du traitement.

La posologie est strictement individuelle, il existe des comprimés de 25mg ou de 50mg.

En début de traitement, le patient devra être suivi avec des analyses de sang fréquentes pour surveiller l'apparition d'anomalies de la numération formule sanguine.

Les patients prenant ce traitement doivent éviter les expositions prolongées au soleil et se protéger des rayons UV car l'azathioprine expose à un risque plus élevé de cancer cutané .

- Les antipaludéens de synthèse :

Des antipaludéens comme **la Chloroquine (NIVAQUINE)** et **l'Hydroxychloroquine (PLAQUENIL)** sont également utilisés dans le traitement de la PR grâce à leur propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. Ils agissent en diminuant les symptômes de la maladie mais n'ont pas de rôle sur la prévention de la destruction articulaire .

Ces traitements sont de moins en moins mis en place, ils sont surtout utilisés dans le traitement des formes débutantes et peu actives, en association avec le méthotrexate ou la sulfasalazine .

La chloroquine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement, sauf en cas d'absolue nécessité. Les patients hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et durant huit mois après l'arrêt de celui-ci. Un suivi ophtalmique régulier est mis en place pour surveiller l'apparition de rétinopathies.

10.1.2.2-Les traitements de fond biologiques ou bDMARDs :

Les traitements de fond biologiques ou biomédicaments ne sont pas des médicaments de première intention, mais les PR actives sévères peuvent justifier leur association d'emblée avec un traitement de fond conventionnel. Chez les patients insuffisamment répondeurs ou en présence de facteur de mauvais pronostic, l'addition d'un bio-médicament peut être proposé. Tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association avec le MTX ou un autre csDMARD .

Ils agissent sur les cellules de l'immunité, ce qui peut ainsi réduire les défenses immunitaires de l'organisme contre les infections. Avant la mise en place de ces traitements, un bilan préalable est réalisé pour dépister une éventuelle infection, en particulier une tuberculose active ou latente 56. Il faut aussi rechercher la présence d'une insuffisance cardiaque, mais aussi une infection bucco-dentaire qui pourrait se compliquer par une infection plus grave des valves du cœur 56. Un dépistage de l'hépatite B est également recommandé avant de débiter le traitement .

-Les agents anti-TNF α :

Dans cette catégorie, sont retrouvés des anticorps monoclonaux comme l'**adalimumab (HUMIRA)**, le **certolizumab (CIMZIA)**, le **golimumab (SIMPONI)**, l'**infliximab (REMICADE)**. Il existe aussi l'Etanercept (ENBREL) qui est un récepteur soluble du TNF α . Il inhibe compétitivement la liaison du TNF α à ses récepteurs de surface.

Ils agissent en bloquant une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules immunitaires :

le Tumor Necrosis Factor α (TNF α). Ce dernier joue un rôle central dans la progression de la PR, puisqu'il est impliqué dans la réponse inflammatoire et la destruction articulaire.

Les anti-TNF α sont administrés par injections intraveineuses à l'hôpital de jour (uniquement l'Infliximab) ou par injections sous-cutanée par une infirmière ou le patient lui-même.

Le patient doit surveiller tout signe d'infection (fièvre, perte de poids) puisqu'une petite infection peut devenir extrêmement grave chez une personne traitée par anti-TNF α .

Les patients traités par anti-TNF α sont suivis :

- Sur le plan clinique : recherche d'effets indésirables comme des infections. En cas d'infection, il faut arrêter momentanément le traitement par anti-TNF α après avis spécialisé en rhumatologie.

- Sur le plan biologique : un hémogramme et un dosage des transaminases.

Cette surveillance est réalisée à 1 mois, à 3 mois puis tous les 3 mois pour l'étanercept et l'adalimumab, et à chaque perfusion pour l'infliximab.

En cas d'absence de réponse EULAR au bout de 12 semaines, il sera recommandé d'arrêter le traitement anti-TNF α pour modifier la prise en charge thérapeutique.

En cas d'impossibilité d'utiliser un csDMARD en association, il faut éviter d'initier un anticorps monoclonal anti-TNF α en monothérapie car il a été montré que les anticorps monoclonaux anti-TNF α utilisés en monothérapie ont une moindre efficacité clinique que la combinaison au MTX, en partie liée à l'immunisation anti médicament, plus fréquente en

l'absence de MTX 48. Infliximab et golimumab doivent être systématiquement associés au MTX, toutefois les autres anti-TNF α peuvent, au besoin, être utilisés seuls.

-Le Rituximab (MABTHERA, RIXATHON, TRUXIMA) :

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule de surface CD20 présente sur les lymphocytes B, entraînant ainsi leur lyse.

Il est utilisé chez les adultes présentant une efficacité insuffisante de leur précédent traitement de fond (dont au moins un anti-TNF α). Il est alors utilisé en association au MTX.

Il se présente sous forme de solution pour perfusion et est administré à l'hôpital.

Tout comme les anti-TNF α , le rituximab expose à un risque d'infection. D'autre part, le patient doit être particulièrement vigilant quant à la survenue de réactions cutanées, ce qui nécessiterait l'arrêt du traitement.

Le rituximab est administré par cycle de deux perfusions IV séparées par 2 semaines. À la 24^e semaine, s'il persiste une activité résiduelle de la maladie, un nouveau cycle est instauré. Sans activité résiduelle, le retraitement sera reporté et instauré dès que la maladie redevient active.

- Les antagonistes de l'interleukine -6 (anti-IL6) :

Les anti-IL6, tocilizumab (ROACTEMRA) et sarilumab (KEVZARA) sont des anticorps monoclonaux.

Ils agissent en bloquant l'action de l'IL-6, une cytokine jouant un rôle important dans l'inflammation et qui est particulièrement présente chez les patients atteints de PR.

Ils sont utilisés dans le traitement de la PR active modérée à sévère de l'adulte, en association au MTX, en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fonds (conventionnel ou anti-TNF α). Dans certains cas, ils peuvent être utilisés seuls.

Ils sont administrés par voie intraveineuse uniquement à l'hôpital, ou alors par voie sous-cutanée. Le tocilizumab s'administre par voie sous-cutanée une fois par semaine. Le sarilumab s'administre par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.

Tout comme les autres biomédicaments cités précédemment, les anti-IL6 exposent à un risque accru d'infection. Une surveillance biologique doit être effectuée car ces médicaments exposent à des effets indésirables comme une hyperlipidémie, des perforations digestives, une baisse des leucocytes et des atteintes hépatiques. Il existe également un risque allergique.

-Abatacept :

C'est une protéine soluble de fusion composée de la partie active de l'antigène 4 cytotoxique associée au LT (**CTLA-4**) et d'une partie IgG1.

Cette molécule peut être utilisée en cas d'échec à un traitement de fond conventionnel comme le MTX, ou après échec d'au moins un anti-TNF α . En revanche, l'abatacept n'est ni remboursable, ni agréé aux collectivités dans la PR très active et évolutive chez des adultes non précédemment traités par le MTX.

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les réactions à l'injection, les infections sévères, les cancers et les accidents thromboemboliques. Considérant le risque identifié rare,

mais grave, de réactions systémiques à l'injection tels que des réactions anaphylactiques lors des administrations par voie sous-cutanée, la 1ère injection d'abatcept doit être réalisée dans une structure de soins adaptée.

Ce traitement s'administre soit en perfusion IV de 30 minutes aux semaines 2 et 4, et puis toutes les 4 semaines, ou soit par voie SC toutes les semaines.

10.1.2.3-Les traitements de fond synthétiques ciblés ou tsDMARDs

-Les inhibiteurs des Janus kinases :

Ces médicaments s'administrent par voie orale sous forme de comprimés à avaler.

Les molécules disponibles sont le baricitinib (OLUMIANT), upadacitinib (RINVOQ), le tofacitinib (XELJANZ) ainsi que le filgotinib (JYSELECA). Ils sont indiqués dans la PR de l'adulte, seuls ou en association avec le MTX, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements de fond.

Ils agissent en bloquant des Janus kinases (**JAK**), des enzymes jouant un rôle dans la production de cytokines qui interviennent dans l'inflammation et l'immunité.

Ces traitements exposent eux-aussi à un risque d'infection, ce qui nécessite une surveillance de la part du patient. Ils peuvent aussi entraîner des lésions hépatiques, une hyperlipidémie, des phlébites et des embolies pulmonaires. Le patient doit alors surveiller l'apparition de symptômes évoquant une embolie pulmonaire : un essoufflement soudain ou une difficulté à respirer, une douleur à la poitrine ou au dos, une toux sanglante, une transpiration excessive, la peau moite ou bleuâtre.

Le **Tofacitinib** est l'un des premiers anti JAK utilisés : tout comme le baricitinib, il est commercialisé en France depuis 2017. C'est un inhibiteur sélectif et réversible des **JAK 1** et **3** ; il a aussi une action indirecte sur des cytokines JAK indépendantes comme le TNF α , sa production étant sous influence de l'IL-6. Il s'administre par voie orale, deux fois par jour. C'est un traitement de 2ème intention après échec du MTX, ou en 3ème intention après échec d'un bDMARD. Il est utilisé en association avec le MTX sauf s'il existe une intolérance à cette substance : dans ce cas l'AMM prévoit une utilisation en monothérapie. La dose recommandée pour le XELJANZ est de 5mg administrés deux fois par jour.

Le **Baricitinib** est un inhibiteur réversible et sélectif des Janus kinases 1 et 2 : il inhibe ainsi le **GM-CSF**, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-23 et l'interféron-gamma. Il existe en comprimés pelliculés dosés à 2mg ou 4mg mais la posologie recommandée est de 4mg une fois par jour.

D'autres anti-JAK ont récemment été ajoutés sur le marché ; le filgotinib (JYSELECA) et l'upadacitinib (RINVOQ). La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour. Quant au filgotinib, la dose recommandée est de 200mg une fois par jour ou 100mg une fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. La HAS considère que le filgotinib n'a pas sa place dans la PR chez les hommes en raison d'un risque possiblement irréversible sur la spermatogénèse non identifié avec les autres anti-JAK.

Avant d'initier le traitement par anti-JAK, plusieurs points sont surveillés :

- Evaluation du rapport bénéfice/risque chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ;
- La réalisation d'un test de dépistage d'une hépatite virale ;

- La vérification du statut vaccinal ;
- La vérification des paramètres biologiques.

10.1.2.4-Les autres traitements de fond de la PR :

- L'Anakinra (KINERET) :

C'est un bDMARD de dernier recours dans la PR. Il neutralise l'activité de l'IL-1 en se liant à son récepteur, permettant ainsi de réduire l'inflammation .

Il est administré par voie sous-cutanée en une injection quotidienne, si possible à la même heure. L'ordonnance initiale est hospitalière, elle est faite soit par un rhumatologue ou un médecin spécialiste en médecine interne.

Il faut surveiller l'apparition de manifestations allergiques.

- Ciclosporine et pénicillamine :

Selon l'HAS, ces deux csDMARDs n'ont plus leur place dans la stratégie thérapeutique de la PR.

10.1.2.5-Stratégie thérapeutique :

Le méthotrexate est d'abord mis en place puis évalué (efficacité et tolérance) au bout de 3 mois. Si la réponse au MTX est insuffisante, il est possible d'augmenter son dosage ou alors de passer à une forme sous-cutanée si ce n'était pas déjà le cas. En cas de contre-indication au MTX, il est possible de mettre en place de la sulfasalazine ou du léflunomide.

Si ces mesures restent toujours inefficaces, il existe plusieurs options :

- Mettre en place une trithérapie associant le MTX, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine.

- Associer le MTX à un traitement ciblé biologique (bDMARD) ou synthétique (tsDMARD)

Les patients en échec d'une première thérapeutique ciblée (biologique ou synthétique ciblé) doivent être traités par une autre thérapeutique ciblée de mécanisme d'action similaire ou différent (Figure 11) 48. En cas de PR active sévère d'emblée, il est possible de mettre en place directement une association de médicaments de fond classiques : méthotrexate + sulfasalazine + hydroxychloroquine, ou méthotrexate + anti-TNF α 54.

-PR et femme enceinte/en âge de procréer :

Durant la grossesse, la PR s'améliore généralement vers la fin du 1er trimestre. Tous les AINS sont contre-indiqués après la 24ème semaine aménorrhée puisqu'ils présentent un risque de fermeture prématurée du canal artériel et de néphropathie chez le fœtus. Quant au célécoxib, il est contre-indiqué pendant toute la grossesse. Ces AINS seront substitués au besoin par une corticothérapie orale à faible dose.

Les médicaments de fond potentiellement tératogènes tels que le MTX et le léflunomide, ou génotoxiques comme la chloroquine, et ceux dont la sécurité d'emploi pour le fœtus n'est pas établie (abatacept, anti-TNF α , rituximab, tocilizumab) demandent une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

10.2-Les traitements non médicamenteux de la PR :

10.2.1-kinésithérapie et ergothérapie :

Les kinésithérapeutes et les ergothérapeutes jouent un rôle de rééducation de la PR pour soulager les douleurs, prévenir et limiter les dommages articulaires et entretenir la mobilité des articulations.

Les séances de kinésithérapie doivent être courtes et répétées dans la journée. Le kinésithérapeute peut alors réaliser des massages décontracturants et travailler sur toutes les articulations.

L'ergothérapie consiste à apprendre au patient à préserver son autonomie, en adaptant ses gestes et son environnement. Cela permet de faciliter des gestes devenus impossibles ou difficiles à effectuer comme tenir des couverts, écrire etc. Les ergothérapeutes peuvent alors permettre la confection d'orthèse.

Lors des crises inflammatoires, il est possible d'appliquer du froid sur les articulations touchées avec l'aide d'une vessie de glace par exemple.

10.2.2-La méditation de pleine conscience :

C'est une forme de méditation où l'attention est portée sur le moment présent : il s'agit de se concentrer sur sa propre respiration et de prendre conscience de ses pensées sans vouloir les contrôler ni les juger.

La pleine conscience semble apporter un bénéfice sur la douleur et le bien-être des patients atteints de PR .

10.2.3-La pédicurie-podologie :

Le pied est une articulation qui peut être atteinte lors d'une PR, ce qui peut entraîner des déformations sources de handicap. Le spécialiste a pour rôle de traiter les anomalies unguéales et les hyperkératoses localisées des pieds (durillons, cors) des patients atteints de PR.

10.2.4-Le soutien psychologique :

Il est primordial de prendre en compte le retentissement psychologique de la PR. L'intervention d'un psychologue ou d'un psychiatre peut alors être proposée au patient pour apporter écoute, soutien et accompagnement.

10.2.5-L'éducation thérapeutique du patient (ETP) :

L'ETP prend une véritable place dans la prise en charge médicale de la PR : elle est réalisée par une équipe pluri-professionnelle et permet au patient de développer des compétences :

- Connaître et comprendre la maladie et les traitements médicamenteux et non médicamenteux ;
- Acquérir les gestes respectant les règles de protection articulaire ;
- Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (équilibre diététique, programme d'activité physique, etc.) ;
- Prévenir des complications évitables ;

- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie, etc. ;
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

10.2.6-La kinébalnéothérapie :

La kinébalnéothérapie permet de faire travailler les articulations et les muscles dans de l'eau chauffée (environ 35° C). Elle est généralement utile mais ne doit pas être pratiquée pendant les périodes de poussée inflammatoire. Cette technique permet la décontraction musculaire, l'augmentation de la flexibilité articulaire et la marche, même chez les personnes qui souffrent de PR sévère au niveau des hanches et des genoux.

10.2.7-La cryothérapie :

Une étude non contrôlée 70 a montré que la cryothérapie locale (air froid à -30°C ou vapeurs d'azote liquide à -160°C) pendant 3 minutes 2 fois par jour pendant 10 jours sur les genoux et les mains réduisait de façon significative les taux sériques du TNF α et tendait à faire diminuer ceux de l'IL-6 chez 40 patients atteints de PR.

Ainsi, la cryothérapie pourrait être une thérapie intéressante en tant que traitement adjuvant pour son effet anti-inflammatoire et par conséquent son effet antalgique.

10.2.8-Les dispositifs médicaux (DM) :

Les **DM** permettent de prévenir les déformations articulaires et ainsi diminuer les douleurs qui seraient apparues. Ils sont confectionnés sur mesure par les kinésithérapeutes et les ergothérapeutes. Dans ces appareillages, il y a les orthèses et semelles orthopédiques, les attelles, les chaussures orthopédiques, les aides techniques, les aides mécaniques (cannes, béquilles, déambulateur). Ils sont à but palliatif et améliorent l'autonomie en cas d'atteinte articulaire sévère.

10.2.9-La chirurgie :

Elle est proposée après un avis pluridisciplinaire médico-chirurgical, lorsque le traitement médical n'est pas suffisant. Il peut alors s'agir de synovectomie, arthroplastie, voire arthrodèse, selon l'atteinte articulaire. L'ablation de nodules rhumatoïde peut aussi être à l'origine d'une exérèse chirurgicale.

10.2.10-L'activité physique :

D'autres outils comme la pratique d'une activité physique permettent une meilleure prise en charge de la PR. Associée à des exercices spécifiques, l'activité physique est bénéfique pour la santé : elle diminue le risque global de morbidité et de mortalité prématurée chez les patients atteints de PR. L'intérêt de l'activité physique dans la PR sera traité dans la suite de cette thèse.

11-Prise en charge globale :

Un point important est l'adhésion thérapeutique du patient pour assurer son observance et le maintien de sa prise en charge. Il est alors recommandé d'évaluer l'adhésion du patient à chaque consultation et il est possible de mettre en place des séances d'**ETP** ou d'utiliser l'entretien motivationnel pour faire adhérer le patient à sa prise en charge.

Un dépistage et une évaluation périodique des comorbidités, de leurs facteurs de risque et de leur prise en charge doivent être réalisés. Il est important de rappeler des conseils d'hygiène de vie (activité physique régulière, arrêt du tabac, alimentation équilibrée, etc.) et de veiller à la mise à jour des vaccinations (la grippe annuellement, la diphtérie-tétanos-poliomyélite tous les 10/20 ans et le pneumocoque tous les 5 ans). Cependant, les vaccins vivants sont contreindiqués après l'introduction d'un traitement immunosuppresseur.

II. PARTIE
PRATIQUE

III. Objectifs

1.Objectif principal:

Rechercher une association entre les molécules HLA de classe II et la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde.

2.Objectifs secondaires:

Etudier l'association entre les allèles HLA de classe II et la présence des auto-anticorps.

Rechercher une éventuelle association entre les allèles du Shared épitope et la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde.

IV.MATERIEL ET

METHODES

1. Matériel:

1.1 - Matériel biologique:

1.1.1 - Cadre et type d'étude:

Il s'agit d'une étude Cas-Témoin à caractère rétrospectif. Elle s'est déroulée au sein de l'unité d'immunologie de l'UHU Hassiba ben Bouali (CHU de Blida). Les patients ont été recrutés à partir du service de rhumatologie de l'EPH «Ibrahim Tirichine » durant une période de six mois allant de Novembre 2011 jusqu'au mois d'Avril 2023

1.1.2 - Population d'étude:

- **Les 130 malades** ont été choisis selon les critères suivants:

Les critères d'inclusion:

Tout patient consulté ou hospitalisé dans le service de rhumatologie durant la période d'étude et remplissant au moins 4 des 7 critères pour la PR, tels que définis par l'ACR.

Les critères d'exclusion: sont exclus de l'étude:

- . Les patients, chez lesquelles on a suspecté une polyarthrite rhumatoïde.
- . Les patients ayant moins de 15 ans.
- . Ceux dont le bilan est incomplet.

Les caractéristiques démographiques de notre échantillon de malades:

- Age:

L'âge moyen des patients est de 49 ans avec des extrêmes de 20 à 84 ans. Le pic de fréquence de la maladie se situe entre 40 et 60 ans.

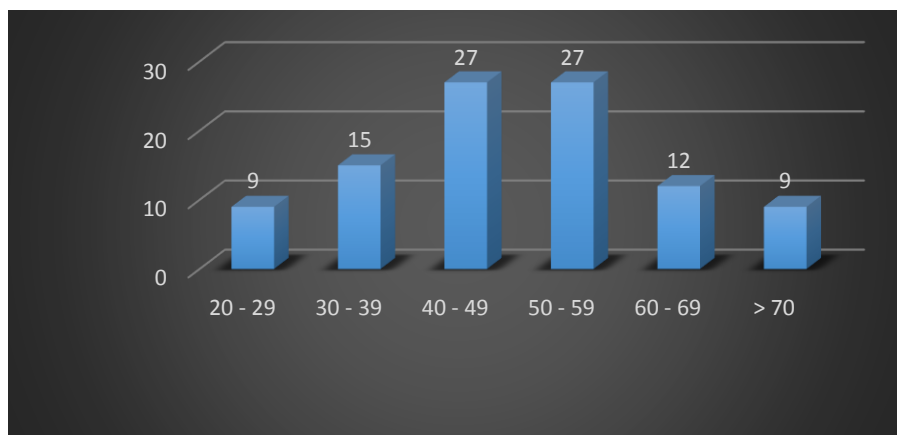


Figure 19: Répartition des patients atteints de PR selon les tranches d'âge

- Sexe:

Les femmes atteintes de PR représentent 80% des cas avec un sexe ratio de 4/1.

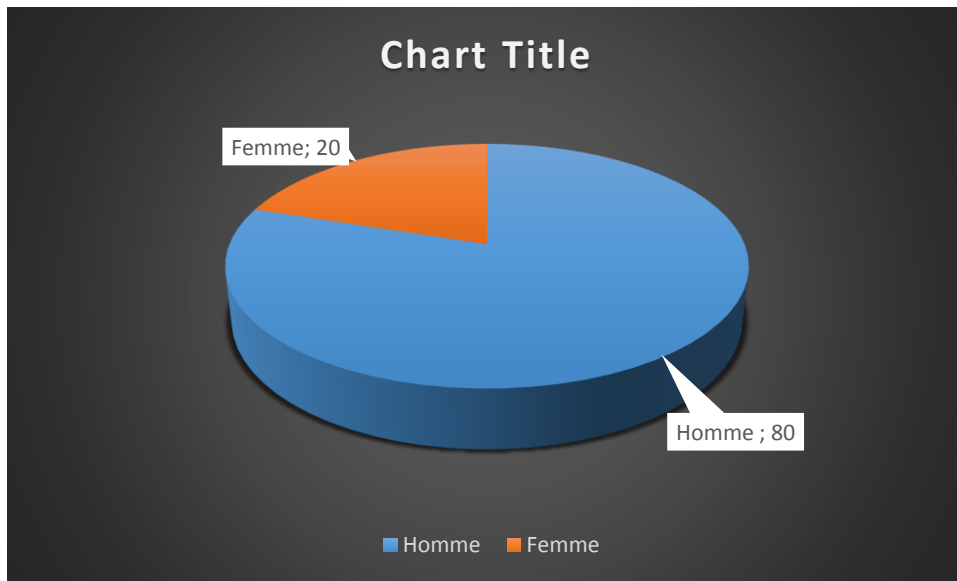


Figure 20: Répartition des patients atteints de PR selon le sexe

Pour l'étude génétique, parmi les 130 patients de notre échantillon, 40 ont bénéficié d'un typage HLA par la technique PCR/SSP.

- **La population témoin** est recrutée au niveau du centre de transfusions sanguine (CHU Beni messous). Elle est composée de 90 sujets sains et indemnes de toute pathologie rhumatismale inflammatoire, d'âge moyen de 28 ans dont 79 sujets sont des femmes et 11 hommes.

1.2. Matériel non biologique:

• **Fiche de renseignement:** Elle a été établie pour chaque patient au moment de recrutement (voir Annexel).

• **Appareillage (voir Annexe 11):**

- Laser néphélémètre type BN prospec-marque Dade behring
- Densitomètre pour l'électrophorèse des protéines type process 24 marque Helena
- Microscope à fluorescence type Jenamed 2 marque Carl Zeiss iena
- Lecteur ELISA(spectrophotomètre)type MRXe marque Dinex magellan biosciences

Vortex

- Thermoblock

- Microcentrifugeuse
- Thermocycleur pour PCR type 9700 marque Applied biosystem (adapté au format des plaques 96 puits, aux tubes à parois minces de 0,2 ml)
- Four à micro-ondes (préparation des solutions d'agarose)
- Chambre de migration
- Générateur pour cuve d'électrophorèse (capacité minimum 150V),

Appareil photographique ou système capteur d'image type Geldoc marque Bio-Rad.

Transilluminateur marque Bio-Rad(Lecteur UV pour électrophorèse sur gel).

- **Instrumentations:**

-Tubes citraté, hépariné,sec et ACD.

- Eppendorf

-Column

-Pipettes 20ul,200µl et 500µl

-Pipettes (telles que Gilson® P-20,Gilson® P200 Pipetman®)

-Embouts de pipettes jetables.

2. Méthodes:

2.1. Bilan inflammatoire : deux marqueurs de l'inflammation sont dosés:

- La vitesse de sédimentation (VS):

Principe :La détermination de la vitesse de sédimentation des globules rouges repose sur le principe que dans du sang rendu incoagulable,les globules rouges sédimentent spontanément avec une certaine vitesse. Cette vitesse est liée à l'équilibre protéique du plasma. Normalement, elle est lente. Dans un grand nombre de maladie (syndrome inflammatoire), elle est augmentée, en raison de l'augmentation des protéines dans le plasma. La hauteur de la colonne de plasma au dessus de la couche de globules rouges mesurée en mm représente la vitesse de sédimentation.

Protocole:(voir annexe 2)

Valeurs de références:

Hommes:1 à 10 mm par heure (Europe) 1 à 25 mm par heure pour l'Afrique.

Femmes : 3 à 14 mm par heure (Europe) 3 à 25 mm par heure pour l'Afrique.

- La protéine C-réactive (CRP):

Principe:Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine. Le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique. Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes.

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

Protocole:(voir annexe 3)

Lecture:

Réaction négative : La suspension reste homogène

Réaction positive: Agglutination nette en 2 minutes.

La sensibilité du test CRP LATEX étant de 6 mg/l. Les sérums donnant une réaction positive ont une concentration supérieure à 6mg/l de CRP.

2.2. Bilan d'auto-immunité:

-Facteurs rhumatoïdes: Les méthodes de dosage des facteurs rhumatoïdes utilisées sont:

- **Réaction au Latex:**

Principe:

C'est une technique d'agglutination de particules recouverts d'Ig humaines. De réalisation facile sur lame, elle devra être associée à une autre technique car sujette à des faux positifs.

Protocole:(voir annexe 4).

Lecture et interprétation:

Réaction positive (agglutination): présence de facteurs rhumatoïdes dont la concentration peut être estimée grâce à la technique semi-quantitative (valeur supérieur à 8 UI/mL).

Réaction négative (suspension homogène) : absence de facteurs rhumatoïdes (valeur inférieur à 8 UI/mL) ou présence à un taux inférieur à la limite de détection (environ 8 UI/ml).

- **Technique de Waaler rose:**

Principe:

C'est une technique d'hémagglutination passive utilisant des hématies de mouton recouverts d'Ig 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 hétéroanticorps. Le titre obtenu par dilution sur lame ou mieux en microplaque est transformé en UI/ml grâce à un étalon OMS.

Protocole:(voir annexe 5)

Lecture et interprétation:

Examiner macroscopiquement la présence ou l'absence d'agglutination visible en évitant immédiatement tout mouvement ou soulever la lame lors de l'observation. La présence d'une agglutination visible indique une concentration en HF égale ou supérieure à 8.

Le titre, dans le procédé semi-quantitatif, est définie comme étant la dilution la plus élevée présentant une hémagglutination positive.

- Anticorps anti peptides citrullinés: On a utilisé la technique **d'ELISA**

Principe:

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

Protocole:(Voir annexe 6).

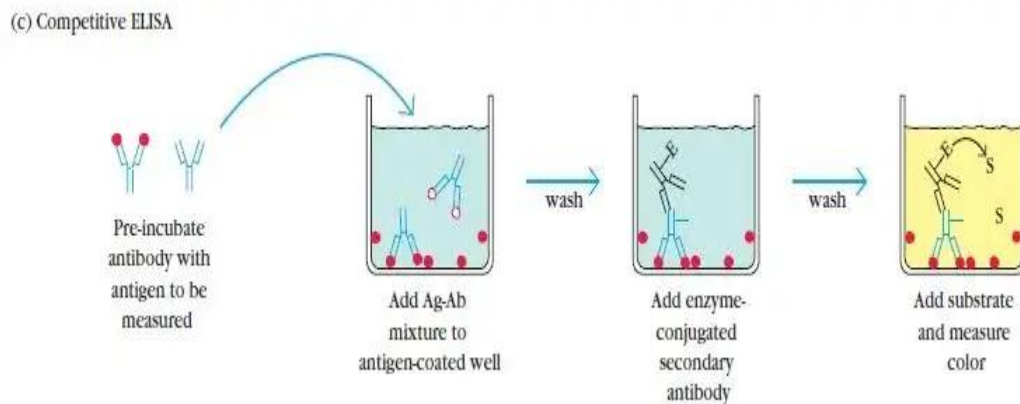


Figure 21: Principe de la technique d'ELISA

Lecture:

La mesure photométrique de l'intensité de coloration doit être faite à la longueur d'onde 450 nm avec une longueur d'onde de référence comprise entre 630nm et 650nm dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction, avant de mesurer, agiter soigneusement la microplaque pour s'assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.

Calculs des resultats:

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

DO du controle ou de l'échantillon patient/ DO du calibrateur 2= Ratio

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

Ratio	Résultats
$\leq 1,0$	Négatif
> 1.0	Positif

Tableau 5 : les Résultats de ratio

-Dosage quantitatif: La courbe standard à partir de laquelle la concentration des anticorps anti-CCP dans les échantillons patients aura être lue, est obtenue en tracant une courbe point à point reliant les valeurs de DO mesurées pou les 3 sérums de calibration (linéaire,axe y) contre les unités de concentrations correspondantes(logarithmique,axe x).

La courbe standard peut être calculée par ordinateur en utilisant un des modes suivants: régression logistique à 4 paramètres, régression logistique à 5 paramètres,spline d'ajustement, courbe log-logit et courbe lim/limit.

- Facteurs anti-nucléaires:

Ils sont dosés par la technique **d'Immunofluorescence indirecte (IFI):**

Principe:

Ce kit est exclusivement destiné au dosage in vitro des anticorps humains dans le sérum ou le plasma.Le dosage peut être réalisé de manière qualitative ou quantitative.

Les combinaisons de substrats sont incubées avec l'échantillon patient dilué. Si une réaction positive est obtenue,les anticorps spécifiques de classes IgA, IgG et IgM sefixent sur les antigènes.Dans une seconde étape, les anticorps fixés sont révélés avec des anticorps anti-humain couplés à la fluorescéine, les rendant ainsi visibles avec un microscope à fluorescence.

Protocole:(voir annexe 7)

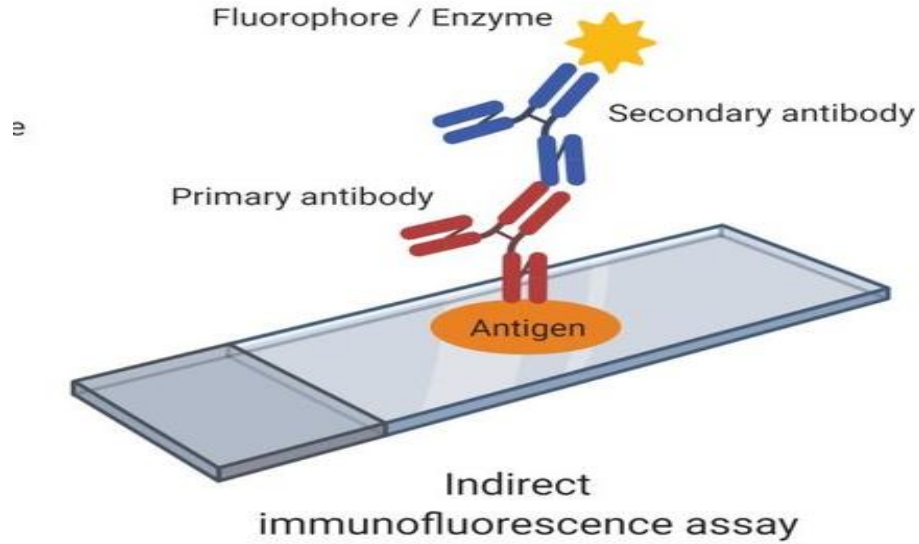


Figure 22: Principe de la technique d'immunofluorescence indirecte

Evaluation: Interpréter la fluorescence au microscope.

- Evaluation qualitative:

Réactivité ANA	Evaluation
Pas de réaction au 1:100	Négative, pas d'AC dirigés contre les noyaux cellulaires détectables dans l'échantillon du patient.
Réaction positive au 1:100	Traces, pour les types IFI aspect homogène, centromère, nucléaire dots, J0-1, aspect typique SSA, SSB, Sm/RNP possible indication dans diverses maladies rhumatismales et autres maladies.
Réaction positive au 1:320	Positive, indication dans diverses maladies rhumatismales et autre maladies.

Tableau 6 : Evaluation qualitative de l'interpréter la fluorescence au microscope

- Evaluation quantitative:

Le titre est défini comme le facteur de dilution auquel la fluorescence spécifique est juste identifiable, ceci doit être comparé à la réaction obtenue en utilisant un sérum négatif dilué à une dilution équivalente.

2.3. Typage HLA:

Il nécessite d'abord l'extraction d'ADN qui permet d'isoler l'ADN de cellules. L'ADN ainsi extrait peut ensuite être utilisé pour des recherches de biologie moléculaire, telles que la PCR. On a utilisé la technique de "buffy coat" qui consiste à mélanger le buffy coat, la couche jaunâtre qui contient les leucocytes ou globules blancs et les plaquettes se trouvant entre les érythrocytes ou globules rouges et le plasma, avec un tampon de lyse qui permet de rompre les membranes des cellules, puis ce mélange est déposé dans une colonne contenant une membrane de silicate qui permet de fixer l'ADN. Seul l'ADN se lie à cette membrane, les protéines et autres impuretés sont éliminées grâce à deux lavages. L'ADN est ensuite récupéré par centrifugation, grâce à un tampon d'élution de pH basique et de faible concentration ionique, dans un tube stérile. Protocole (voire Annexe 8).

La deuxième étape est le contrôle de qualité de l'ADN:

On a utilisé la méthode d'électrophorèse sur gel d'agarose à PH égale à 8,3. C'est une méthode simple et efficace pour la séparation, l'identification et la purification des fragments d'ADN. Elle consiste à faire migrer dans un gel soumis à un champ électrique des molécules chargées négativement, leurs distances de migration dépendent principalement de leurs poids moléculaire, de la concentration d'agarose et de l'intensité du courant appliqué.

Protocole:(voir annexe 9)

La troisième étape est la technique de PCR/SSP:

Principe: La technique PCR-SSP est basée sur le principe que l'amplification par la Taq Polymérase est plus effective lorsque l'amorce oligonucléotidique est parfaitement complémentaire de la séquence de l'ADN cible. Les couples d'amorces sont définis pour être spécifiques d'un seul allèle ou d'un groupe d'allèles. Dans des conditions très précises de PCR, le couple d'amorces spécifiques permet l'amplification des séquences cibles (résultat positif), tandis que les couples d'amorces non complémentaires ne donnent pas d'amplification (résultat négatif). Après la PCR, les fragments d'ADN amplifiés sont séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose et visualisés par coloration avec le bromure d'éthidium sous lumière UV. L'interprétation des résultats PCR-SSP est basée sur la présence ou l'absence de fragment spécifique amplifié. De nombreux facteurs peuvent affecter l'efficacité de la PCR (erreurs de pipetage, mauvaise qualité de l'ADN, présence d'inhibiteurs, etc.), c'est pourquoi un couple d'amorces de contrôle interne est intégré dans chaque réaction PCR. Ce couple d'amorces témoin amplifie une région conservée du gène de la β -globine humaine qui est présente dans tous les échantillons d'ADN et permet de vérifier l'intégrité de la réaction PCR. Dans le cas d'une amplification spécifique d'un allèle HLA (bande positive), la bande du contrôle interne peut être faible ou absente en raison des différences de concentration et de température de fusion entre les couples d'amorces spécifiques et celles du contrôle interne.

Les fragments d'ADN amplifiés spécifiques sont plus petits que le contrôle interne, mais sont plus gros que la bande diffuse des amorces non incorporées. Par conséquent, une réaction

positive spécifique d'un allèle ou d'un groupe d'allèles HLA est visualisée sur le gel par un fragment ADN amplifié qui sera situé entre la bande de contrôle interne et la bande d'amorce non incorporée.

Protocole:(Voire Annexe 10).

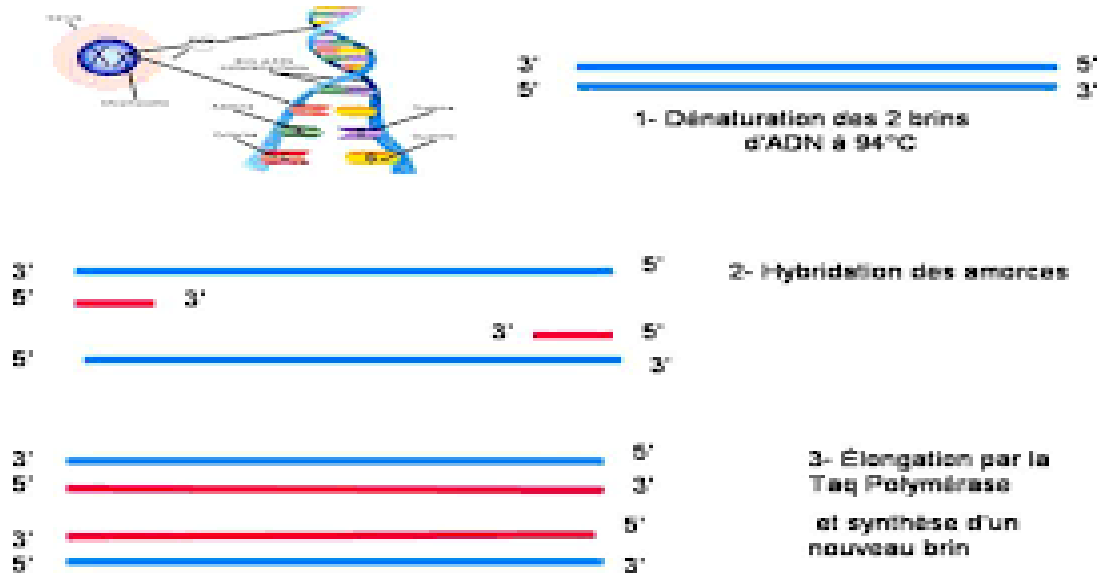


Figure 23: les principales étapes de la réaction de PCR

Analyse des données:

- 1) Une bande de contrôle interne (à migration plus lente) doit toujours être présente dans les puits considérés négatifs (à l'exception du puits témoin contrôle négatif) pour vérifier la parfaite amplification. L'absence d'amplification d'un des puits peut annuler les résultats du test.
- 2) Le gel électrophorétique donnera une bande positive (à migration plus rapide) si le gène HLA spécifique a été amplifié pendant la PCR, indiquant un résultat positif.
- 3) La bande de contrôle interne peut être faible ou absente dans les puits positifs.
- 4) Faire correspondre le schéma des puits positifs aux fiches de travail Micro SSPTM pour définir le type HLA de l'échantillon d'ADN.
- 5) La présence d'une bande de contrôle interne et/ou d'une bande positive dans le puits de contrôle négatif annule les résultats du test.
- 6) Analyses facultatives-logiciel HLA Fusion™.

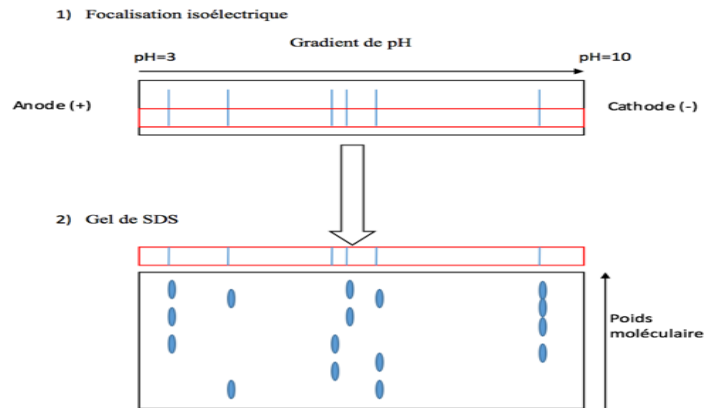


Figure 24: Lecture du gel d'agarose

Interprétation:

La bande de contrôle interne et la large bande d'amorce non incorporée font office de marqueurs de taille. Toute bande visible entre les deux marqueurs doit être considérée comme une bande spécifique positive.

Les mélanges d'amorces HLA Biotest contiennent des amorces témoins qui amplifient un fragment de l'hormone de croissance de l'homme (human growth hormone, HGH), long de 1069 pb.

Ces amorces présentent une concentration plus faible que les paires d'amorces spécifiques des allèles et servent de contrôle interne de l'amplification.

Cette amplification témoin a généralement toujours lieu, c'est-à-dire aussi bien en présence qu'en l'absence d'un fragment de PCR spécifique d'un allèle ou d'un groupe. La bande témoin est donc visible dans toutes les prises d'essai d'amplification génique.

En présence d'un produit de PCR spécifique d'un groupe HLA, la bande témoin peut être faible ou totalement absente. Ceci ne constitue pas une limite du test, car la bande spécifique retrouvée témoigne dans de tels cas du déroulement correct de l'amplification.

L'interprétation du test repose sur le fait de savoir si une bande d'ADN spécifique est présente dans le gel ou non. La taille des fragments amplifiés d'ADN ne devra pas nécessairement être prise en compte, mais pourra l'être à titre d'aide lors de l'interprétation du test. Pour l'interprétation, le profil des bandes spécifiques est transposé sur les feuilles de travail jointes et le résultat du typage est lu à l'aide des schémas des profils de réactions ou à l'aide de la logiciel Bio-Rad HLA-SSP Typing Software.



Figure 25: Interprétation des résultats de la lecture par un logiciel

Comme les études les plus récentes tendent à montrer que les molécules HLA classe II sont impliqués dans la pathogenèse de la PR, nous avons également analysé le polymorphisme de HLA-DRBI *04 et *01 pour déterminer une possible modulation de la susceptibilité de la maladie

2.4 - Analyse statistique:

Afin d'identifier les facteurs de risque pour la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde ainsi que les facteurs protecteurs, nous avons comparé un groupe de 40 patients atteints de PR à un groupe de 90 témoins, en analysant les phénotypes HLA qui sont hypothétiquement liés à la susceptibilité de développer une PR.

La force d'association entre le marqueur génétique et le risque de PR a été obtenu par le calcul des odds ratios. Par exemple, un odds ratio de 2 signifie que le risque de PR est doublé chez les porteurs des marqueurs concernés, un odds ratio de 1 indique que le risque de PR n'est pas influencé par le marqueur, et un odds ratio de 0,5 signifie que le risque de PR est réduit de moitié.

Les calculs ont été réalisés à l'aide du GraphPad, et du logiciel d'analyse statistique « Compare2 » (fréquences, valeurs de p, Odds ratio (OR), intervalle de confiance IC à 95%). Les valeurs corrigées de p inférieures à 0.05 ont été considérées statistiquement significatives.

V.RESULTATS ET DISCUSSION

1. Bilan inflammatoire:

- Répartition des patients atteints de PR selon les résultats de la VS:

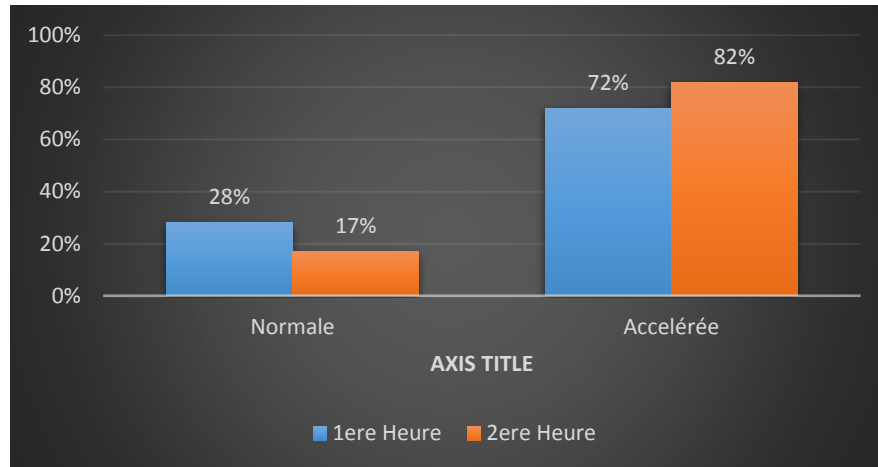


Figure 26: Répartition des patients atteints de PR selon les résultats de la VS

On note que la VS est accélérée chez la majorité des malades de notre échantillon dont 72% pour la 1ere heure et 82% pour la 2eme heure, ce qui peut être expliqué par le fait que nos malades étaient en poussée au moment du prélèvement qui a nécessité une hospitalisation.

- Répartition des patients atteints de PR selon les résultats de la CRP:

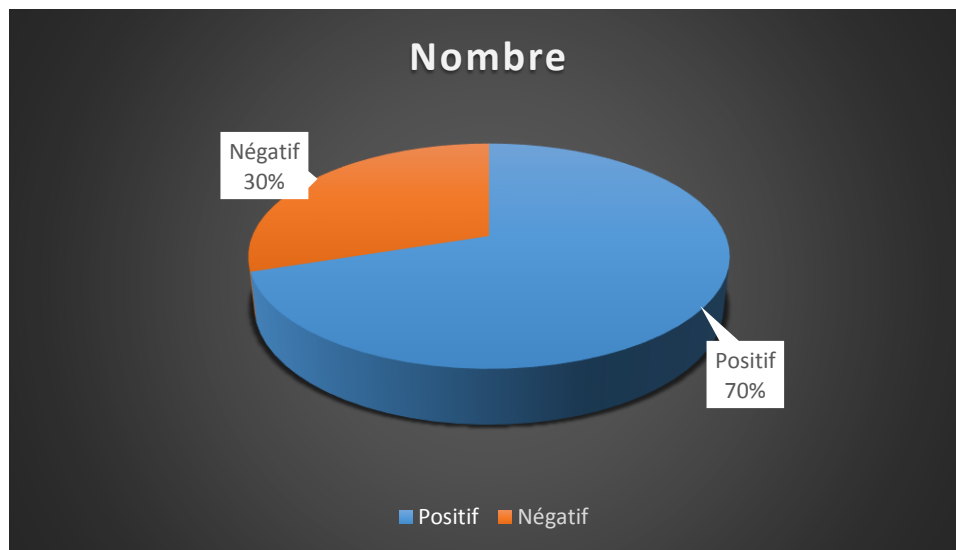


Figure 27: Répartition des patients atteints de PR selon les résultats de la CRP

On note que la CRP est augmentée chez la majorité des malades de notre échantillon (70%), ce qui peut être expliqué par le fait que nos malades étaient en poussée au moment du prélèvement qui a nécessité une hospitalisation.

Les poussées de la PR sont prédominées par l'exacerbation du syndrome inflammatoire, qui est à l'origine de modifications biologiques (accélération de la VS, augmentation de la CRP avec installation d'une anémie de type inflammatoire normocytaire normochrome (56% ayant un taux d'hémoglobine < 12g/l) ainsi que des manifestations cliniques et radiologiques.

2. Bilan d'auto-immunité:

- Répartition des patients et des témoins selon les résultats des facteurs rhumatoïdes:

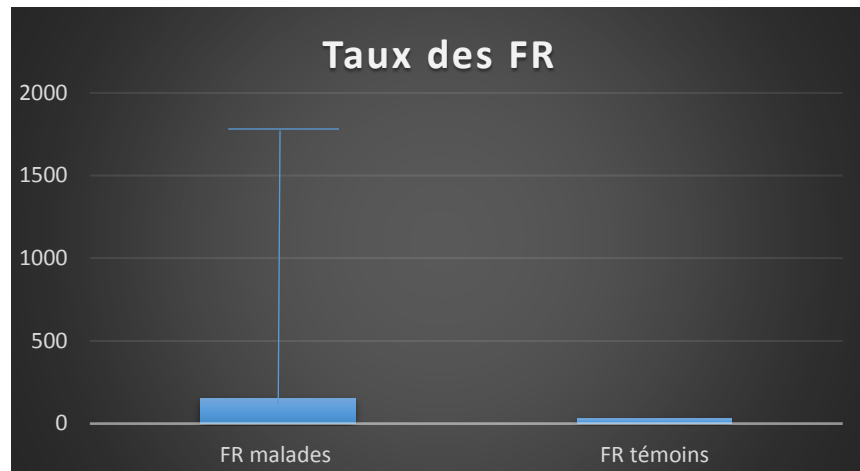


Figure 28: Répartition des patients et témoins selon les résultats des FR

Il y a une différence significative entre les taux des facteurs rhumatoïdes chez nos patients en comparaison avec la population témoin ($151,2 \pm 26,89$ vs $1,233 \pm 32,08$; $p < 0,0001$).

- Répartition des patients et témoins selon les résultats des ACCPs :

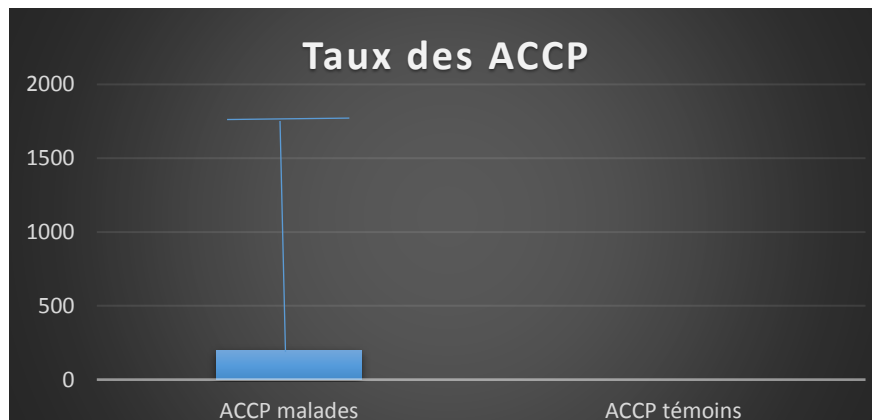


Figure 29: Répartition des patients et témoins selon les résultats des ACCP

Il y a une différence significative entre les taux des ACCP chez nos patients atteints de PR comparés à la population témoin ($171,9 \pm 26,89$ vs $1,233 \pm 0,067$; $p < 0,0001$).

Il est décrit dans la littérature d'après plusieurs études effectuées par plusieurs équipes de recherche que l'anticorps anti-peptide citrullinées (CCP3) était présent dans la majorité des sérums de patients atteints de PR avec une spécificité allant de 89 à 98% (145;189;106) et une sensibilité allant de 41 à 75% (145;59).

3. Typage HLA:

3.1. Les allèles HLA-DRB1 et la susceptibilité à la PR:

Les résultats du typage HLA-DR générique déterminés chez 40 patients et 90 sujets sains, montrent:

- Répartition phénotypique selon les résultats du typage du locus HLA DR:

HLA-DRB1	Patients		Témoins		P	OR
	N=40	FP(%)	N=90	FP(%)		
HLA-DRB1*01	09	22	06	06	0.02	3.48
HLA-DRB1*03	11	27	29	32	0,11	---
HLA-DRB1*04	13	32	13	14	0.03	2,85
HLA-DRB1*07	06	15	27	26	0.23	---
HLA-DRB1-08	01	02	08	07	0.44	---
HLA-DRB1*09	01	02	04	04	1	---
HLA-DRB1*10	02	05	06	06	1	---
HLA-DRB1*11	07	17	32	31	0.16	---
HLA-DRB1*13	06	15	21	20	0.63	---
HLA-DRB1*14	01	02	05	05	0.87	---
HLA-DRB1*15	09	23	20	19	0.83	---
HLA-DRB1*16	01	02	07	06	0.55	---
HLA-DRB1*17	---	---	26	25	---	--
-						
HLA-DRB1*18	---	---	03	03	---	-
--						

Tableau 7: Répartition des fréquences phénotypiques (FP) chez les patients et témoin

On note une différence significative des fréquences phénotypique des allèles HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*04 entre nos patients et les témoins avec des fréquences respectives (22% vs 06%, P=0,02, OR=3,48; IC=1,29-8,85) et (32% vs 14%, p=0,03, OR=2,85; IC=1,06-7,56) (Tableau 6). Pour les autres allèles HLA-DRB1, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

-Répartition allélique selon les résultats du typage du locus HLA-DR:

Tableau 8: Répartition des Fréquences des allèles HLA-DRB1 chez patients et témoins

HLA-DRB1	Patients		Témoins		P	OR	ICà95%
	2N=80		2N=180				
			FA(%)	FA(%)			
HLA-DRB1*01	10	12,	06	03	0,01	4,14	1,29-14,33
HLA-DRB1*03	12	15		30	16	0,87	----
HLA-DRB1*04	16	20		13	07	0,005	3,21 1,35-7,67
HLA-DRB1*07	08	10		29	14	0.55	----
HLA-DRB1-08	01	01		08	04	0.46	----
HLA-DRB1*09	01	01		06	03	0,71	----
HLA-DRB1*10	02	2,5		06	03	1	----
HLA-DRB1*11	10	12		32	15	0,72	----
HLA-DRB1*12	00	--		01	0,4	----	----
HLA-DRB1*13	06	7		21	10	0.69	----
HLA-DRB1*14	01	01		05	02	0,88	----
HLA-DRB1*15	10	12		24	11	1	----

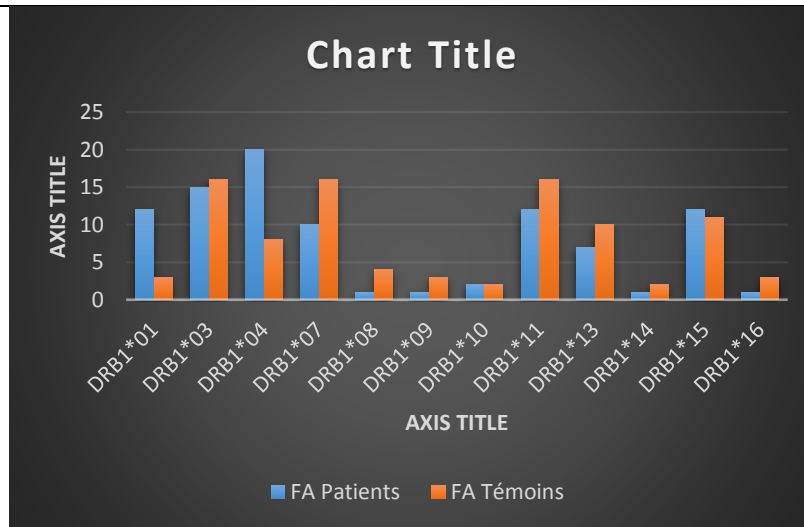


Figure 30:Fréquences des allèles HLA-DRB1 chez patients et témoins

L'analyse des typages HLA-DRB1 a révélé une différence statistiquement significative des fréquences des allèles HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*04 entre les patients et les témoins avec des fréquences respectives (12% vs 03%, P=0,01, OR=4,14;IC=1,29-14,33) et(20% vs 07%,p=0,005,OR=3,22;IC=1,35-7,67).

Pour les autres allèles HLA-DRB1, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Notre étude confirme l'association de la PR avec l'allèle HLA-DRB1*01 et HLA-DR*04 dont les fréquences phénotypiques respectives étaient significativement augmentées par rapport au groupe témoins (22% vs 06% et 32% vs 14%). Ce qui corrobore avec les résultats de la littérature.

L'association entre PR et différents allèles HLA-DRB1 a été largement rapportée par plusieurs auteurs dans diverses populations. Notamment avec les allèles HLA-DRB1*01,*04,*10 et*14.

HLA-DRB1*04 a été retrouvé associé à la PR chez une population tunisienne selon une étude réalisée par Ayed et al en 2002, qui montrait des fréquences phénotypiques de l'ordre de 50% chez les patients, et de 25% chez les témoins. Ce résultat pourrait être expliqué par la taille élevée de l'échantillon (90 patients atteints de PR et 100 sujets témoins)(16).

Une autre étude marocaine a été réalisée par Atouf et al, parue sur la revue « Joint Bone Spine» en 2008, ayant pris comme échantillon 49 patients Marocains atteints d'une PR précoce (moins d'une année d'évolution), recrutés au sein du service de rhumatologie de l'hôpital universitaire Ibn Sina à Rabat. Ces patients ont été comparés à 183 contrôles sains. Le typage HLA-DR générique des patients vs témoins, a montré une association avec l'allèle HLA-DRB1*04 chez les patients séropositifs dont les fréquences alléliques étaient de 30.9% chez les patients et 17.2% chez les témoins. Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans notre population d'étude (20% patients vs 7% témoins) (11).

L'allèle HLA-DRB1*01 est également associé à la PR chez les Caucasiens d'Europe et d'Amérique du Nord (22;192;17).

Les autres allèles de susceptibilité connus (HLA-DRB1*10 et*14) n'étaient pas associés avec la susceptibilité à la PR chez nos patients.

3.2. Epitope partagé et la susceptibilité à la PR:

Génotypes	Patients N(%)	Témoins N(%)	P	OR	ICà95%
SE+/SE+	6(15%)	1(1%)	0,005	15,71	1,76-730,23
SE+/X	14(35%)	16(20%)	0,11	----	---
X/X	20(50%)	74(80%)	----	----	---

Tableau 9:Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ chez les patients et les témoins

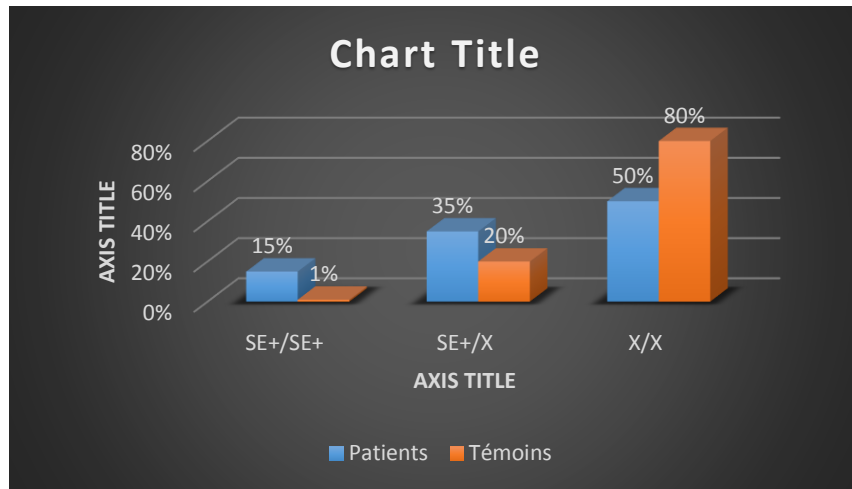


Figure 31:Répartition des allèles de l'EP chez patients et témoins

Ces résultats montrent une augmentation significative des allèles HLA-DRB1 contenant une double dose de l'épitope partagé (SE+/SE+) chez nos patients atteints de PR par rapport au groupe témoins(15% vs 1%; $p=0.005$;OR=15,71;IC=1,76-730,23).

L'analyse des différents allèles HLA-DRB1 dans notre étude des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde confirme le rôle de l'épitope partagé comme marqueur de susceptibilité. En effet, la fréquence des allèles contenant l'épitope partagé est nettement augmentée dans le groupe PR. Cette augmentation est encore plus significative pour la fréquence de l'épitope partagé à double dose (15% patients vs 1% témoins; $p=0,005$;OR= 15,75). Cette augmentation résulte avant tout des fréquences plus élevées des allèles HLA-B1*04 et HLA-DRB1*01 chez nos patients atteints de PR par rapport au groupe témoins. Ce qui corrobore avec les données de la littérature.

La susceptibilité de l'épitope partagé à la PR a été largement rapportée dans les populations caucasoïdes (22;66;76;97). La fréquence de l'EP semble être plus importante(deux tiers environ) chez les patients atteints de PR d'Europe du Nord, du Sud, chez les Caucasoïdes d'Amérique du Nord que dans les pays méditerranéens (190;76;127;187;25).

Une étude réalisée sur une population d'Amérique latine indique une association significative entre la PR et le gène HLA-DRB1, les patients portant l'épitope partagé ont 3,5 fois plus de risque de développer une PR que les non-porteurs(8).

Une autre étude faite sur une population tunisienne montre l'effet de l'épitope partagé sur la susceptibilité à la PR dont la fréquence est de 41,1% (16).

3.3. Epitope partagé et la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde :

Génotypes	DAS28>5	DAS28<5	P	OR	ICà95%
SE+	15(37%)	5(12%)	4,2	1,22-16,46	
SE-	09(22%)	11(27%)	0,43	--	

Tableau 10: Répartition des allèles de l'épitope partagé selon le DAS28

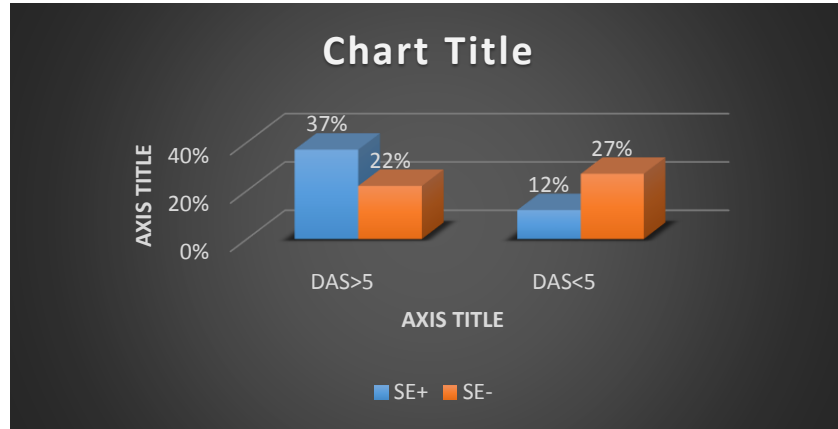


Figure 32: Répartition des allèles de l'EP selon les valeurs de DAS28

On note que les patients porteurs de l'épitope partagé présentent un degré de sévérité plus élevé (37% vs 12%; $p=0,02$; $OR=4,2$; $IC=1,22-16,46$).

Dans notre étude, on a trouvé une association entre les allèles de l'EP (allèles HLA-DRB1*01 et HLA-DRB1*04) et la sévérité de la PR ($p=0,002$; $OR=4,2$).

Plusieurs travaux ont objectivé une relation entre la sévérité clinique et structurale de la PR et la présence des allèles HLA-DRB1*04 et HLA-DRB1*01 ou d'un autre allèle codant l'épitope partagé avec un effet-dose.

Pour certains auteurs, les allèles HLA-DRB1 sont davantage associés à la sévérité et la progression de la PR, plutôt qu'à sa susceptibilité.

Plusieurs études, mais pas toutes, ont montré une corrélation entre les allèles HLA-DRB1*04 et une forme de PR plus sévère et érosive; d'autres ont montré une incidence plus élevée de HLA-DRB1*01 chez les patients avec une PR moins sévère ou séronégative (117). Selon certains travaux, tous les allèles portant l'épitope partagé n'induisent donc pas le même risque, la combinaison d'allèles DRB1*04/*04 étant associée au plus grand risque de développer une maladie sévère. Certaines études, mais pas toujours confirmées, ont montré qu'en cas d'« homozygotie » pour l'épitope partagé (double présence), on observe une maladie plus sévère, caractérisée par une incidence plus élevée de manifestations extra-articulaires et d'érosions, impliquant un effet « double-dose ».

Le risque maximum d'avoir une PR sévère est observé chez les homozygotes et hétérozygotes (DR4 et DR1) des populations caucasiennes, de l'Europe du Nord et du Sud (76;42;110). Par contre cette association n'est pas retrouvée chez les patients d'origine grecque(25).

Cette association avec la sévérité de la maladie fait toujours l'objet d'un grand débat, n'étant pas reconnue par tous.

3.4. Epitope partagé et la production des auto-anticorps (ACCP et FR):

-Association entre Epitope partagé et la production des facteurs rhumatoïdes :

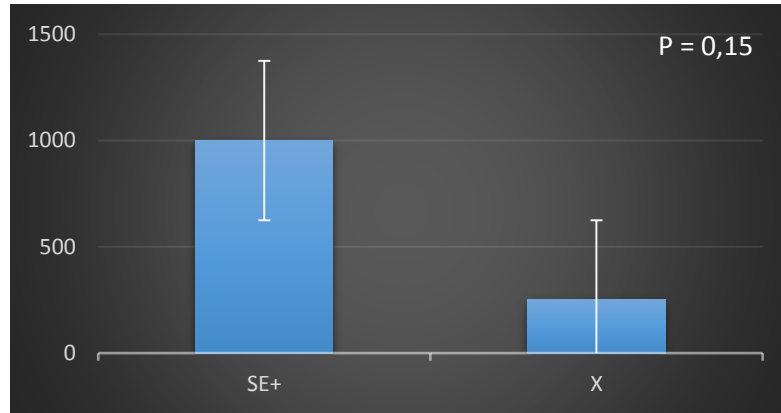


Figure 33: Répartition des allèles de l'EP selon la présence des FR

Il n'y a pas de différence significative dans les taux des FR entre les patients porteurs (SE+) de l'épitope partagé et les non-porteurs ($391,6 \pm 131,2$ vs $188,2 \pm 52,05$; $p=0,15$).

-Association entre l'épitope partagé et la production des ACCP :

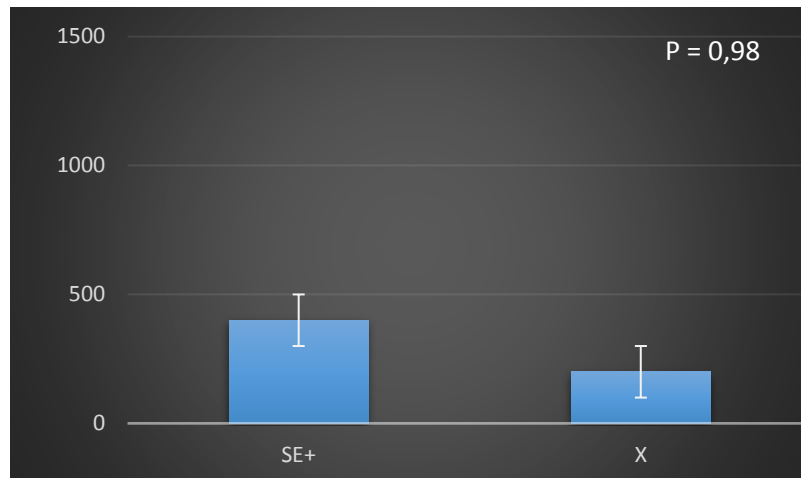


Figure 34: Répartition des allèles de l'EP selon la présence des ACCP

Il n'y a pas de différence significative entre la présence de l'épitope partagé et la production des ACCP ($195,6 \pm 65,45$ vs $198,1 \pm 71,08$; $p=0,98$).

La force d'association entre les spécificités HLA-DRB1 de susceptibilité et la production du FR varie selon les études (Tableau10).

Dans notre étude, on ne retrouve pas une association entre les allèles contenant l'épitope partagé aux PR séropositives (FR et ACCP). Ce résultat pourrait être expliqué par la taille réduite de notre échantillon. Contrairement à ce qui a été décrit en Europe et au Maroc, une étude de population européenne a montré une forte association entre les allèles de l'épitope partagé notamment entre les allèles HLA-DRB1*01,*04 et *10 et la production des ACCPs ($p=0,004$ OR=1,35; $p<0,0=0,004$ et OR=1,35; $p<0,001$ et OR=3,76; $p<0,001$ et OR=2,37).

Une étude de population marocaine a montré une association avec l'allèle HLA-DRB1*04 chez les patients séropositifs (FR+) dont la fréquence était largement significative ($p=0,004$ OR=3,07;IC95%=1,4-6,5).

Population	Patients PR	Association SE/FR	Gènes
Syrienne(97)	156	positive	HLA DRB1*04
Marocaine(11)	49	positive	HLA DRB1*04
Hongroise(174)	53	positive	HLA DRB1*04
Francaise(79)	160	négative	---

Tableau 11: Association des allèles de l'EP et la production des FR dans différents études

VI.CONCLUSION

Ce travail a été mené dans le but de participer à la compréhension des mécanismes complexes intervenant dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde, et à une meilleure appréciation de la part respective des différents facteurs impliqués. Ces facteurs qui, par leurs natures génétiques, ont l'avantage d'être déterminables immédiatement au début de la maladie, pourraient donc jouer un rôle important dans le dépistage précoce des sujets prédisposés à la PR et/ou à leurs complications métaboliques et dégénératives. Ceci permettrait, dans un objectif de médecine préventive de prendre en compte une variabilité génétique (identification de sujets à risque) dans le développement et l'élaboration de stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Notre étude montre une association entre les allèles HLA-DRB1 dont ceux codant pour l'épitope partagé avec la susceptibilité et la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde.

Les allèles **HLA-DRB1*01** et **HLA-DRB1*04** sont les principaux facteurs de prédisposition à la PR. Par ailleurs, l'homozygotie de l'épitope partagé est quinze fois plus fréquent chez nos patients que chez les sujets sains, **donc l'épitope partagé joue un rôle important dans la susceptibilité à la PR chez les patients relevant de notre étude.**

Ces résultats devront toutefois être confirmés par des études longitudinales, prospectives et/ou par une étude cas-témoin en améliorant la taille de l'échantillon d'étude.

ANNEXE

Annexe 1: La fiche de renseignement

Annexe 2: Protocole de la technique de dosage de la VS

Le citrate tri-sodique à 3.8 % n'est pas stérile et le prélèvement du citrate à l'aiguille n'est pas effectué de manière stérile. Il est donc absolument exclu de prélever le citrate dans la seringue, puis d'utiliser la même seringue ou pire encore la même seringue et la même aiguille pour prélever le sang. La seule méthode sans risque pour le patient est la suivante:

- A l'aide d'une pipette de 1 ml et d'un ballon à pipeter, placer dans un tube en plastique à usage unique 0,4 ml de citrate trisodique à 3,8 % (le citrate trisodique se conserve un mois au frigo ou 1 semaine à température ambiante. Remplacer toute solution de citrate contenant "des petits poissons"). Inscrive le numéro du patient sur le tube.

- Prélever 2 ml de sang veineux (seringue graduée de 2 ml).

Enlever l'aiguille (jeter la dans le conteneur à aiguilles) et ajouter 1,6 ml de sang au tube contenant 0,4 ml de citrate trisodique. Mélanger le tube par inversion. Les étapes 2 et 3 doivent être rapides pour éviter la coagulation du sang. Le test doit être réalisé dans les 2 heures.

- Aspirer le sang citraté dans un tube de Westergren (propre et sec) jusqu'à la graduation 0 (utiliser un ballon à pipeter).

- Fixer le tube au support, en s'assurant que le tube et le support sont ABSOLUMENT verticaux et qu'il n'y a pas de bulle d'air dans le tube.

Régler la minuterie sur 60 minutes.

- Noter la hauteur de la couche de plasma en mm après 1 heure. (Si la démarcation entre le plasma et la colonne de globules rouges n'est pas nette, prendre la mesure à l'endroit où la couleur de la couche de globules redevient d'une densité normale. Ceci se rencontre principalement dans des anémies sévères).

- Directement après usage, les tubes de WESTERGREN sont rincés à l'eau filtrée, puis mis à tremper une nuit dans une solution d'hypochlorite. Elles sont ensuite rincées à l'eau filtrée et mises à sécher. (Ne pas utiliser de savon, d'alcool ou d'acide pour nettoyer une pipette de WESTERGREN). Les pipettes doivent être complètement propres et sèches avant réutilisation.

Annexe 3: Protocole de la technique du latex (CRP)

Ramener les réactifs et les sérums à tester à température ambiante (18-25°C).

Test qualitatif:

Déposer successivement sur la carte:

- goutte du contrôle positif
- goutte du contrôle négatif
- goutte (50 µl) de sérum à tester.
- Placer à côté de chaque dépôt 1 goutte de Latex anti-CRP bien homogénéisé.

Mélanger les 2 gouttes à l'aide d'un agitateur et les étaler.

Placer la plaque dans un agitateur, un mouvement de rotation et 3 minutes et observer l'apparition éventuelle d'une agglutination.

Test semi-quantitatif:

Préparer une série de dilutions du sérum à tester en solution de NaCl 8,5 g/l. Répéter le test pour chaque dilution de la même manière que pour le test qualitatif et rechercher la dernière dilution donnant encore une agglutination. La concentration du sérum testé en CRP est estimée en multipliant le titre obtenu par le seuil de sensibilité du test 6mg/l.

Annexe 4: Protocole de la technique du latex(FR)

Ramener les réactifs et les sérums à tester à température ambiante (18-25°C).

TEST QUALITATIF :

Déposer successivement sur la plaque:

- goutte du contrôle positif
- goutte du contrôle négatif
- goutte (50 µl) des sérums à tester

A côté de chaque dépôt, ajouter 1 goutte de réactif Latex bien homogénéisé.

Mélanger à l'aide d'un agitateur.

Imprimer à la carte un lent mouvement de rotation.

Noter l'apparition d'une agglutination en 2minutes.

LECTURE :

Réaction positive (agglutination) : présence de facteurs rhumatoïdes dont la concentration peut être estimée grâce à la technique semi-quantitative.

Réaction négative (suspension homogène) : absence de facteurs rhumatoïdes ou présence à un taux inférieur à la limite de détection (environ 8 UI/ml).

TEST SEMI-QUANTITATIF :

En cas de réaction positive, titrer le sérum par une série de dilutions de raison 2 en solution saline 9 g/l.

Tester chaque dilution selon le protocole décrit précédemment.

Le titre du sérum en facteurs rhumatoïdes, exprimé en UI/ml est obtenu en multipliant l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction faiblement positive, par le seuil de sensibilité de la technique (8UI/ml).

Annexe 5 : Protocole de la technique Waaler rose

Ramener les réactifs et les sérums à tester à température ambiante (18-25°C).

Test qualitatif:

Placer 50µl du sérum de l'échantillon et une goutte de chacun des témoins positifs et négatifs dans des cercles distincts sur le test de glissement.

Agiter le réactif de WR doucement avant de l'utiliser puis ajouter une goutte à côté de l'échantillon à tester.

Mélanger les gouttes à l'aide d'un agitateur, les répartissant sur toute la surface du cercle. utiliser agitateur différent pour chaque échantillon.

Laisser la plaque sur une surface plane pendant 2 minutes.

Après ce temps, tordre très soigneusement la plaque une fois à environ 45° à l'horizontale puis la laisser à nouveau sur une surface plane pendant une minute de plus.

Test semi-quantitatif:

En cas de réaction positive, titrer le sérum par une série de dilutions de raison 2 en solution saline 9 g/l.

Tester chaque dilution selon le protocole décrit précédemment.

Le titre du sérum en facteurs rhumatoïdes, exprimé en UI/ml est obtenu en multipliant l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction faiblement positive, par le seuil de sensibilité de la technique (8UI/ml).

Annexe 6: Protocole de la technique d'ELISA

Annexe 7: Protocole de la technique d'IFI

Annexe 8: Protocole d'extraction d'ADN (Buffy coat)

Annexe 9: Protocole de contrôle de qualité d'ADN

Annexe 10: Protocole de la technique PCR/SSP

Annexe 11: Appareillages

Thermocycleur



Microcentrifugeuse



Thermoblock



Agitateur Vortex



Laser néphélémètre



BioRobot EZ1



GelDoc



Lecteur ELISA



Microscope à fluorescence



BIBLIOGRAPHIE

References :

- [1] D. Alpízar-rodríguez, A. Finck, and A. Finck, “Facteurs environnementaux et hormones dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde Polluants inhalés,” 2017, doi: 10.1007/s00281-017-0624-2.
- [2] B. Bengana, S. Slimani, and B. Hachemi, “Etiopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde Pathogenesis of rheumatoid arthritis,” vol. 1, no. 1, pp. 8–11, 2014.
- [3] U. M. D. E. C. D. E. Los, *Revue de Rhumatologie* 7ème édition 2021.
- [4] F. Pillon and Y. Michiels, “Épidémiologie Et Physiopathologie De La Polyarthrite Rhumatoïde,” *Actual. Pharm.*, vol. 52, no. 531 SUPPL, pp. 1–2, 2013, doi: 10.1016/j.actpha.2013.09.018.
- [5] I. Umr, “La synovite rhumatoïde _ 2020”.
- [6] V. C. Romão and E. Fonseca, “Étiologie et facteurs de risque de la polyarthrite rhumatoïde : une revue de l ’ état de l ’ art,” pp. 1–20, 2021.
- [7] L. E. Dedmon, “The genetics of rheumatoid arthritis,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, vol. 59, no. 10, pp. 2661–2670, 2020, doi: 10.1093/rheumatology/keaa232.
- [8] Costenbader KH, Chang SC, Laden F, et al. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med.* 2008 ; 168 :1664-70
- [10] : Slimani S, Ladjouze-Rezig A. Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study, *Rheumatology*, 1 March 2014, Vol. 53 (Pg 571–573).
- [11] Morel.J:(Chef de clinique-assistant)Unité Inserm U454 et service d'immuno-rhumatologie, centre hospitalier universitaire Lapeyronie,371,avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5 France P.Miossec:(Professeur des Universités-praticien hospitalier) Unité d'immunologie clinique,service de rhumatologie,hôpital Édouard Herriot,5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03 France.B. Combe:(Professeur des Universités-praticien hospitalier) Unité Inserm U454 et service d'immuno-rhumatologie,centre hospitalier universitaire Lapeyronie, 371, avenue du Doyen Gaston Giraud,34295 Montpellier cedex 5 France.Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde:[14-220-A-15].
- [12] MEDDOUR.Y Thèse «DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU TRAITEMENT»;page 11.
- [13] Francois PILLONa,* Docteur en pharmacie et en médecine Yves MICHIELSb Maître de conférences associé en pharmacie clinique. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthriterhumatoïdehttp://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.018

- [14] Francois Lemoine, Yvon Lebranchu, Olivier Boyer, Marie Christine Béné, Yacine Taoufik. Immunité adaptative: Lymphocytes T régulateurs et notion de tolérance, page 82-13,
- [15] Elsevier Masson SAS, Régulation cellulaire et cytokinique de la synovite rhumatoïde. Adresse e-mail: boissier@univ-paris13.fr (Marie-Christophe Boissier) © 2010 Société Française de Rhumatologie
- [16] Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659-72.
- [17] Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I, Petit-Teixeira E, Clavel C, Nogueira L, et al. Intérêt clinique et rôle physiopathologique de la réponse auto-immune contre les protéines citrullinées dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2004;71:872-82
- [18] Avouac J, Uzan G, Kahan A, Boileau C, Allanore Y. Endothelial progenitor cells and rheumatic disorders. *Joint Bone Spine* 2008;75:131-7
- [19] Szekanecz Z, Koch AE. Angiogenesis and its targeting in rheumatoid arthritis, *Vasc Pharm* 2009; doi:10.1016/j.vph.2009.02.002
- [20] Falgarone G, Jaen O, Boissier MC. Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2005;72:17-26.
- [21] Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:37-48
- [22] Tran CN, Lundy S, Fox DA. Synovial biology and T cells in rheumatoid arthritis. *Pathol Physiol* 2005;12:183-9.
- [23] Champy V, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Rev Rhum* 2007;74:636-43.
- [24] Essakalli M, Atouf O, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Brick C. Toll Like receptor. *Pathol Biol* doi:10.1016/j.patbio.2008.04.003.
- [25] Brentano F, Kyburz D, Schorr O, Gay R, Gay S. The role of Toll-like receptor signalling in the pathogenesis of arthritis. *Cell Immunol* 2005;233:90-6.
- [26] Sweeney SE, Firestein GS. Primer signal transduction in rheumatic disease—a clinician's guide. *Nat Clin Pract Rheum* 2007;3(11):651-60.
- [27] Banerjee A, Gerondakis S. Coordinating TLR activated signaling pathways in cells of the immune system. *Immunol Cell Biol* 2007;85:420-4
- [28] Rutella S, De Cristofaro R, Ferraccioli G. Function and dysfunction of dendritic cells in autoimmune rheumatic diseases. *Hum Immunol* 2009;10.1016/j.humimm.2009.01.023.

- [29] . Takemura S,Braun A,Crowson C,Kurtin PJ,Cofield RH, O'Fallon WM, et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J Immunol* 2001;167:1072-80.
- [30] Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, Begovich AB. PTPN22: Setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol* 2006;18:214-23.
- [31] Dieudé, P. & Cornélis, F. (2005) Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*, 72, 520-526.
- [32] . Sakaguchi S, Sakaguchi N, Yoshitomi H, Hata H, Takahashi T, Nomura T. Spontaneous development of autoimmune arthritis due to genetic anomaly of T cell signal transduction: Part 1. *Semin Immunol* 2006;18:199-206.
- [33] Fournier C. Que reste-t-il du lymphocyte T dans la polyarthrite rhumatoïde? *Rev Rhum* 2005;72:290-6.
- [34] Boissier MC, Assier E, Falgarone G, Bessis N. Du déséquilibre de la balance Th1-Th2 à celui de la balance Th17-Treg: évolution du paradigme de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2008;75:555-7.
- [35] Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007;6:169-75.
- [36] . Essakalli M, Brick C, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Atouf O. Le lymphocyte TH17 dernier-né de la famille des lymphocytes T CD4+. *Pathol Biol* 2009;doi:10.1016/j.patbio.2009.01.001.
- [37] . Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: On the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine* 2008;41:84-9
- [38] . Piccirillo CA. Regulatory T cells in health and disease. *Cytokine* 2008;43:395-401.
- [39] Tran DQ, Shevach EM. Therapeutic potential of FOXP3 regulatory T cells and their interactions with dendritic cells. *Hum Immunol* 2009;doi:10.1016/j.humimm.2009.02.007.
- [40] . Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *PNAS* 2008;105(49):19396-401. 65. Fournier C. Que reste-t-il du lymphocyte T dans la polyarthrite rhumatoïde? *Rev Rhum* 2005;72:290-6.
- [41] . Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Pagnin E, Scagliori E, Campana C, et al. Co-stimulatory modulation in rheumatoid arthritis: The role of (CTLA4-Ig) abatacept. *Autoimmun Rev* 2008;8:76-82.
- [42] Sarkar S, Fox DA. Regulatory T cell defects in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56(3):710-3.
- [43] Boissier MC, Assier E, Biton J, Denys A, Falgarone G, Bessis N. Les cellules T régulatrices (Treg) dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2009;76:10-5.

- [44] Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:137-42
- [45] MACGREGOR A, Ollier W, Thomson W, et al. HLA-DRB1*0401/*0404 genotype and rheumatoid arthritis :increased associated association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol* 1995;22:1032-6.
- [46] . Sun J, Lin Z, Feng J, Li Y, Shen B. BAFF-targeting therapy, a promising strategy for treating autoimmune diseases. *Eur J Pharm* 2008;597:1-5.
- [47] Sibilia J, Gottenberg JE, Mariete X. Le rituximab: une nouvelle possibilité thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2008;75:782-9.
- [48] Kallberg H, Padyukov L, Pleng RM, Ronnelid J, Gregersen PK, Van der Helm-van Mil AHM, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007;80:867-75.
- [49] Pap T, Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:361-7.
- [50] Atouf O, Benbouazza K, Brick C, Bzami F, Bennani N, Amine B, et al. HLA polymorphism and early rheumatoid arthritis in the Moroccan population. *Joint Bone Spine* 2008;75:554-8.
- [51] Wei S, Siegal GP. Mechanisms modulating inflammatory osteolysis: A review with insights into therapeutic targets. *Pathol Res Pract* 2008;204:695-706.
- [52] . Lacraz S, Nicod L, Chicheportiche R et al. IL10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest* 1995 ; 96: 2304-2310. 105. LEE C, Mc Connell MH. A general model of invariant chain associated with class II histocompatibility complex proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:8269-73.
- [53] T. Wysocki, M. Olesińska, and A. Paradowska-Gorycka, “Current Understanding of an Emerging Role of HLA-DRB1 Gene in Rheumatoid Arthritis-From Research to Clinical Practice,” *Cells*, vol. 9, no. 5, pp. 1–15, 2020, doi: 10.3390/cells9051127.
- [54] J. Morel, P. Miossec, and B. Combe, “Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis,” *EMC-Rhumatologie-Orthopedie*, vol. 1, no. 3, pp. 218–230, 2004, doi: 10.1016/j.emcrho.2004.03.003.
- 55 Merriman, T., R. Twells, et al. (1997). "Evidence by allelic association-dependent methods for a type 1 diabetes polygene (IDDM6) on chromosome 18q21." *Hum Mol Genet* 6(7): 1003-1010.

- 56 Gaffney, P. M., G. M. Kearns, et al. (1998). "A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(25): 14875-14879.
- 33 - 57 Shai, R., F. P. Quismorio, Jr., et al. (1999). "Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families." *Hum Mol Genet* 8(4): 639- 644.
- 58 Rousseau F, Laflamme N. [Human molecular genetics: from monogenic to polygenic or complex disorders]. *Medecine sciences : M/S*. 2003;19(10):950-4. Epub 2003/11/13. *Genetique moleculaire humaine: des maladies monogeniques aux maladies complexes*.
- 59 Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(14):1443-53. Epub 2005/10/07.
- 60 Arkwright PD, Laurie S, Super M, Pravica V, Schwarz MJ, Webb AK, et al. TGF-beta(1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2000;55(6):459-62. Epub 2000/05/19.
- 61 Salisbury BA, Pungliya M, Choi JY, Jiang R, Sun XJ, Stephens JC. SNP and haplotype variation in the human genome. *Mutation research*. 2003;526(1-2):53-61. Epub 2003/04/26.
- 62 Evans DM, Cardon LR. A comparison of linkage disequilibrium patterns and estimated population recombination rates across multiple populations. *American journal of human genetics*. 2005;76(4):681-7. Epub 2005/02/19.
- 63 Sonnenberg A. [Bonferroni-Holm sequential test procedure]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1985;23(12):703-4. Epub 1985/12/01. *Die sequentielle Testprozedur nach Bonferroni-Holm*.
- 64 Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(45):19096-101. Epub 2009/10/29.
- 66 Lard LR, Boers M, Verhoeven A, Vos K, Visser H, Hazes JMW, Zwinderman AH, Schreuder GMT, Breedveld FC, de Vries RRP, van der Linden S, Zanelli E, Huizinga TWJ. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum*. 2002 ; 46 : 899-905.
- 67 : Burn GL, Svensson L, Sanchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. Why isPTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS letters*. 2011;585(23):3689-98. Epub 2011/04/26.

- 68 : Goriely S, Neurath MF, Goldman M. How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jan;8(1):81-6. doi: 10.1038/nri2225. PMID: 18084185.
- 69 : Malissen B, Ewbank JJ. 'TaiLoRing' the response of dendritic cells to pathogens. *Nat Immunol*. 2005 Aug;6(8):749-50. doi: 10.1038/ni0805-749. PMID: 16034427.
- 70 Barnes BJ, Moore PA, Pitha PM. Virus-specific activation of a novel interferon regulatory factor, IRF-5, results in the induction of distinct interferon alpha genes. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(26):23382-90. Epub 2001/04/17.
- 71 Barnes BJ, Field AE, Pitha-Rowe PM. Virus-induced heterodimer formation between IRF-5 and IRF-7 modulates assembly of the IFNA enhanceosome in vivo and transcriptional activity of IFNA genes. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(19):16630-41. Epub 2003/02/26
- 72 Graham RR, Kyogoku C, Sigurdsson S, Vlasova IA, Davies LR, Baechler EC, et al. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(16):6758-63. Epub 2007/04/07.
- 73 Rhodes B, Vyse TJ. The genetics of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1603-11. Epub 2008/07/10,
- 74 Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, Liljedahl U, Wiman AC, Alfredsson L, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(7):2202-10. Epub 2007/06/30
- 75 Dawidowicz K, Allanore Y, Guedj M, Pierlot C, Bombardieri S, Balsa A, et al. The interferon regulatory factor 5 gene confers susceptibility to rheumatoid arthritis and influences its erosive phenotype. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):117-21. Epub 2010/10/29.
- 77 Muller T, Anlag K, Wildner H, Britsch S, Treier M, Birchmeier C. The bHLH factor Olig3 coordinates the specification of dorsal neurons in the spinal cord. *Genes & development*. 2005;19(6):733-43. Epub 2005/03/17.
- 78 Ding L, Takebayashi H, Watanabe K, Ohtsuki T, Tanaka KF, Nabeshima Y, et al. Short-term lineage analysis of dorsally derived Olig3 cells in the developing spinal cord. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*. 2005;234(3):622-32. Epub 2005/09/08.
- 80 Musone S, Taylor K, Nititham J, Chu C, Poon A, Liao W, et al. Sequencing of TNFAIP3 and association of variants with multiple autoimmune diseases. *Genes and immunity*. 2011;12(3):176-82.

- 81 Ramos PS, Criswell LA, Moser KL, Comeau ME, Williams AH, Pajewski NM, et al. A comprehensive analysis of shared loci between systemic lupus erythematosus (SLE) and sixteen autoimmune diseases reveals limited genetic overlap. *PLoS genetics*. 2011;7(12):e1002406. Epub 2011/12/17.
- 82 Shiozawa S, Hayashi S, Tsukamoto Y, Goko H, Kawasaki H, Wada T, et al. Identification of the gene loci that predispose to rheumatoid arthritis. *International immunology*. 1998;10(12):1891-5. Epub 1999/01/14.
- 83 Bradley J, Thiru S, Pober J. Disparate localization of 55-kd and 75-kd tumor necrosis factor receptors in human endothelial cells. *Am J Pathol*. 1995;146(1):27-32.
- 84 Galve-de Rochemonteix B, Nicod L, Dayer J. Tumor necrosis factor soluble receptor 75: the principal receptor form released by human alveolar macrophages and monocytes in the presence of interferon gamma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1996;14(3):279-87.
- 85 Dempsey P, Doyle S, He J, Cheng G. The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine & growth factor reviews*. 2003;14(3-4):193-209.
- 86 Pantelidis P, Lympany P, Foley P, Fanning G, Welsh K, du Bois R. Polymorphic analysis of the high-affinity tumor necrosis factor receptor 2. *Tissue antigens*. 1999;54(6):585-91.
- 87 Bayley JP, Bakker A, Kaijzel E, Huizinga T, Verweij C. Association of polymorphisms of the tumour necrosis factor receptors I and II and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003;42(8):969-71.
- 88 Barton A, John S, Ollier W, Silman A, Worthington J. Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II, but not tumor necrosis factor receptor I, in Caucasians. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):61-5.
- 89 Daha N, Kurreeman F, Marques R, Stoeken-Rijsbergen G, Verduijn W, Huizinga T, et al. Confirmation of STAT4, IL2/IL21, and CTLA4 polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(5):1255-60.
- 90 Kurreeman F, Liao K, Chibnik L, Hickey B, Stahl E, Gainer V, et al. Genetic basis of autoantibody positive and negative rheumatoid arthritis risk in a multi-ethnic cohort derived from electronic health records. *American journal of human genetics*. 2011;88(1):57-69.
- 91 Orozco G, Eyre S, Hinks A, Ke X, Wellcome Trust Case Control consortium YC, Wilson A, et al. Association of CD40 with rheumatoid arthritis confirmed in a large UK case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(5):813-6.
- 92 Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhiko S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nature genetics*. 2003;34(4):395-402.

- 93 Lee Y, Rho Y, Choi S, Ji J, Song G. PADI4 polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility: a meta-analysis. *Rheumatology international*. 2007;27(9):827-33.
- 94 Burr M, Naseem H, Hinks A, Eyre S, Gibbons L, Bowes J, et al. PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):666-70.
- [95] Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2005;72:1037-47..
- [96] Combe B. Polyarthrite rhumatoïde: clinique et diagnostic. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A10, 2007..
- [97] Hayem, G. «La polyarthrite rhumatoïde.» *La revue du Praticien*, Oct 2012: 8; monographie.
- [98] Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:907-27. [PubMed].
- [99] Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:767-75. [PubMed].
- [100] Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 15 December 2016..
- [101] Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, et al. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthr*.
- [102] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-1588. [PubMed].
- [103] Katherine L, Elizabeth K, Richard B, et al. Hochberg Marc C, Silman Alan J, Smolen Josef S, et al. . *Rheumatoid Arthritis*. Rheumatology. Philadelphia: MOSBY: Elsevier; 2011; pp. 823- 971.
- [104] Heidari B, Heidari P, Tayebi MA. The value of changes in CRP and ESR for predicting treatment response in rheumatoid arthritis APLAR. *Journal of Rheumatol*. 2007;10:23-8..
- [105] Heidari B, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian K. The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid.

- [105] Heidari B, Lotfi Z, Firouzbahi AR, Heidari P. Comparing the diagnostic value of anti- cyclic citrullinated peptid antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Resmed*. 2009;33:156–61.
- [106] Quinn MA, Gough AK, Green MJ, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:478–80. [PubMed].
- [107] COMBE B, CANTAGREL A, GOUPILLE P, BOZONNAT MC, SIBILIA J, ELIAOU JF, et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:2344-9..
- [108] Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [editors. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18..
- [109] Raheel S, Matteson EL, Crowson CS, Myasoedova E. Rheumatology Improved flare and remission pattern in rheumatoid arthritis over recent decades: a population-based study. *Rheumatology, Oxford* 2017 ;56(12):2154-2161..
- [110] Scott DL. The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. *Arthritis Rheum* 2002;46:286.
- [111] (has-sante.fr)..
- [112] Gough A, J. Faint, M. Salmon, A. Hassell, P. Wordsworth, D. Pilling, A. Birley, P. Emery. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum*. 1994, 37, (8), p.1166-1170..
- [113] Wiles NJ, M. Lunt, E.M. Barrett, A.J. Silman, D.P. Symmons, G. Dunn. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity.
- [114] K. Alsaied et al. / *Revue du Rhumatisme* 73 (2006).
- [115] C.J Menkès, Y. Allanore, J-S. Giraudet - Le Quintrec, P. Hilliquin, H. Judet, A. Kahan, X. Puéchal, R. Tubiana. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Consulter prescrire. Masson, Paris, 2004..
- [116] Rojas-Villarraga A, Bayona J, N Zuluaga, S Mejia, Hincapie ME, Anaya JM. L'impact du pied rhumatoïde sur le handicap chez les patients colombiens atteints de polyarthrite rhumatoïde. *BMC musculosquelettique Disord*. 2009; 10 : 67. [Article sans PMC] [.
- [117] das- score.nl.
- [118] Fleming A, Crown JM, Corbett M. I. Onset. *Ann Rheum Dis*., Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*. 1976 ;35(4):357-60., 35(4):357-60.: Fleming A, Crown JM, Corbett M. I. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*. 1976 ;35(4):357-60., 1976.

- [119] Daien et al. Actualisation Des Recommandations de La Société Française de Rhumatologie Pour La Prise En Charge de La Polyarthrite Rhumatoïde., 2018.
- [120] Cofer. Polyarthrite rhumatoïde : item 121., 2011.
- [121] HAS. Polyarthrite Rhumatoïde Évolutive Grave. 2008.
https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf (accessed 2021-09-18)..
- [121] Benjamin, O.; Bansal, P.; Goyal, A.; Lappin, S. L. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD). In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
- [122] VIDAL. Recommandations Polyarthrite rhumatoïde. VIDAL.
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthrite-rhumatoide-1481.html> (accessed 2021-11-02)..
- [123] VIDAL. Les traitements de fond de la polyarthrite. VIDAL.
<https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide/traitementfond.html> (accessed 2021-11-13)..
- [124] COHEN, J.-M. La Polyarthrite Rhumatoïde; La santé sans tabou; Mango, 2020.
- [125] C. Gaujoux-Viala, L. Gossec, A. Cantagrel, M. Dougados, B. Fautrel, X. Mariette, H. Nataf, A. Saraux, S. Trope and Combe, prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme 2014, 81 (4), 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2014.04.009>. , 2014.
- [126] Combe, B. Le léflunomide, nouveau traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. MISE AU POINT 2000, 7..
- [127] VIDAL. ARAVA. VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/arava17258.html> (accessed 2021-11-14)..
- [128] VIDAL. IMUREL. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/imurel-4889.html> (accessed 2021-11-14)..
- [129] HAS. Polyarthrite Rhumatoïde Évolutive Grave. 2008.
https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf (accessed 2021-09-18)..
- [130] VIDAL. Polyarthrite rhumatoïde : XELJANZ, nouvel inhibiteur des Janus kinases. VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/22462-polyarthrite-rhumatoide-xeljanz-nouvelinhibiteur-des-janus-kinases.html> (accessed 2021-11-14)..
- [131] VIDAL. Anakinra : substance active à effet thérapeutique. VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/anakinra-21892.html> (accessed 2021-11-17), 2021.

- [132] COHEN, J.-M. La Polyarthrite Rhumatoïde; La santé sans tabou; Mango,, 2020.
- [133] Dalili, Z.; Bayazi, M. H. The Effectiveness of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on the Illness Perception and Psychological Symptoms in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Complement Ther Clin Pract* , 139–144, 2019.
- [134] HAS. Polyarthrite Rhumatoïde Évolutive Grave. 2008.
https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/gm_polyarthrite_web.pdf (accessed 2021-09-18), 2021.
- [135] VIDAL. Les traitements non médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthriterhumatoide/traitements-autres.html> (accessed 2021-11-19), 2021.
- [136] Cooney, J. K.; Law, R.-J.; Matschke, V.; Lemmey, A. B.; Moore, J. P.; Ahmad, Y.; Jones, J. G.; Maddison, P.; Thom, J. M. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. *J Aging Res* 2011, 681640. <https://doi.org/10.4061/2011/681640>, 2011.
- [137] Daien et al. Actualisation Des Recommandations de La Société Française de Rhumatologie Pour La Prise En Charge de La Polyarthrite Rhumatoïde., 2018.
- [138] Champs, F.-O. L'impact socio-économique des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde, Université Angers, Angers, 2014, p 213.
<https://dune.univangers.fr/fichiers/20040309/2014PPHA1701/fichier/1701F.pdf>, (2022-11-05). .
- [139] Fautrel, B.; Gaujoux-Viala, C. Aspects médico-économiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2012, 196 (7), 1295–1306. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31711-X](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31711-X).
- [140] "La polyarthrite rhumatoïde," <https://feas-algerie.com/p/15/la-polyarthrite-rhumatoide/>, algérie, 12/2020.

BELMOKHTAR ABDERRAHIM

abderrahimbelmokhtar7@gmail.com

HUCHE MONIR

Mounirhouch799@gmail.com

GUIRA FIRAS BRAHIM

Guira1965@gmail.com

Résumé : La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique de la membrane synoviale. C'est une maladie multifactorielle à conséquence auto-immune, touchant environ 0.5 à 1% de la population générale, particulièrement la femme d'âge moyen entre 40 et 60 ans.

Notre étude a pour but de rechercher d'une part une éventuelle association entre les molécules HLA classe II et la susceptibilité à la PR, et d'une autre part, la relation entre la présence du Shared épitope HLA-DRBI et la sévérité de la PR.

Nos résultats montrent que les allèles du SE (HLA-DRB1*04 et HLA-DRB1*01) sont plus représentés chez les malades atteints de PR par rapport au témoin. Par ailleurs on n'a pas trouvé une corrélation entre les allèles HLA-DRB1*SE+ et la production d'auto-anticorps (ACCP et FR).

L'étude génétique pourrait jouer un rôle important dans la détermination précoce de la sévérité de la PR et donc sa prise en charge thérapeutique.

Actuellement, la recherche des allèles du SE ne constitue, en aucun cas, un test génétique de la PR à l'échelon individuel.

Mots clés: polyarthrite rhumatoïde, auto-immune, HLA.

Abstract:

The rheumatoid arthritis is inflammatory chronic rheumatism of the synovial membrane. It is

a multifactorial disease with multiple manifestations auto-immune consequences, affecting

approximately 0.5 to 1% of the general population, particularly, the middle-age woman between 40 and 60 years.

In this present study, focused looking for eventual association between class II molecules HLA II and the susceptibility in RA, and of one somewhere else, the relation between the presence of shared epitope HLA-DRB1 and the severity of RA.

Our results show that alleles of HLA-DRB1*04 and HLA-DRB1*01 are more represented at the sick affected by RA compared with the witness. Besides we did not find a correlation between alleles HLA-DRB1*SE+ and the production of auto-antibodies (ACCP and FR).

Genetic factors of RA allow taking a decisive turn in research to clarify their contribution in the multifactorial determinism of the disease, to lead to a definitive treatment and target the ultimate goal of preventing the disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis; auto-immune; HLA.

