

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة سعد دحلب البليدة 1
Université de Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de
Master

Option : Génie Biologique

Thème

Etude immunologique et bilan lipidique
chez des patients atteints
de polyarthrite rhumatoïde

Présenté en septembre 2015 par
Mlle OUEHRANI Amel
Mlle SADALLAH Nesrine

Devant le jury composé de :

Mme SAADI L.	Maître de conférences A	BPC – UB1 Présidente
Mme BENCHABANE S.	Maître assistante A	BPC – UB1 Examinatrice
M. SMARA M.	Maître assistant A	HCA Promoteur
Mme AMAROUCHE N.	Maître assistante A	BPC – UB1 Co-Promotrice

Promotion 2014/2015

«*Si la recherche avance, la vie progresse...*»
Andrew Taylor Still (1828-1917)

Remerciements

Nous remercions d'abord Dieu Le Tout Puissant de nous avoir donné la patience et le courage, la volonté et la force pour accomplir ce travail dans les meilleures conditions.

Nos remerciements s'adressent d'abord à notre promoteur M. Mabrouk SMARA, maître assistant au HCA, pour avoir initié ce sujet et nous avoir guidées tout au long de ce travail.

Nos remerciements vont à Madame Leila SAADI, maître de conférences à l'université de Blida 1, qui nous fait l'honneur de présider ce jury malgré ses nombreuses charges.

Que Madame Sara BENCHABANE, chargée de cours à l'université de Blida 1, soit remerciée pour le temps consacré à examiner ce mémoire. Ses remarques nous seront certainement des plus bénéfiques.

Nous exprimons notre gratitude à notre co-promotrice, Madame Nassima AMAROUCHE, chargée de cours à l'université de Blida 1, pour les conseils prodigués tout au long de ce travail et sa disponibilité.

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'aide du personnel de l'Hôpital Central de l'Armée (HCA) et du Laboratoire de Biochimie de Sonatrach. Que toutes ces personnes trouvent ici l'expression de nos sincères remerciements pour leur accueil chaleureux dans leurs laboratoires et leur disponibilité.

Nos derniers remerciements vont vers nos familles SADALLAH et OUEHRANI et à nos chers amis qui nous ont supportées tout en nous encourageant jusqu'à aujourd'hui, jour de notre délivrance.

Résumé

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent qui entraîne une destruction articulaire progressive conduisant à un handicap en cas d'absence de prise en charge thérapeutique. Il est important d'obtenir un diagnostic précoce de la maladie pour pouvoir bénéficier rapidement d'un traitement efficace et pour éviter les complications.

Dans ce travail, nous avons dosé trois paramètres immunologiques : facteur rhumatoïde, anticorps anti-kératine et anticorps anti-protéines citrullinées, critères qui font partie de la liste de l'ACR/EULAR (2010) chez 70 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, afin d'établir le diagnostic, et quatre paramètres lipidiques : cholestérol total, triglycéride, HDL-Cholestérol et LDL-Cholestérol chez 35 polyarthritiques, afin d'évaluer le risque cardiovasculaire chez ces patients.

Parmi les résultats les plus importants, nous avons relevé que la polyarthrite rhumatoïde augmente dans la tranche d'âge qui est comprise entre 50 et 59 ans avec une prédominance féminine par rapport au sexe masculin. Par ailleurs les résultats des tests sérologiques montrent que les anti-CCP sont les plus spécifiques à la polyarthrite rhumatoïde par rapport aux facteurs rhumatoïdes et aux AKA, et constituent un marqueur pronostique qui permet un diagnostic plus précoce de la maladie. De plus la polyarthrite rhumatoïde est accompagnée par une baisse des titres de HDL- cholestérol, une baisse notée chez les polyarthritiques qui est liée au processus inflammatoire survenu au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

***Mots clés :** polyarthrite rhumatoïde ; facteurs rhumatoïdes ; auto anticorps anti-protéines citrullinées ; auto-anticorps anti-kératine ; risque cardiovasculaire*

Abstract

Rheumatoid arthritis is the most frequent chronic inflammatory rheumatoid which causes a progressive articular destruction leading to a handicap in case of absence of an adequate treatment. It's important to get an early diagnosis of the disease in order to prescribe the effective treatment and avoid the complications.

In this work, we have dosed three immunological parameters (rheumatoid factor, anti-keratin antibodies and anti-citrulined proteins antibodies which make part of the ACR/EULAR 2010 list) to 70 patients suffering from PR, in the point of establishing a diagnosis. We have also dosed, four lipidic parameters (total cholesterol, TG, HDL- cholesterol and LDL-cholesterol) to 35 patients having the same disease (PR) to evaluate their cardiovascular risk.

Among the main results, We have revealed that rheumatoid polyarthritis increases in the age bracket included between 50 and 59 years old, with a feminine predominance compared to the opposite sex. Besides, serologic tests results show that anti-CCP are more specific to rheumatoid polyarthritis compared to rheumatoid factors and to AKA. They constitute a pronostic marker leading to an earlier diagnosis of the disease. In addition, rheumatoid polyarthritis is joined to an HDL-cholesterol level decrease. This decrease is linked to an inflammatory process which appears during the rheumatoid polyarthritis.

Key words: *rheumatoid arthritis, rheumatoid factors, anti-citrulined proteins antibodies, anti-keratin antibodies, cardiovascular risk*

ملخص

التهاب المفاصل الروماتويدي هو التهاب المفاصل المزمن الأكثر شيوعا، والذي يسبب ضرر تدريجي مما يؤدي إلى الإعاقة في غياب العلاج. فمن المهم الحصول على التشخيص المبكر للمرض للاستفادة بسرعة من علاج فعال.

في هذا العمل، قمنا بقياس ثلاثة معلمات مناعية: عامل الروماتويد، أضداد الكراتين والأجسام المضادة للبروتينات السيترولينية. هذه المعايير التي تشكل جزءا من قائمة تصنيف ACR/EULAR 2010 .

لدى 70 شخص يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي لإثبات التشخيص و أربعة معلمات الدهون : الكولسترول العام، الدهون الثلاثية، HDL كولسترول، LDL كولسترول و لدى 35 شخص يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي من أجل تقييم مخاطر القلب و الأوعية الدموية لدى هؤلاء المرضى.

ومن بين أهم النتائج، وجدنا أن التهاب المفاصل الروماتويدي يزداد لدى الفئة العمرية ما بين 50 و 59 عاما خاصة لدى الإناث مقارنة بالرجال علاوة على ذلك تظهر تحاليل مصل الدم لدى هؤلاء المرضى أن الأجسام المضادة ضد البروتينات السيترولينية هي الأفضل لتحديد التهاب المفاصل الروماتويدي بالمقارنة مع عامل الروماتويد و أضداد الكيراتين وهي العلامة التي تسمح بالتشخيص المبكر للمرض. زيادة عن ذلك يترافق التهاب المفاصل الروماتويدي انخفاض في نسبة HDL كولسترول وذلك بفعل العملية الالتهابية التي تحدث في التهاب المفاصل الروماتويدي.

الكلمات المفتاح:

التهاب المفاصل الروماتويدي، العوامل الروماتويدية، الأجسام المضادة ضد البروتينات السيترولينية، أضداد الكراتين، مخاطر القلب و الأوعية الدموية.

GLOSSAIRE

- Angiostatine** : protéine qui bloque l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) et joue un rôle dans la coagulation du sang.
- Arthrites** : nom donné aux affections inflammatoires aiguës, ou chroniques, qui touchent les articulations.
- Athérogène** : facteur responsable de la formation de la plaque d'athérome.
- Athérosclérose** : perte d'élasticité des artères, due à la sclérose provoquée par l'accumulation de corps gras (lipides, essentiellement cholestérol LDL), au niveau d'une des trois tuniques constituant la paroi des artères (l'intima).
- CD45RO** : une isoforme de 180 kD de CD45, est exprimée dans 48 pour cent des lymphocytes T du sang périphérique, dans 37 pour cent des lymphocytes CD4-positifs, dans 80 pour cent des thymocytes et dans la majorité des malignités à cellules T.
- Ceinture scapulaire** : dispositif osseux constitué des os et des muscles qui relie les membres supérieurs à la colonne vertébrale, et permet leur mouvement.
- Cellules endothéliales** : cellules constitutives de l'endothélium, elles sont plates et polarisées ; la face apicale est en contact avec la lumière du vaisseau, la face basale étant quant à elle fixée sur une lame constituée de collagène.
- Chondrocytes** : cellules arrondies et volumineuses (d'un diamètre de 10 à 40 μm) présentes dans le cartilage, pourvues d'un noyau arrondi et volumineux. Elles synthétisent le collagène et les protéoglycanes.
- Connectivites** : groupe de maladies internes qui ont en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique des fibres de collagène du tissu conjonctif.
- Déviation cubitale des doigts** : ou adduction, un mouvement (inclinaison) ayant lieu au niveau de l'articulation des doigts.
- Endothéline** : substance sécrétée par l'endothélium, inhibiteur de la vasorelaxation ; c'est un stimulant de la prolifération cellulaire, de la fibrose et de l'inflammation.
- Extenseur du V** : plan superficiel de la loge postérieure de l'avant-bras tendu entre l'humérus et les 4 derniers doigts.
- Hyperplasie de la synoviale** : prolifération anormale des cellules composants le tissu synovial.
- LT auxiliaires CD4+** : **T helper** ou **Th** sous population de lymphocytes T (identifiables par la présence du marqueur CD4) qui interviennent pour promouvoir le développement de cellules cytotoxiques ou la prolifération et la différenciation des lymphocytes B pour la production d'anticorps.
- LT CD8** : Appelés aussi cytotoxiques. Les Lymphocytes T CD8 (LT CD8) sont des cellules du système immunitaire capables de reconnaître et de détruire des cellules infectées ou tumorales.
- Métatarsophalangiennes** : articulation qui unit la tête des os métatarsiens (du métatarse), à la base des premières phalanges des doigts du pied.
- Monoarthrite** : Atteinte inflammatoire qui touche seulement une articulation.
- Muqueuse jugale** : tissu constitué d'un épithélium malpighien non kératinisé soutenu par un chorion qui comporte de nombreuses glandes salivaires accessoires essentiellement de type muqueux.
- Néoantigène** : antigène normalement non exprimé dans l'organisme (antigène induit par des tumeurs)
- Oligoarthrite distale** : inflammation affectant 2 à 4 articulations durant au moins les 6 premiers mois d'une maladie.
- Ostéoclastes** : cellules multinuclées (d'un diamètre de 50 à 100 μm), d'origine hématopoïétique. Elles sont responsables de la résorption du tissu osseux et de son renouvellement continu.
- Polyarthrite aigue fébrile** : il s'agit d'une polyarthrite accompagnée d'une fièvre élevée supérieure à 38° C pendant plusieurs jours ou semaines, Elle touche essentiellement les genoux, les poignets et les chevilles et se caractérise par des douleurs articulaires importantes
- Rhumatisme** : terme générique qui désigne l'ensemble des douleurs articulaires chroniques. Il est dit inflammatoire lorsqu'il y a inflammation d'une ou de plusieurs articulations.

Rupture tendineuse : la déchirure d'un groupe de fibres d'un tendon.

Stratum corneum : couche cornée, correspond à la couche la plus externe de la peau et de l'épiderme. Elle se compose de cellules mortes et sans noyau (appelées cornéocytes).

Subluxation : luxation incomplète, se caractérise par un déplacement partiel des deux extrémités d'un os.

Synovie : ou synovial, liquide incolore transparent et filant sécrété par la synoviale qui est la membrane qui tapisse la face interne de la capsule des articulations mobiles (appelée également diarthrose).

Synoviocyte : cellules de la membrane synoviale, produisent le liquide synovial. Elles seraient les premières à phagocyter les cristaux et à déclencher le processus inflammatoire.

Synovite : inflammation de la membrane synoviale.

Vascular Endothelial Growth Factor: protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) qui est nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : anticorps.
ACPA : anticorps anti-peptides citrullinés.
AFA : anticorps anti fillagrine.
Ag : antigène.
AKA: anticorps anti-kératine.
Anti-CCP : anti-protéine cyclique citrullinée.
APN: anticorps anti-périnucléaires.
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.
CPA: cellules présentatrices d'antigène.
CRP : protéine C réactive.
DC: cellule dendritique.
EULAR: European League Against Rheumatism.
FGF: Fibroblast Growth Factors.
HDL: High Density Lipoproteins.
HLA: Human leucocyte antigen.
HRP: Horseradish peroxidase.
IFI : immunofluorescence indirecte.
IFN- γ : Interferon gamma.
IgA : Immunoglobuline A.
IgA : Immunoglobuline A.
IgE : Immunoglobuline E.
IgG : Immunoglobuline G.
IgG: Immunoglobuline G.
IgM : Immunoglobuline M.
IL1 : ineterleukine1.
IL-10 : Interleukine 10.
IL10 : interleukine10.
IL-2 : Interleukine 2.
IL-21 : Interleukine 21.
IL-22 : Interleukine 22.
IL-4 : Interleukine 4.
IL-5 : Interleukine 5.
INF: interféron gamma.
IRM: Imagerie par résonance magnétique.
LB: Lymphocyte B.
LDL: Low Density Lipoproteins.
LT reg: Lymphocyte T régulatrice.
LT: Lymphocyte T.
LTc : Lymphocyte T cytotoxique.
LTh: Lymphocyte T helper.
MCV: Mutated Citrullinated Vimentine.
PDG: Platelet-Derived Growth Factor.
PR: polyarthrite rhumatoïde.

RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand.

TCD4: Lymphocyte T helper.

TCR: T cell receptor.

TG: Triglyceride.

TGF β : Transforming Growth Factor.

TMB: Tetramethylbenzidine.

TNF α : Tumor necrosis factor,

TNF β : Tumor necrosis factor beta.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Rôle des différentes LTH (Gerhard, 2014).....	9
Tableau 2 : Critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de la PR (Möller et Boller, 2012).....	12
Tableau 3 : Principales manifestations extra-articulaires de la PR (Sève et Kodjikian, 2013)	14
Tableau 4 : Prévalence des facteurs rhumatoïdes (pourcentage des positifs) (Youinou <i>et al.</i> , 2004).....	19
Tableau 5 : Comparaison des moyennes des paramètres lipidiques étudiés.....	50
Tableau 6 : Comparaison des moyennes des paramètres lipidiques étudiés selon le sexe..	52
Tableau 7 : Comparaison des moyennes des paramètres lipidiques étudiés selon les catégories d'âge	53
Tableau 8 : Comparaison des moyennes des paramètres lipidiques étudiés selon les catégories d'âge et selon le sexe.....	54

Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'une articulation normale (Husson, 2003).....	3
Figure 2 : Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et chez un sujet atteint de PR (Billaud, 2013).....	3
Figure 3 : Différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (Morel et al., 2004).....	11
Figure 4 : Polyarthrite rhumatoïde débutante : doigts en «fuseau» (Combe, 2007).....	13
Figure 5 : Exemple d'une radiographie des pieds : érosions de l'extrémité antérieure du cinquième métatarsien (Combe, 2007).....	15
Figure 6 : Principe de la réaction de Waaler-Rose ((Youinou et al., 2004).....	18
Figure 7 : Principe du test du latex (Youinou et al., 2004).....	18
Figure 8 : Principe du test ELISA pour la détection des facteurs rhumatoïdes (Youinou et al., 2004).....	18
Figure 9 : Aspect des anticorps anti-kératine sur coupe d'œsophage de rat (IFI) (Weill et Batteux, 2003).....	20
Figure 10 : Répartition de la population à PR selon le sexe.....	36
Figure 11 : Répartition des patients PR selon les tranches d'âge.....	37
Figure 12 : Répartition des patients PR selon le sexe et les tranches d'âge.....	38
Figure 13 : Répartition des patients selon la positivité du facteur rhumatoïde.....	39
Figure 14 : Fréquences de positivité et d'absence du FR chez les patients à PR débutante.....	40
Figure 15 : Répartition des résultats FR positif selon les tranches d'âge.....	41
Figure 16 : Répartition des patients selon la positivité des anticorps anti-kératines.....	42
Figure 17 : Comparaison entre le pourcentage de la positivité des AKA en cas de PR séropositive et de PR séronégative.....	43
Figure 18 : Répartition des patients selon la positivité des anticorps anti-protéine cyclique citrullinée.....	44
Figure 19 : Comparaison entre le pourcentage de la positivité des anti-CCP et de celui des FR chez les patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde.....	45
Figure 20 : Comparaison entre les différentes combinaisons des anti-CCP et FR.....	45
Figure 21 : Répartition de la population en fonction de la concentration du cholestérol total (valeurs usuelles < 2g/l selon BioSystems).....	47
Figure 22 : Répartition des patients en fonction de la concentration des triglycérides (valeurs usuelles <1,5 g/l selon BioSystems).....	47
Figure 23 : Répartition de la population en fonction de la concentration du HDL- cholestérol (valeurs usuelles 0,35g/l selon BioSystems).....	48
Figure 24 : Répartition de la population en fonction de la concentration	48

du LDL-Cholestérol (valeurs usuelles <1,5 g/l selon BioSystems).....

Figure 25: Répartition des patients en fonction du nombre des paramètres lipidiques perturbés **49**

Figure 26 : Comparaison des perturbations des lipides plasmatiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et des sujets témoins..... **50**

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

CHAPITRE I

Rappels bibliographiques

1. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde.....	3
2. Etiologie et facteurs de risques.....	4
2.1. Facteurs génétiques.....	4
2.1.1. L'association polyarthrite rhumatoïde/HLA-DR.....	5
2.2. Facteurs hormonaux.....	6
2.3. Facteurs psychologique et stress.....	6
2.4. Facteurs environnementaux.....	6
3. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.....	7
3.1. Physiopathologie des lésions articulaires.....	7
3.1.1. Phase d'initiation.....	7
3.1.2. Phase de recrutement cellulaire et d'inflammation.....	7
3.1.3. Phase de destruction articulaire.....	10
3.2. Physiopathologie des lésions extra-articulaires.....	11
4. Diagnostic.....	12
4.1. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde.....	13
4.1.1. La phase débutante.....	13
4.1.2. La phase d'état.....	14
4.2. Aspect radiologique.....	15

4.3. Autres techniques d'imagerie.....	15
4.4. Aspect biologique.....	16
4.4.1. Examens de biologie générale.....	16
4.4.2. Examens de biologie spécialisée.....	16
4.4.2.1. Facteur rhumatoïde (FR).....	16
4.4.2.2. Les auto-anticorps anti-protéines citrullinés (ACPA).....	20
4.4.2.3. Combinaison de marqueurs : amélioration de la valeur diagnostique.....	23
4.4.3. Liquide synovial.....	23
4.4.4. Profil lipidique et risque cardiovasculaire.....	24
5. Diagnostic différentiel.....	24
6. Traitement.....	25

CHAPITRE II

Matériel et méthodes

7. Objectifs du travail.....	26
8. Matériel utilisé.....	26
8.1. Matériel biologique.....	26
8.2. Matériel non biologique.....	27
9.1. Etude immunologique.....	27
9.1.1. Recherche de facteur rhumatoïde par immunofluorométrie laser (technologie Luminex).....	27
9.1.2. Recherche des anticorps anti-kératine par Immunofluorescence Indirecte	29
9.1.3. Recherche des anticorps anti-CCP par la technique ELISA.....	30
9.2. Etude biochimique.....	32
9.2.1. Dosage du cholestérol total.....	32

9.2.2. Dosage du HDL-cholestérol.....	33
9.2.3. Calcul du LDL-cholestérol.....	34
9.2.4. Dosage des triglycérides.....	34
9.3 Collecte et analyses statistiques des données.....	34

CHAPITRE III

Résultats et discussion

10. Résultats et discussion.....	36
10.1. Répartition de la population étudiée selon le sexe et l'âge.....	36
10.2. Résultats de l'étude immunologique.....	39
10.2.1. Exploration des facteurs rhumatoïdes (FR).....	39
10.2.1.1 Recherche des FR IgM par néphélobimétrie laser.....	39
10.2.1.2. Recherche des FR dans la polyarthrite rhumatoïde débutante.....	40
10.2.1.3. Facteur rhumatoïde et âge.....	41
10.2.2. Exploration des anticorps anti-kératine (AKA).....	42
10.2.2.1. Recherche des AKA par Immunofluorescence Indirecte (IFI).....	42
10.2.2.2. Association anticorps anti-kératine et facteur rhumatoïde.....	42
10.2.3. Exploration des anticorps anti-protéines cycliques citrullinés.....	43
10.2.3.1. Recherche des anti-CCP par la technique ELISA.....	43
10.2.3.2. Positivité des anti-CCP et de FR chez les polyarthritiques.....	44
10.2.3.3. Association anticorps anti-CCP et Facteur rhumatoïde.....	45
10.3. Résultats de l'étude biochimique.....	47
Conclusion.....	52
Références bibliographiques.....	54
Annexes.....	

Introduction

Introduction

Les maladies auto-immunes sont des maladies dues à l'effet délétère d'une réponse auto réactif dirigé contre des constituants de l'organisme, les autoantigènes (**Chatenoud et Bach, 2012**). Les maladies auto-immunes constituent la troisième cause de morbidité dans les pays développés, après les affections cardio-vasculaires et les cancers, avec une prévalence de 6 à 7% dans la population générale. Prévalence qui augmente avec la population vieillissante (**Legros-Mekler, 2007**).

Les maladies auto-immunes (MAI) peuvent toucher n'importe quel organe du corps (**Chapel et al., 2004**). De manière conventionnelle, les MAI sont classées en deux groupes principaux : les MAI spécifiques d'organes qui sont caractérisés par des lésions limitées à un seul tissu, et les MAI systémiques qui sont caractérisées par des lésions concernant plusieurs organes (**Chatenoud et Bache, 2012**).

La polyarthrite rhumatoïde (PR) fait partie des maladies systémiques. Elle est décrite pour la première fois en 1800 par Landré-Beauvois dans sa thèse sur «*La goutte asthénique primitive*». Puis en 1859, Sir Alfred Garrod invente le terme «rheumatoidarthritis» ou arthrite rhumatoïde. Finalement, ce ne sera qu'à partir de 1941 qu'aura lieu la reconnaissance officielle de la polyarthrite rhumatoïde par l'American Rheumatism Association (**Kahn, 2009**).

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme chronique, polysynovial, acromélique, destructeur, déformant et invalidant. En effet, il existe des anomalies du système immunitaire qui se manifestent par la production d'auto-anticorps principalement les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-kératines et les anticorps anti-protéines citrullinées (**Chellat, 2013**).

La PR est présente dans le monde entier. Elle possède une prévalence qui fluctue selon les pays et est estimée entre 0,5 et 1% de la population générale (**Bontoux, 2015**). En Europe, sa prévalence est un peu plus importante dans le Nord (0,81% en Grande-Bretagne) que dans le Sud (0,33%). La prédominance féminine est très marquée : elle touche 3 fois plus souvent les femmes que les hommes. Sa prévalence en France est de 0,3%, 5 fois plus fréquente chez la femme (0,51 %) que chez l'homme (0,09%) (**Bontoux, 2015**).

En Algérie, la prévalence pour l'ensemble de la population a été estimée à 0,15%, elle est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (0,25% contre 0,02%) (**Slimani, 2014**).

La polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, environnementaux, et hormonaux. Le risque de survenue d'une polyarthrite

rhumatoïde est évalué comme 2 à 3 fois plus élevé dans la descendance d'un patient atteint de la maladie mais elle n'est pas une maladie génétiquement transmissible (**Bontoux, 2015**).

De plus, l'augmentation de la mortalité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est essentiellement liée à une incidence élevée des maladies cardiovasculaires (CV). Il existe plusieurs explications à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité CV : inflammation liée à l'évolutivité de la maladie, prévalence élevée de certains facteurs de risque cardiovasculaire et notamment des dyslipoprotéïnémies athérogènes, moindre utilisation des médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité en prévention CV, notamment les statines, utilisation de certains médicaments comme les glucocorticoïdes. La PR elle-même entraîne des modifications du métabolisme lipidique responsables d'anomalies quantitatives et qualitatives des *low-density lipoproteins* (LDL) et des *high-density lipoproteins* (HDL). Les glucocorticoïdes perturbent le métabolisme glucido-lipidique, mais en réduisant l'inflammation, ils exercent également des effets favorables sur le risque athérogène (**Hansel et Bruckert, 2010**).

En l'absence de traitement, le cartilage articulaire se détruit. Il est donc nécessaire de pouvoir faire un diagnostic rapide de la maladie (**Charpen, 2011**).

Depuis 2010, de nouveaux critères de classification ont été proposés par l'ACR et l'European League Against Rheumatism (EULAR) et qui ont permis la prise en charge rapide et efficace des malades polyarthritiques. Ces critères introduisent deux tests de biologie distincts : des examens sérologiques (dosages des auto-anticorps, spécifiquement le facteur rhumatoïde et les auto-anticorps anti-protéines cycliques citrullinées), et des marqueurs sériques d'inflammation aiguë (C-réactive protéine [CRP] et vitesse de sédimentation [VS]) (**Beuzit, 2012**).

C'est dans ce cadre que s'inscrit cette étude qui se fixe pour objectifs d'étudier les différents auto-anticorps utilisés dans le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde (FR), anticorps anti-kératine (AKA), anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP), et de souligner l'intérêt diagnostique et pronostique de ces auto-anticorps au cours de la maladie.

L'autre objectif est d'évaluer le risque cardiovasculaire par le dosage de différents paramètres lipidiques, mettant en évidence les perturbations lipidiques qui ont cours chez les malades souffrant de la polyarthrite rhumatoïde.

Ce travail se compose de trois chapitres :

- le premier dans lequel seront décrits la polyarthrite rhumatoïde, sa physiopathologie et les facteurs de risque qui la provoquent ainsi que les techniques utilisées pour son diagnostic. Les perturbations du bilan lipidique seront abordées d'une manière concise ;
- le deuxième chapitre décrit la méthodologie appliquée ;
- le troisième comporte les résultats obtenus ainsi que leur interprétation ;
- Enfin, une conclusion viendra clore cette étude.

Chapitre I

Rappels

bibliographiques

1. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection fréquente et hétérogène qui touche surtout les femmes. Elle évolue par poussées qui finissent par créer des déformations et des destructions articulaires à l'origine d'un handicap parfois important (Husson, 2003).

Par définition, le terme de polyarthrite est employé quand plusieurs articulations sont affectées. Une articulation est constituée de quatre éléments principaux : l'os sous-chondral, le cartilage, la membrane synoviale et le tendon (figure1) (Husson, 2003).

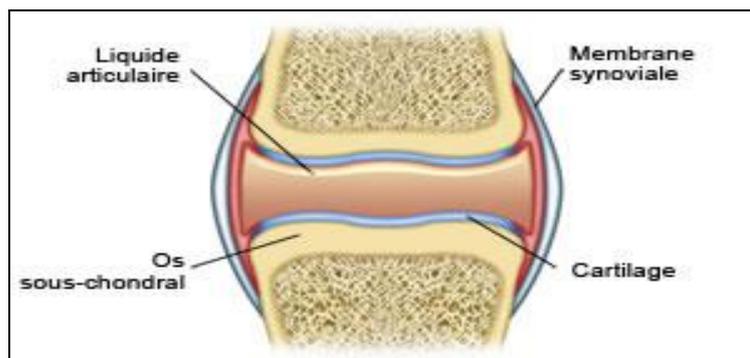


Figure1 : Schéma d'une articulation normale (Husson, 2003)

La PR est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale (appelée synoviale). La synoviale est un tissu qui tapisse l'intérieur des articulations ; c'est la face profonde de la capsule articulaire (figure 2). Son rôle est de sécréter le liquide articulaire qui lubrifie l'articulation. En cas de PR, on observe alors une augmentation du liquide qui s'accumule dans l'articulation qui gonfle, ce qui occasionne des douleurs. L'hyperplasie de la membrane synoviale génère un tissu: le pannus synovial. Le pannus synovial s'attaque au cartilage puis au tissu osseux (Billaud, 2013).

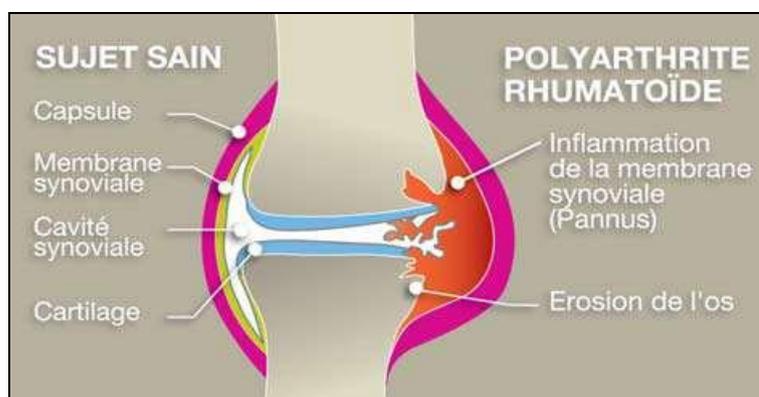


Figure2 : Comparaison d'une articulation chez un sujet sain et chez un sujet atteint de PR (Billaud, 2013)

2. Etiologie et facteurs de risques

Malgré les nombreuses études menées depuis des décennies, l'étiologie de la PR n'est pas parfaitement établie. La PR étant une maladie polyfactorielle ; les travaux s'orientent principalement vers la recherche de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux, principalement des agents infectieux persistants ou déclenchant). Des facteurs psychologiques et hormonaux sont également évoqués. L'intrication de ces différents facteurs est probablement requise pour le développement de la PR (**Husson, 2003**).

2.1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques sont actuellement l'objet de recherche portant sur l'ensemble du génome, pour déterminer le(s) gène(s) d'intérêt dans la PR. Le terrain génétique n'interviendrait qu'à hauteur de 30% parmi les éléments expliquant la survenue de la maladie, La fréquence des formes familiales pourrait, selon certaines études, atteindre 10%, le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes est de 15 à 30% ; il est de 5 à 10% chez jumeaux dizygotes (**Joël Menkès, 2004**).

Les gènes susceptibles d'intervenir dans la survenue de la maladie sont selon **Husson (2003)** :

- Les gènes codant pour les chaînes α et β du récepteur des lymphocytes T (TCR).
- Les gènes des Immunoglobulines.
- Les gènes du système d'apoptose (Fas ligand).
- Les séquences régulatrices du $\text{TNF}\alpha$.

Cependant, l'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules du HLA (Human Leukocyte Antigen) de classe II, majoritairement exprimés au niveau de la membrane des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les gènes HLA de classe II sont localisés dans la région D du système HLA et permettent de définir six sous-régions : DR, DQ, DO, DM, DN et DP. Seuls les gènes HLA-DR prédisposent au développement de la polyarthrite rhumatoïde (**Morel et al., 2004**).

Ces molécules ont une structure dimérique composée de deux chaînes peptidiques, une chaîne lourde α non polymorphe codée par un gène A et une chaîne légère β_1 polymorphe, codée par un gène B (**Morel et al., 2004**).

Le polymorphisme de la chaîne β_1 permet de définir les différents allèles HLA-DR. On distingue alors dix groupes alléliques, d'HLA-DR1 à HLA-DR10. Parmi ces allèles, il existe trois types qui peuvent soit conférer la susceptibilité, soit la résistance vis-à-vis du développement de la maladie. On trouve des allèles de susceptibilité tels que HLA-DRB1*0401, *0404 et HLA-DRB1*0101 ; des allèles neutres comme HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*09 ; et enfin des allèles protecteurs, notamment : HLA-DRB1*0402, DRB1*07 et DRB1*08 (**Roudier et al., 2005**).

L'association des génotypes susceptible/susceptible prédispose à un plus grand risque d'apparition de la maladie, suivi par l'association susceptible/neutre. Les génotypes neutre/neutre et susceptible/protecteur n'ont aucun effet, alors que les génotypes neutre/protecteur et protecteur/protecteur protègent vis-à-vis du développement de la polyarthrite (Morel *et al.*, 2004).

2.1.2. L'association polyarthrite rhumatoïde/HLA-DR

Les allèles HLA-DR prédisposant à la maladie ont une séquence commune d'acides aminés (QKRAA ou QRRAA ou RRRAA) située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β_1 et appelée «épitope partagé» (Roudier *et al.*, 2005). Ce motif commun pourrait être responsable de la réaction auto-immune qui se déclenche par le biais des lymphocytes T et a permis d'avancer trois hypothèses :

- L'épitope partagé pourrait reconnaître un peptide du soi et favoriser dans le thymus la persistance d'un clone de lymphocytes T auto-réactifs par sélection positive, celui-ci pourrait ultérieurement être activé et déclencher une réponse immunitaire spécifique contre ce peptide du soi.
- L'épitope partagé se lierait spécifiquement à l'antigène responsable de la survenue de la polyarthrite rhumatoïde encore inconnu à ce jour. Certaines études ont montré une affinité de l'épitope partagé vis-à-vis de peptides citrullinés. D'autres molécules endogènes ont été suspectées. Il s'agit notamment du collagène de type II, des auto-antigènes cartilagineux, la glycoprotéine 39 du cartilage et des facteurs rhumatoïdes. Ils auraient la capacité d'activer les lymphocytes T et d'induire la production d'anticorps spécifiques.
- L'épitope partagé interagirait avec un peptide antigénique d'origine exogène ayant une structure voisine d'un peptide du soi. Cette théorie est dite du «mimétisme moléculaire» et a été observée pour une protéine ADN-J d'*Escherichia coli* et des protéines de choc thermique (Morel *et al.*, 2004).

Il existe donc, parmi les allèles porteurs de l'épitope partagé, une grande hétérogénéité de propriétés qui explique leur contribution différente à la PR (Roudier *et al.*, 2005).

2.2. Facteurs hormonaux

Le rôle des facteurs hormonaux est suggéré par la nette prédominance féminine de l'affection et par sa fréquente apparition au cours de la période post-ménopausique. Les études épidémiologiques se sont intéressées à l'influence de la grossesse, de l'allaitement et des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes comme facteurs de risques de la PR. Pendant la grossesse, le risque de développer une PR est faible, tandis que dans l'année qui suit le post-partum, ce risque est nettement plus élevé. L'allaitement a été incriminé comme étant un

facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum. En effet, une étude portant sur 187 femmes qui avaient développé une PR après la première grossesse montre que celles qui avaient allaité leur enfant ont un risque cinq fois supérieur d'avoir une PR (Morel *et al.*, 2004).

2.3. Facteurs psychologique et stress

L'implication de ces facteurs est suggérée par l'observation non exceptionnelle de développement de PR dans les semaines ou les mois suivant un traumatisme psychologique ou affectif. Cette notion est importante, car elle peut, devant un rhumatisme inflammatoire détecté au début, orienter le diagnostic (Sany, 2003).

2.4. Facteurs environnementaux

Dans certains zones ou pays, la PR est plus ou moins fréquente, ce qui suggère que des facteurs environnementaux peuvent influencer la prévalence de la maladie et peut-être même son expression (Sany, 2003).

Parmi les facteurs d'environnement on retient :

– **Le tabac** : il est identifié comme le principal facteur de susceptibilité environnementale de la PR. Le tabagisme est connu pour être associé à la production de facteurs rhumatoïdes (FR), ce qui permet de conclure que le tabagisme augmente le risque de développer une PR.

En effet, plusieurs études ont souligné le lien potentiel entre l'intoxication tabagique et l'existence d'un FR conforté par la corrélation entre le FR et les taux sériques de thiocyanates et de nicotine (Kahn *et al.*, 2013).

– **Les agents infectieux** : parmi les facteurs d'environnement on retient certains agents infectieux très répandus comme les mycobactéries (notamment *Mycobacterium tuberculosis*), *Escherichia coli*, le virus d'Epstein-Barr et certains rétrovirus. Ces agents pourraient initier la maladie par un mécanisme de similitude moléculaire. En effet, certains antigènes bactériens ont une structure moléculaire qui est proche de celle de certains antigènes articulaires (par exemple protéine du choc thermique 65kd). De plus, il existe une homologie de séquence entre l'épitope partagé et la protéine DNA-j d'*Escherichia coli*, ce mimétisme moléculaire pourrait expliquer le développement d'une immunité croisée. Ces facteurs eux seuls pourraient déclencher de façon non spécifique une polyarthrite (Sany, 2003).

3. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie ostéo-articulaire auto-immune dont la physiopathologie reste à ce jour peu connue (Dumontet et Bigot-Corbel, 2012). Les avancées scientifiques, notamment dans le domaine de l'immunopathologie de la PR, ont permis

d'améliorer la compréhension des mécanismes de la maladie et de revisiter le diagnostic et la prise en charge des patients (Essakalli, 2011). D'un point de vue immunologique, la PR fait intervenir des mécanismes distincts : ceux entraînant les lésions articulaires et ceux à l'origine des lésions extra-articulaires (Gerhard, 2014).

3.1. Physiopathologie des lésions articulaires

L'apparition des lésions articulaires est précoce, elles trouvent leur origine dans la synovite rhumatoïde chronique autoentretenu, qui entraîne une prolifération synoviale pseudo-tumorale avec développement à la périphérie de l'articulation d'un pannus synovial susceptible d'entraîner une destruction ostéo-cartilagineuse (Sany, 2003).

Sur le plan physiopathologique, trois phases peuvent être schématiquement distinguées lors de cette maladie.

3.1.1. Phase d'initiation

Le facteur déclenchant de la PR reste mal défini. Dans les études récentes, l'hypothèse d'une initiation de l'activation de l'immunité innée et adaptative en périphérie (en dehors de l'articulation) a été avancée. Sous l'action de facteurs de l'environnement, les macrophages pulmonaires s'activent et entraînent l'apoptose de quelques cellules avoisinantes ainsi que l'activation de la peptidyl-arginine deiminase (PAD). Cette enzyme génère des néo-antigènes à partir d'auto-antigènes en opérant des modifications post-traductionnelles 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 où ils contribuent au déclenchement de l'inflammation (Essakalli *et al.*, 2011).

3.1.2. Phase de recrutement cellulaire et d'inflammation

Le recrutement cellulaire et l'inflammation de la synoviale sont expliqués par 3 évènements :

► Migration cellulaire

L'inflammation de la synoviale requiert l'intervention de cellules présentes dans le sang et plus précisément les LT et les LB, les monocytes et les granulocytes neutrophiles. Pour faciliter cette migration cellulaire du sang vers la synovie, l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la synovie est constatée, et cela, dès les stades précoces de la PR.

Cette création de nouveaux vaisseaux ou angiogenèse est dépendante de plusieurs acteurs, à savoir le «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF), l'endothéline ou l'angiostatine. Afin de pouvoir effectuer la migration du sang vers la synovie, les cellules concernées disposent de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium des capillaires de la synoviale avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale. Une fois la migration cellulaire en cours, on retrouve principalement dans une synovie rhumatoïde des LT, les LB, des granulocytes neutrophiles et des macrophages (Gerhard, 2014).

► Infiltrat cellulaire de la synovite rhumatoïde

Les nouvelles cellules ayant migré dans la synovie constituent l'infiltrat synovial qui est à l'origine de l'inflammation articulaire et donc engendre les premiers symptômes de la PR. La synovite présente alors un nombre important de cellules différentes, toutes impliquées dans des interactions complexes dont certaines encore mal connues (Sany, 2003).

• Rôle des lymphocytes T (LT)

La capacité des LT à activer les lymphocytes B ou les macrophages octroie à ces cellules un rôle prépondérant dans l'étape de la migration cellulaire. Suite à leurs propres activations, les LT déclenchent une cascade d'activations qui se déroulent en deux étapes :

- Le premier signal : il s'agit de la présentation de l'antigène par le système HLA de classe II de la CPA et le récepteur du LT (TCR).

- Le second signal : les LT interagissent via leur molécule de Co-stimulation : CD28 avec celles B7 et CD40 du CPA. Cette interaction fait nécessairement suite à la précédente, son absence traduit une tolérance de l'antigène.

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4+ ; CD45RO. Ils vont se différencier en 4 sous-types induisant chacun une réponse immunitaire et une synthèse de cytokines différentes (Morel, 2014) (tableau 1).

Tableau 1: Rôle des différentes LTH (Gerhard, 2014)

LTH	Rôle	Signature cytokinique
LTH1	Sont responsables de l'activation des LT cytotoxiques et sont pro-inflammatoire.	IFN- γ , l'IL-2 et TNF α .
LTH2	Sont responsables de l'activation des lymphocytes B.	IL-4, IL-5 et IL-10.

LTH17	Jouent un rôle dans la destruction de l'os et du cartilage et ont un rôle primordial dans le recrutement des granulocytes neutrophiles.	IL17, IL-21 et l'IL-22 et IL23.
LTHreg	Permettent de créer une tolérance à l'Ag et ont un rôle anti-inflammatoire.	IL10 et TGFβ.

Parmi ceux présents dans la synovie, on retrouve majoritairement les LT de type LTh1\LTh17 dont la présence en quantité importante supplante l'action régulatrice des LTh régulatrices (dérégulation de la balance cytokines pro-inflammatoires et cytokines anti-inflammatoires) (**Gerhard, 2014**).

En plus des LT «helpers», d'autres types de LT interviennent dans le mécanisme induisant les lésions ; comme les LT CD8 sont de type cytotoxique et provoquent la mort cellulaire. Les LT CD4+, CD28- aussi appelés «Natural Killers» ou NK sont également de type cytotoxique. Leur activation ne dépend pas du second signal vu précédemment. Ces cellules sont impliquées dans diverses manifestations extra-articulaires de la PR. Les LTK sont impliqués dans une production massive de TNFα et dans le caractère chronique des lésions de la PR (**Gerhard, 2014**).

- **Rôle des lymphocytes B (LB)**

Les lymphocytes B sont largement impliqués dans l'immunopathologie de la PR. Bien que secondaire à l'activation induite par les LT, d'autres voies peuvent les activer.

Une fois les LB activés, ils vont se différencier en plasmocytes, et seront en mesure de produire diverses immunoglobulines dont notamment les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CPP ainsi que certains anticorps spécifiques. Parallèlement à la sécrétion de ces anticorps, les LB pourront sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme le TNFα et les IL1 et IL6 (**Guérin, 2010**).

- **Rôle des synoviocytes**

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordant la membrane synoviale avec 2 types: macrophages et synoviocytes fibroblastique. Les synoviocytes macrophagiques activés par les lymphocytes T représentent les véritables moteurs de la réaction inflammatoire en produisant 2 types de médiateurs:

- **primaires** : comme les leucotriènes, les radicaux libres, qui participent à la destruction importante des tissus,
- **secondaires** : requérant une synthèse protéique: cytokine pro-inflammatoire IL1 et TNFα qui jouent un rôle clef dans les réactions inflammatoires locales et systémiques (**Sany, 2003**).

► Dérégulation des cytokines

Les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogénique clé sur les processus d'inflammation, de prolifération synoviale et de destruction du cartilage. Il existe, dans l'articulation rhumatoïde, un déséquilibre entre les cytokines à action pro-inflammatoire, comme le TNF β , l'IL-1 et l'IL-6, présents en excès, et les cytokines à action anti-inflammatoire, représentées par l'IL-10, TGF β , les récepteurs solubles du TNF α et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA) qui, en quantité insuffisante, ne peuvent bloquer l'action des premières. Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également présentes dans la membrane synoviale: Transforming Growth Factor (TGF) β , Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) et Fibroblast Growth Factors (FGF)1 et 2. Cette angiogenèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles sanguins. Ces cytokines et leurs récepteurs constituent des cibles thérapeutiques particulièrement importantes (**Pillon et Michiels, 2013**).

3.1.3. Phase de destruction articulaire

Elle est secondaire à l'action des cytokines. Les synoviocytes vont être dérégulés. On observe un défaut d'apoptose et la production de certains facteurs pro-angiogéniques. Les ostéoclastes, sous l'effet du Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) seraient activés et interviendraient dans la destruction ostéo-articulaire. L'IL-1 et le TNF α participent à la destruction articulaire en induisant la production de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale ainsi que la production, par les synoviocytes, de métalloprotéinases comme les collagénases 1 (MMP-1) et 3 (MMP-13) responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage (**Essakalli et al., 2011**)(figure 3).

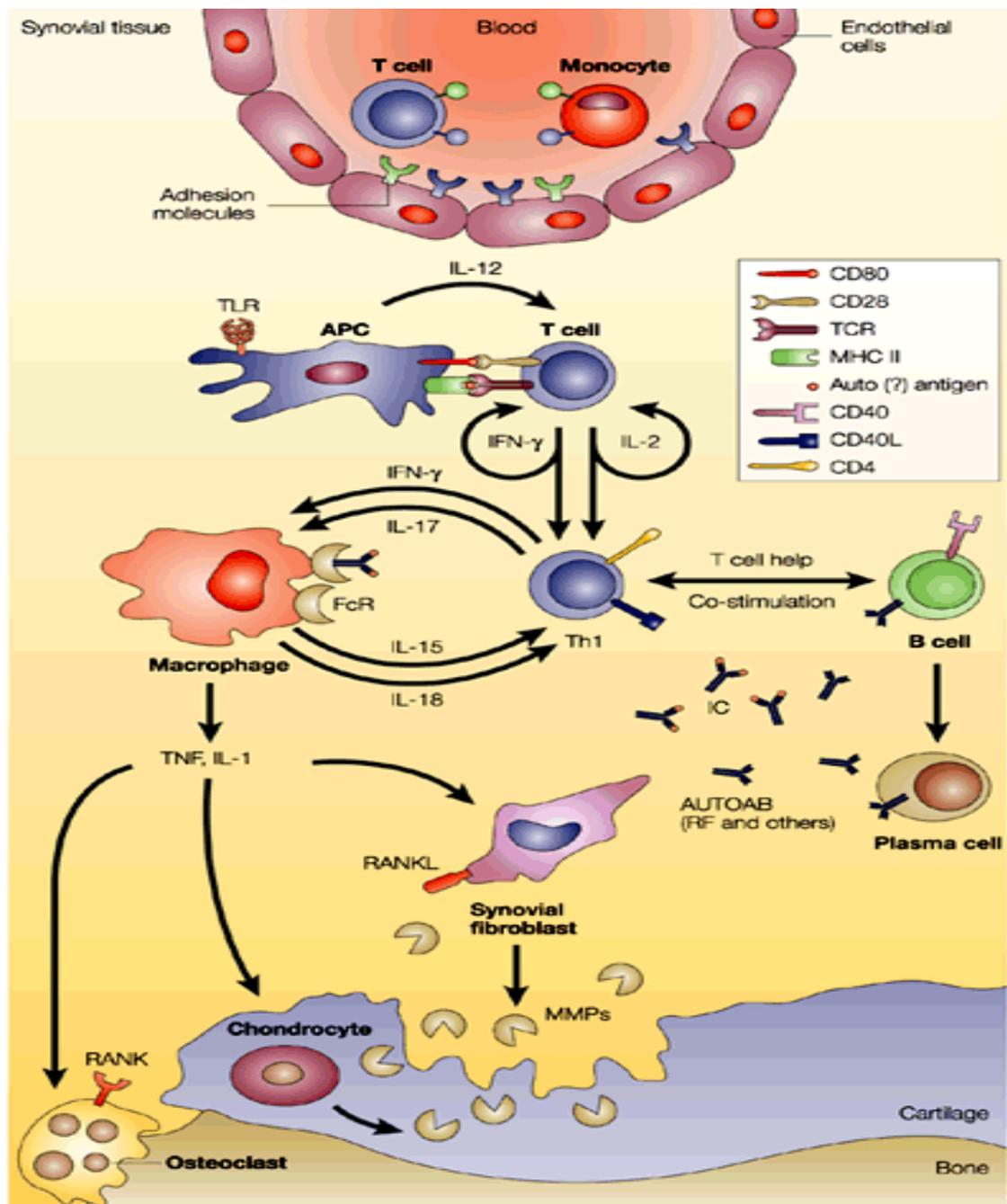


Figure 3 : Différentes phases de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (Josef et Günter , 2003)

3.2. Physiopathologie des lésions extra-articulaires

Les lésions extra-articulaires sont très variables et inconstantes. Elles apparaissent majoritairement chez l'homme atteint d'une PR avec de forts taux de facteurs rhumatoïdes (Sany, 2003). Les manifestations tendineuses (relatives au tendon) proviennent de mécanismes sensiblement identiques à ceux des lésions articulaires (Gerhard, 2014).

Bien que les mécanismes immunopathologiques incriminés ne soient que très partiellement connus, divers phénomènes parfois associés sont avancés pour tenter d'expliquer ces manifestations telles que des dépôts de complexes immuns (contenant des facteurs

rhumatoïdes), des taux élevés d'IgA sériques ou encore des infiltrats de polynucléaires, d'éosinophiles et de LT CD8 cytotoxiques (**Baclé, 2012**).

4. Diagnostic

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie très hétérogène, avec des évolutions cliniques variables d'un patient à un autre. Cette grande hétérogénéité a nécessité la mise au point de critères de diagnostic et de classification (**Combe, 2013**). Jusqu'à quelques années, le diagnostic se faisait à partir des critères de classification définis en 1987 par l'American College of Rheumatology (ACR) qui reposaient essentiellement sur des arguments cliniques et radiologiques. Pour l'aspect biologique, seul le facteur rhumatoïde (FR) faisait partie de ces critères. Ces critères de classification qui devaient évoluer portent sur le manque de sensibilité et de spécificité (**Musset et Ghillani-Dalbin, 2013**). Depuis 2010, de nouveaux critères ont été développés par l'ACR et l'EULAR, qui permettent un diagnostic plus précoce de la PR (**Luong Ba et Gabay, 2014**) (tableau 2).

Tableau 2 : Critères ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de la PR (**Möller et Boller, 2012**)

	Score
Articulations atteintes	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations (symétriques ou non)	1
1 à 3 petites articulations	2
4 à 10 petites articulations	3
> 10 articulations (dont au moins une petite)	5
Autoanticorps (FR et ACPA)	
FR- et ACPA-	0
FR+ et/ou ACPA+ à faible taux (1 à 3 x normale)	2
FR+ et/ou ACPA+ à taux élevé (>3 x normale)	3
Durée d'évolution des synovites	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Marqueurs biologiques de l'inflammation (VS et CRP)	
VS et CRP normales	0
VS et/ou CRP anormale	1

ACPA : auto-anticorps anti-protéines citrullinées ; **VS** : vitesse de sédimentation ; **CRP** : protéine C réactive

Selon ces nouveaux critères de classification, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé si le score est ≥ 6 .

4.1. Aspects cliniques de la polyarthrite rhumatoïde

La PR se caractérise par une très grande hétérogénéité clinique. Le facteur de déclenchement de la pathologie varie grandement d'un patient à l'autre. On distingue habituellement deux phases cliniques : la phase initiale (débutante) de la polyarthrite rhumatoïde et la phase d'état.

La phase initiale peut durer de quelques mois à quelques années. Ce n'est qu'à la phase d'état que la pathologie développe certaines lésions caractéristiques (**Baclé, 2012**).

4.1.1. La phase débutante

Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible car, au stade de début, le traitement a plus de chances d'être efficace, les lésions sont réversibles et les traitements «de fond» actuels sont capables de limiter la progression de la maladie (**Combe, 2007**)(figure 4).

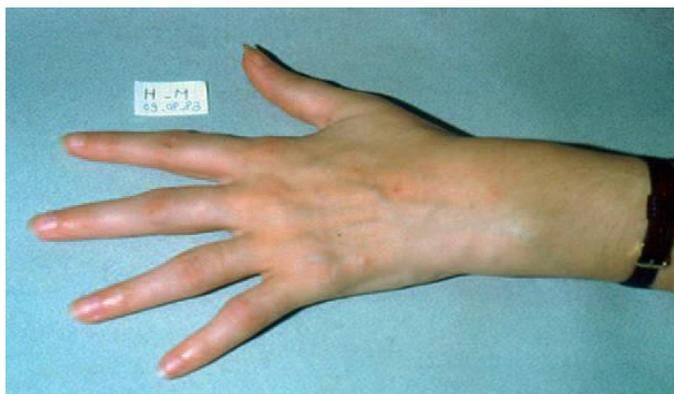


Figure 4: Polyarthrite rhumatoïde débutante : doigts en «fuseau» (**Combe, 2007**)

Plusieurs situations cliniques évoquant une PR peuvent se présenter avec, par ordre de fréquence (**Morel et Combe, 2006**) :

- Oligoarthrite distale : 70%
- Polyarthrite aiguë fébrile : 20%
- Atteinte prédominante de la ceinture scapulaire et du bassin : 5%
- Rhumatisme intermittent : rare
- Monoarthrite : rare
- Signes extra-articulaires : rares

Manifestations tendineuses : dans tous les cas, il faut rechercher une atteinte tendineuse. En effet, les ténosynovites (inflammation localisée au niveau de la gaine synoviale d'un tendon), fréquentes au début de la PR, ont une grande valeur diagnostique (**Combe, 2007**).

4.1.2. La phase d'état

La phase d'état correspond à l'apparition des déformations caractéristiques de la maladie. Cependant, environ 30% des patients n'en présentent pas et leurs clichés radiologiques ne révèlent aucune anomalie (**Husson, 2003**).

Il existe, à la phase d'état, des manifestations articulaires et parfois extra-articulaires :

■ **Manifestations articulaires** : Classiquement, la polyarthrite rhumatoïde correspond à une atteinte inflammatoire et persistante d'au moins 3 articulations avec une atteinte préférentielle

et symétrique des mains, poignets et pieds. Après quelques années d'évolution, des déformations surviennent :

- Les plus caractéristiques à la main sont la déviation cubitale des doigts «en coup de vent». Au niveau des poignets, une luxation de la styloïde cubitale peut survenir avec un risque de rupture de l'extenseur du V.
- L'atteinte des pieds est très fréquente avec des arthrites métatarsophalangiennes souvent inaugurales, entraînant progressivement un avant-pied plat, puis rond avec subluxation ou luxation plantaire des métatarsiens.
- Le rachis cervical est surtout atteint dans les polyarthrites sévères, érosives et nodulaires.
- Les ténosynovites sont pratiquement constantes à la phase d'état de la PR, essentiellement à la main où elles favorisent les déformations et peuvent se compliquer de ruptures tendineuses. Les ténosynovites sont également fréquentes au pied (Morel et Combe, 2006).

■ **Manifestations extra-articulaires** : elles traduisent le caractère systémique de cette affection. (Combe, 2007). Elles peuvent être inaugurales (Sève et Kodjikian, 2013). Les principales manifestations extra-articulaires sont résumées dans le Tableau 3

Tableau 3 : Principales manifestations extra-articulaires de la PR (Sève et Kodjikian, 2013)

	Manifestations	Prévalence
Générales	Asthénie, amaigrissement, fébricule	80-93
Hématologiques	Anémie, thrombocytose, adénopathie, splénomégalie	33-60
Dermatologiques	Nodules sous-cutanés, vascularite	5-30
Osseuses	Ostéoporose, ostéopénie	22
Cardiovasculaires	Péricardite, vascularite, insuffisance cardiaque	18-30
Pulmonaires	Dilatation des bronches, pneumopathie infiltrantediffuse, pleurésie, nodules	5-30
Musculaires	Amyotrophie, myosite	5-30
Ophthalmologiques	Episclérite, Sclérite, Kératite ulcéranter périphérique	0.2-6
Neurologiques	Neuropathie périphérique par vascularite ou syndrome canalaire	5-20
Amylose AA	Protéïnurie, voire syndrome néphrotique, insuffisance rénale, diarrhée, douleur abdominale, hépatomégalie	<1

4.2. Aspect radiologique

L'exploration radiographique est un complément de l'examen clinique. Elle apporte des renseignements diagnostiques et pronostiques. Elle est nécessaire pour le suivi des patients et permet d'évaluer l'éventuel effet chondroprotecteur d'un traitement (Sany, 2003).

Les radiographies comportent au minimum un cliché du thorax, des mains et des poignets de face et des pieds de face (figure 5), à la recherche de lésions érosives ou d'un pincement de l'interligne articulaire. En fonction de l'atteinte, d'autres clichés radiographiques articulaires peuvent être proposés. Le bilan radiographique initial est utile comme point de référence (Combe, 2007).

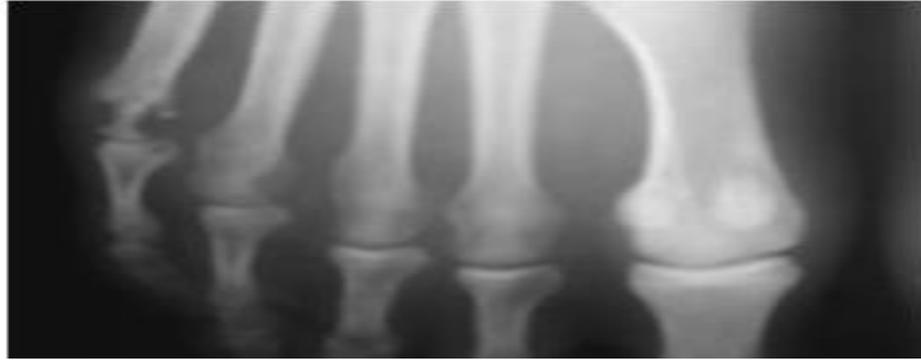


Figure 5: Exemple d'une radiographie des pieds : érosions de l'extrémité antérieure du cinquième métatarsien (Combe, 2007)

4.3. Autres techniques d'imagerie

L'échographie et l'IRM articulaires sont actuellement en plein développement pour améliorer le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la PR. Les deux techniques apparaissent plus sensibles que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire et plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses (Freeston et Emery, 2007). De plus, une IRM réalisée précocement pourrait avoir un intérêt pronostique. L'œdème articulaire pourrait prédire la destruction articulaire ultérieure.

Les images observées nécessitent cependant encore d'être validées notamment dans les arthrites débutantes pour pouvoir être recommandées en pratique courante. De plus, l'échographie ostéo-articulaire est très dépendante de l'opérateur et nécessite un appareillage performant et l'accessibilité de l'IRM reste encore difficile (Constant et Ornetti, 2015).

4.4. Aspect biologique

Depuis 2010, comme l'imagerie (échographie et IRM), la biologie a pris une part grandissante dans le diagnostic de la PR. Ces examens de biologie comprennent, d'une part, des tests de biologie générale et, d'autre part, des tests de biologie spécialisée utiles au diagnostic positif de la maladie mais également au diagnostic différentiel avec d'autres maladies auto-immunes (Musset et Ghillani-Dalbin, 2013).

4.4.1. Examens de biologie générale

Puisqu'il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique, un bilan sanguin simple à la recherche de marqueurs de l'inflammation est nécessaire. Ce sont au minimum un hémogramme pour la recherche d'une anémie souvent discrète. La PR s'accompagne dans 90% des cas d'un syndrome biologique inflammatoire qui se traduit par l'augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), et parfois de la protéine C réactive (CRP). L'augmentation de la VS peut être très importante, atteignant ou dépassant même 100 mm à

la première heure, et une augmentation des alpha-2- et parfois, des gammaglobulines, et dans 25% des cas environ, on note une hyperleucocytose avec polynucléose et parfois éosinophilie (Musset et Ghillani-Dalbin, 2013).

4.4.2. Examens de biologie spécialisée

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune donc la recherche d'auto-anticorps est nécessaire, aux facteurs rhumatoïdes se sont ajoutés les anticorps anti-protéines et peptides citrullinés ainsi que d'autres anticorps (Musset et Ghillani-Dalbin, 2013).

4.4.2.1. Facteur rhumatoïde (FR)

En 1940 Waaler a constaté que le sérum de certains malades atteints de PR agglutinait les globules rouges de mouton sensibilisés par un sérum de lapin anti-érythrocytes de mouton. En 1948, Rose a confirmé cette découverte. Cette propriété agglutinante particulière au sérum de patients atteints de PR fut attribuée à un facteur dénommé rhumatoïde, dénomination qui est à l'origine de nombreuses erreurs car, en fait, le facteur dit rhumatoïde (FR) n'est pas spécifique de la PR et peut se rencontrer au cours de diverses maladies et même chez le sujet normal (Sany, 1999).

Le FR est un auto-anticorps anti-gamma-globulinique qui appartient le plus souvent à la classe des immunoglobulines IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE. Quelle que soit la classe immunoglobulinique de ces facteurs, leur point commun est d'être toujours dirigé contre la fraction Fc (la partie constante) des IgG humaines ou animales (Anaya *et al.*, 2013).

La spécificité de ces facteurs est très variable et leur hétérogénéité est grande. Certains FR sont hétérospécifiques et réagissent avec des IgG animales (par exemple lapin dans la réaction de Waaler-Rose), d'autres sont homospécifiques réagissant avec des IgG humaines (test au latex) ou auto-spécifiques réagissant alors avec les allotypes des IgG du malade lui-même (Le Goux, 2013).

• Origine du facteur rhumatoïde

Le FR est synthétisé par les plasmocytes présents dans la synoviale, les nodules rhumatoïdes et les centres germinatifs des ganglions. Cette synthèse est effectuée par les lymphocytes B CD5+ qui produisent du FR du type IgM, contrairement au FR de type IgG sécrété par la synoviale dont la chaîne lourde comporte des mutations. En fait, le FR de type IgM fait partie des anticorps naturels alors que le FR de type IgG sont des FR mutés. Cela signifie que les FR de type IgM et de type IgG auraient des origines différentes, les premiers pouvant apparaître à

la suite de stimulations polyclonales des lymphocytes B de causes variables, les seconds à la suite d'une stimulation antigénique (Sany, 1999).

• Détection du facteur rhumatoïde

La recherche du FR peut se faire par des méthodes d'agglutination, des méthodes automatisées (néphélométrie, turbidimétrie) ou des tests immunoenzymatique (ELISA).

- **Méthodes d'agglutination passive** : ce sont les premières techniques décrites. Elles sont basées sur l'emploi d'IgG liées à un support visible, érythrocytes ou latex. Lorsque le support est constitué d'hématies, les IgG sont des anticorps spécifiques anti- globules rouges. Lorsque le support est fait de particules de latex, les IgG sont liées de façon non spécifique. Le FR présent dans le sérum du malade se fixe spécifiquement à plusieurs IgG elles-mêmes liées au support, provoquant une réaction d'agglutination. Etant donné le principe même de ce type de méthode, seuls les FR de type IgM sont détectés (classe ayant les plus forte propriétés d'agglutination) (Preud'homme et Clot, 1999).

- **La réaction de Waaler-Rose** : de moins en moins utilisée, elle consiste en l'agglutination des globules rouges de mouton sur des IgG de lapin (figure 6). Cette technique se révèle positive à partir du titre de 1/64 (Le Goux, 2013).

- **Le test au latex** : ce test utilise des particules de polystyrène recouvertes d'IgG humaines (figure 7). Il est considéré comme positif à partir de la dilution au 1/80.

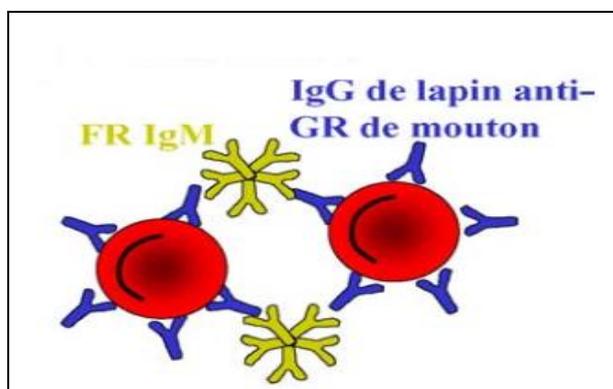


Figure 6 : Principe de la réaction de Waaler-Rose (proposé par Youinou *et al.*, 2004)

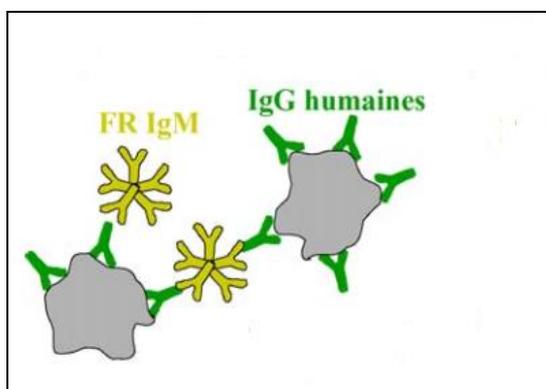


Figure 7: Principe du test du latex (proposé par Youinou *et al.*, 2004)

Des résultats contradictoires pour ces tests sont possibles : Latex positif, Waaler-Rose négatif ; l'inverse est exceptionnel.

- **Néphélométrie laser** : c'est une technique d'agglutination rapide, automatisée et d'une bonne précision. Cette technique se révèle positive à partir du 40 UI/mL pour le test au latex ; 30 UI/L pour la réaction de Waaler-Rose.

- **Le test ELISA** : le FR peut également être détecté par Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), méthode très sensible et qui peut déterminer les différents isotypes (IgM, IgA, IgG) (figure 8). Cette technique se révèle positive à partir de 20 UI/mL.

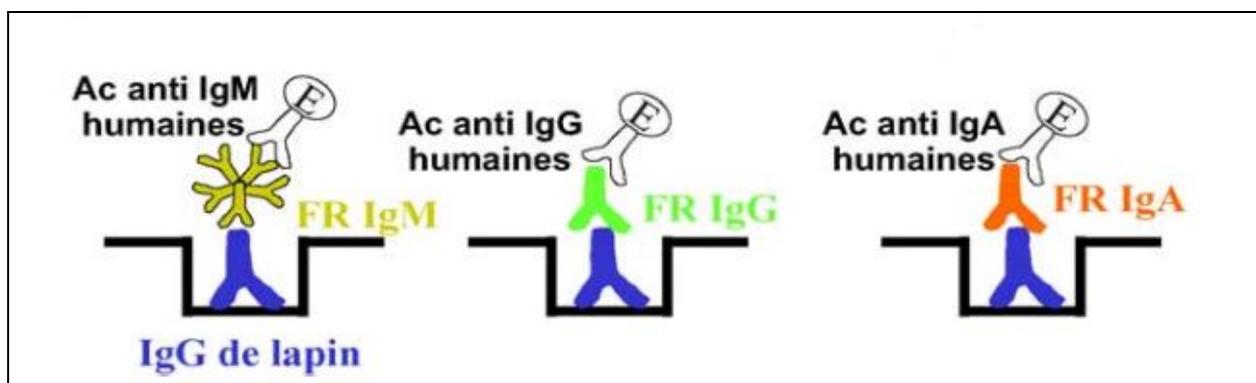


Figure 8 : Principe du test ELISA pour la détection des facteurs rhumatoïdes (Youinou *et al.*, 2004)

• **Spécificité du FR** : le FR est peu spécifique à la PR puisqu'on peut le mettre en évidence chez les sujets sains et dans d'autres pathologies (Youinou *et al.*, 2004)(tableau 4).

Tableau 4 : Prévalence des facteurs rhumatoïdes (pourcentage des positifs) (Youinou *et al.*, 2004).

	Anti-IgG humaines	Anti-IgG de lapin
Polyarthrite rhumatoïde	76	64
Syndrome de Gougerot-Sjörgren	96	74
Lupus érythémateux disséminé	21	10
Maladie de Still	10	5
Endocardite d'Osler	48	22
Hépatite virale	24	21
Viroses bénignes	17	14
Cirrhose éthylique	36	16
Leucémie lymphoïde chronique	35	16
Asthme	17	0
Témoins normaux	5	2

• **Intérêt diagnostique du facteur rhumatoïde** : la recherche des FR dans le sérum est nécessaire pour le diagnostic, même si ces facteurs sont peu sensibles surtout en cas de PR débutante (Musset et Ghillani-Dalbin, 2013). A la phase d'état, les FR sont retrouvés chez environ 70 à 85% des personnes atteintes de PR, ce qui correspond aux PR dites «séropositives» par opposition aux PR «séronégatives» chez lesquelles il n'y a pas de FR décelable. Il n'y a pas de corrélation nette entre le titre de positivité du FR et la sévérité de la

PR. Cependant, les PR graves ayant des signes extra-articulaires sont presque toujours très fortement séropositifs (**Combe, 2007**).

- **Intérêt pronostique du facteur rhumatoïde**

- Il est actuellement admis que des titres élevés de FR IgM et/ou IgA sont des facteurs de mauvais pronostic, prédisposant à l'apparition d'une PR destructrice parfois compliquée de signes extra-articulaires (nodules, vascularite). Il existe effectivement des PR «séronégatives» (sans auto-anticorps) très destructrices et inversement des PR séropositives peu sévères.

- Les meilleurs facteurs prédictifs de l'apparition de lésions radiographiques ont été les FR IgM et à un degré moindre les anti-stratum corneum et anti-périnucléaires. Malgré cela, aucun marqueur ne peut fixer individuellement le pronostic d'une PR (**Bas, 2000**).

- **Evolution du FR dans le temps** : le FR peut diminuer au cours du temps sous l'effet de plusieurs traitements. Une étude montre que sous methotrexate, on observe une diminution du FR IgM et IgA mais que c'est seulement la baisse du taux d'IgM qui corrèle avec l'amélioration clinique (**Alarcón et al., 1990**). Sous anti-TNF α , le FR peut aussi diminuer, cela est corrélé avec l'efficacité thérapeutique (**Bos et al., 2008; Bobbio-Pallavicini et al., 2004**).

4.4.2.2. Les auto-anticorps anti-protéines citrulinés (ACPA)

- **Les auto-anticorps anti-périnucléaires (APN) et les auto-anticorps anti-kératine (AKA)**

L'histoire des ACPA débute en 1964 par la découverte de facteurs anti-périnucléaires (APN) dans le sérum de patients PR, qui sont dirigés contre des granules cytoplasmiques de cellules de la muqueuse jugale (**Nienhuis et al., 1964**).

En 1979, Young et al. décrivent d'autres auto-anticorps présents dans le sérum de patients PR par une technique d'immunofluorescence indirecte sur des coupes d'œsophage de rat. Ces auto-anticorps de sous-type IgG marquent le stratum corneum de l'épithélium kératinisé et sont donc d'abord appelés anti-kératine (AKA) (**Young et al., 1979**).

En 1993, des études immuno-histochimiques ont montré que les APN et les AKA reconnaissent le même antigène, la filaggrine (**Simon et al., 1993**). La filaggrine est une protéine qui joue un rôle dans l'assemblage des filaments intermédiaires des kératinocytes. On parle d'auto-anticorps anti-filaggrine (AFA). Les AFA sont produits localement dans la synoviale rhumatoïde (**Masson-Bessière et al., 2000**). Ces auto-anticorps semblent avoir une plus grande spécificité que le facteur rhumatoïde pour la PR (**Weil et Batteux, 2003**).

► Techniques de détection des APN et AKA

- **Immunofluorescence indirecte (IFI)** : les APN sont détectés sur foie de rat ou sur cellule Hep2. L'œsophage de rat a été la 1re méthode décrite pour la détection des AKA. L'aspect typique de la fluorescence sur œsophage de rat montre un marquage en filet ou en réseau de la couche cornée. Seules les IgG sont spécifiques de la PR (**Weill et Batteux, 2003**).

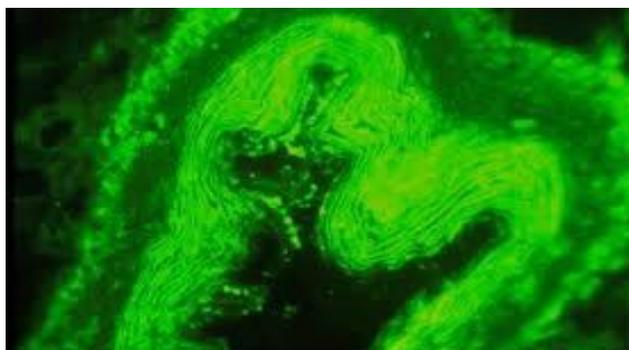


Figure 9 : Aspect des anticorps anti-kératine sur coupe d'œsophage de rat (IFI) (**Weill et Batteux, 2003**)

- **Immunoempreinte western blot** : la détection des anticorps anti-kératine peut être effectuée par immunoempreinte en utilisant comme préparation antigénique un extrait d'œsophage de rat. L'extrait d'épiderme humain peut aussi être utilisé comme antigène (**Weill et Batteux, 2003**).

► **Intérêt diagnostique** : les APN et les AKA sont spécifiques de la PR. Ils sont respectivement présents chez 52% et 55% des PR avec une spécificité de 99% (**Vincent et al., 1999**).

• Les anticorps anti-protéines cycliques citrullinées (anti-CCP)

En 1998, il a été montré que la filaggrine reconnue par ces auto-anticorps (APN et AKA) est citrullinée (**Girbal-Neuhauser et al., 1999**). Parmi les anticorps «anti-filaggrine» : les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP).

Les anticorps anti-protéines citrullinées sont synthétisés et sécrétés localement par les plasmocytes du pannus rhumatoïde. La citrullination est une modification enzymatique post-traductionnelle due à la peptidyl-arginine deiminase (PAD) dont deux isotypes PAD 2 et PAD 4 sont présents respectivement dans les macrophages et les granulocytes qui peuvent être libérés dans le milieu extracellulaire lors de la mort de ces cellules, mort fréquente au niveau du pannus rhumatoïde (**Bas, 2005**)

► Méthodes de détection des anticorps anti-protéines citrullinées

La citrullination des protéines se trouvant dans la cavité articulaire est un processus commun à tous les épanchements, mais seuls les sujets génétiquement prédisposés à développer une PR (HLA de classe DRB1) produisent des auto-anticorps contre les peptides citrullinés.

Ces auto-anticorps présentent une très grande spécificité pour la PR. En 1999, l'équipe de **Walther et van Venrooij** ont synthétisé plusieurs peptides dérivés d'une séquence d'acides aminés particulière de la filaggrine humaine (séquence 306-324) et possédant des degrés de citrullination différents. Un peptide cyclique a alors été sélectionné pour produire un test ELISA ACPA de première génération (CCP1). Ce test est doté d'une sensibilité de 50-60% et d'une spécificité de 95% (**Ghozlani et al., 2012**).

En 2002 sont apparus des tests ELISA de deuxième génération (CCP2) qui comprenaient non plus un mais plusieurs peptides citrullinés (**Goëb et al., 2009**). L'utilisation de peptides citrullinés cycliques de deuxième génération a grandement amélioré la sensibilité pour la PR (80%) en maintenant une spécificité élevée (98-99 %) (**Goëb et al., 2009**). La sensibilité de ce nouveau test apparaît proche de celle des FR IgM avec une spécificité qui demeure élevée.

En 2005, un test anti-CCP3 est également commercialisé. Sa sensibilité serait équivalente à celle des anti-CCP2, mais sa spécificité pour la PR est de l'ordre de 88% (inférieure à celle des anti-CCP2) (**Goëb et al., 2009**).

► Performances de la recherche des anticorps anti-CCP par la technique ELISA

Sensibilité : la sensibilité des anticorps anti-CCP de nouvelle génération par le test ELISA varie selon les auteurs de 70 à 80%.

Spécificité et intérêt des auto-anticorps anti-CCP dans le diagnostic différentiel : la spécificité évaluée par rapport à des sujets sains est excellente ; elle est supérieure à 99%.

Les anticorps anti-CCP permettent d'aider à différencier la PR des autres maladies auto-immunes et des maladies infectieuses associées à des arthrites comme l'hépatite C (**Tant et Steinfeld, 2006**). Les manifestations cliniques des connectivites telles que le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux systémique, les myopathies inflammatoires (polymyosite, dermatomyosite) ou la sclérodermie peuvent être très proches de celles de la PR. Dans le syndrome primaire de Sjögren, la prévalence des FR est la même que dans la PR. Il convient donc de les différencier.

Les anticorps anti-CCP peuvent être présents longtemps avant l'apparition des premiers signes cliniques de polyarthrite rhumatoïde et peuvent donc permettre une détection en phase préclinique (**Bas, 2005**).

► Intérêt pronostique

La présence des ACPA chez les patients ayant une PR récemment découverte est un marqueur pronostique du développement d'une PR érosive. Leur présence est corrélée plus précisément à certains paramètres de sévérité (raideur matinale des articulations, érosions articulaires, déformations des mains, présence de nodules sous-cutanés) (**Ghozlani et al., 2012**).

● Anticorps anti-vimentinecitrullinée

Pour répondre au cas des patients atteints de PR séronégative, pour lesquels la recherche des anti-CCP et du FR reste négative, d'autres ACPA comme les anticorps anti-vimentine mutés citrullinés (anti-MCV-Mutated Citrullinated Vimentin) ont été étudiés. La vimentine est une protéine humaine qui a été observée dans la synoviale des patients atteints de PR. La citrullination de la protéine se produit en particulier dans les macrophages subissant une apoptose. Cette protéine citrullinée appelée auparavant l'antigène Sa est maintenant connue sous le nom de vimentine mutée citrullinée (MCV). L'Ag recombinant de la MCV a été proposé comme cible antigénique plus sensible que les ACPA. Alors que la détection immunoenzymatique des anticorps anti-MCV donne des performances diagnostiques similaires aux tests de deuxième génération d'anti-CCP (sensibilité de 64% à 84% et spécificité de 79% à 96%) (**El Bakkouri et Fellah, 2014**).

● Autres ACPA

Des études récentes ont souligné la bonne performance diagnostique d'anticorps ciblant des antigènes citrullinés autres que le CCP et la MCV. Un nouveau peptide viral citrulliné nommé VCP2 (Viral Citrullinated Peptide) dérivé du virus d'Epstein-Barr, protéine codée par le virus EBNA-2, a été identifié. Il a été démontré que les trois isotypes des anticorps anti-VCP2 sont de bons et sensibles outils diagnostic, étant détectés presque exclusivement chez les patients atteints de PR (**El Bakkouri et Fellah, 2014**).

4.4.2.3. Combinaison de marqueurs: amélioration de la valeur diagnostique

Les FR ont un plus grand intérêt diagnostique lorsqu'ils sont détectés en association avec d'autres Ac tels que les ACPA, en termes de spécificité (98%) et de VPP (valeur prédictive positive) (91%) mais au prix d'une sensibilité moindre (40-50%) (**Goldbach-Mansky et al., 2000; Schellekens et al., 2000**). **Jansen et al.** (2002) ont rapporté que la présence simultanée des FR-IgM et des Ac anti-CCP était capable de prédire, avec une sensibilité de 55.4% pour une spécificité proche de 97%, quels patients présentant une arthrite précoce vont par la suite développer une PR.

4.4.4. Liquide synovial

Pour compléter le diagnostic et écarter une éventuelle arthrite non inflammatoire, un prélèvement du liquide synovial doit être envisagé. Le liquide synovial est de type inflammatoire, riche en cellules constituées en majorité de polynucléaire neutrophile. Parfois la formule est à prédominance lymphocytaire. On peut retrouver du FR dans le liquide synovial, mais il est rare qu'il ne soit pas aussi présent dans le sang (Combe *et al.*, 2003).

4.4.5. Profil lipidique et risque cardiovasculaire

De nombreuses études ont montré que le risque cardiovasculaire est augmenté de 30 à 60% chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale.

La PR entraîne des modifications du métabolisme lipidique responsables d'anomalies quantitatives et qualitatives des *low-density lipoproteins* (LDL) et des *high-density lipoproteins* (HDL). Le bilan lipidique effectué en routine renseigne sur des données quantitatives des lipides plasmatiques : concentration de cholestérol plasmatique, concentration de triglycérides, concentration du cholestérol inclus dans les HDL (HDL-C) et concentration du cholestérol inclus dans les LDL (LDL-C)(Hansel et Bruckert, 2010).

Lors de syndrome inflammatoire rencontré chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on voit apparaître une diminution du taux de HDL cholestérol et parfois une augmentation du LDL cholestérol. Il est donc indispensable de prêter une attention toute particulière à cette complication (Fautrel et Morel, 2009).

5. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est établi pour éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini.

- Devant un début aigu polyarticulaire, il faut distinguer les affections suivantes :
 - Le rhumatisme articulaire aigu
 - La polyarthrite inaugurale d'hépatite virale
 - Une manifestation articulaire de l'endocardite d'Osler
- Devant un début monoarticulaire, on élimine :
 - La tuberculose
 - Une crise de goutte ou plus souvent de chondrocalcinose articulaire
 - Une arthrite infectieuse d'expression frustrée après un traitement antibiotique
- Devant une polyarthrite évoluée, on élimine :
 - Les connectivites
 - Un syndrome de Sjögren
 - Le rhumatisme psoriasique

- Les manifestations périphériques d'une spondylarthrite ankylosante
- Les autres diagnostics différentiels sont :
 - Le pseudo polyarthrite rhizomélique
 - Le rhumatisme de l'hypogammaglobulinémie (**HAS, 2007**)

6. Traitement

Les principes du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont considérablement évolué depuis dix ans (**Carli et al., 2009**). Les médicaments existant à ce jour pour les patients atteints de PR ne visent pas tous les mêmes objectifs. On pourrait les classer en deux catégories :

■ **Les traitements symptomatiques** : les antalgiques comme le paracétamol permettant de calmer la douleur et les anti-inflammatoires qui ont pour objectif de lutter contre l'inflammation et donc limiter la douleur. Les anti-inflammatoires utilisés sont souvent non stéroïdiens (A.I.N.S), afin d'éviter les corticoïdes (cortisones), en raison des effets secondaires (**Jacquier, 2009**).

■ **Les traitements de fond** : tels que le méthotrexate (le plus couramment utilisé en première intention), l'hydroxychloroquine ou la sulfasalazine qui visent à prévenir ou retarder les dommages articulaires et à freiner l'évolution de la maladie (**Michiels et Pillon, 2013**).

Depuis quelques années, une nouvelle catégorie de médicaments appelés «biologiques» est apparue. Contrairement aux autres médicaments antirhumatismaux, qui combattent l'action du système immunitaire de façon non spécifique, ces nouvelles thérapies sont conçues pour cibler plus précisément les substances qu'on croit directement responsables de l'inflammation et de la destruction articulaire. Les premiers représentants de cette classe de médicaments sont les agents anti-TNF- α . Les inhibiteurs du TNF se lient au TNF- α , l'empêchant ainsi de se fixer sur ses récepteurs spécifiques et d'agir sur les cellules. Ceci interfère donc avec la réaction inflammatoire en diminuant l'inflammation subséquente aux effets du TNF- α . Depuis fin 1998, ENBREL® (etanercept) devient le premier inhibiteur du TNF approuvé par la FDA (Food and drug administration). Une année plus tard, le REMICADE (infliximab) arrive sur le marché, et en 2002, HUMIRA (adalimumab) est commercialisé (**Bongartz et al., 2006; Wolfe et al., 2004**).

Cependant, 1/3 des patients développent une réponse inadéquate aux anti-TNF α selon les experts, ce qui amène le médecin à prescrire un deuxième, voire un troisième anti-TNF α . Cette stratégie thérapeutique est appelée la rotation des anti-TNF α (**Delville, 2011**). En revanche après échec d'au-moins un anti-TNF α , un anti-CD20, le rituximab est utilisé. La fixation du rituximab sur le CD20 entraîne la lyse du lymphocyte B. Ce médicament a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1997 dans le traitement des lymphomes B et en 2006, dans celui de la PR active. Son efficacité a été démontrée au cours

de l'étude REFLEX qui a montré que le rituximab administré à 1 g à J1 et J15, en coadministration avec le methotrexate, permettait également une réponse thérapeutique supérieure à la poursuite du methotrexate seul, dans une population de patients insuffisamment répondeurs à au-moins un anti-TNF α (**Combe, 2008**).

Chapitre II

Matériel et méthodes

7. Objectifs de l'étude

Cette étude se fixe pour objectif d'étudier l'intérêt des auto-anticorps : facteur rhumatoïde (FR), anticorps anti-kératine (AKA) et les anti-peptides cyclique citrullinés (anti-CCP), utilisés dans le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde et de souligner l'intérêt diagnostique et pronostique des marqueurs sérologiques mis en œuvre par l'ACR\EULAR (2010). Cette partie du travail a été réalisée dans le laboratoire d'Immunologie de l'Hôpital Central de l'Armée (HCA) de AïnNaâdja. Parallèlement, une étude biochimique a été réalisée chez les patients souffrant de cette pathologie afin d'étudier certains marqueurs biochimiques du risque cardiovasculaire à travers un bilan lipidique. Cette partie a été effectuée au niveau du Laboratoire de Biochimie de Sonatrach de Hydra.

L'étude a été réalisée durant la période allant de février à septembre 2015.

8. Matériel utilisé

8.1. Matériel biologique

Ce travail a porté sur une population constituée de 70 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde confirmée. Les patients pris devaient répondre aux critères de classifications de l'ACR\EULAR (2010) et le diagnostic a été posé, car ces patients totalisaient un score ≥ 6 (tableau 2 et Annexe 1). Certains étaient hospitalisés à l'hôpital HCA au niveau de services différents (rhumatologie, médecine interne, gastrologie) et les autres étaient pris en charge en ambulatoire. Ces patients sont répartis entre 45 femmes et 25 hommes, dont l'âge varie de 23 à 79ans.

■ Population concernée par la recherche de marqueurs immunologiques (FR, AKA et anti-CCP)

Le travail a touché l'ensemble de la population. Les prélèvements ont été réalisés au niveau de la veine du pli du coude chez des patients (non à jeun).

Le sang est collecté dans des tubes secs, identifiés préalablement. Les tubes sont centrifugés pendant 20 minutes après chaque prélèvement à 3000 tours/min, pendant 1 minute et les surnageants (sérum) sont transférés dans des tubes eppendorf, puis congelés à -20°C .

Des données sur l'âge, le sexe et les signes cliniques des patients ont été recueillies à partir des fiches de renseignement de la maladie polyarthrite rhumatoïde au niveau des services du HCA.

■ Population concernée par la recherche desparamétrésbiochimiques (CT, HDL-C, LDL-C, TG)

L'étude a porté sur 35 patients issus de la population d'origine (24 femmes et 11 hommes) dont l'âge varie entre 23 et 68ans, car les patients plus âgés et ceux qui représentent un autre facteur de risque cardiovasculaire connu ont été exclus afin d'éviter toute interférence qui viendrait fausser le diagnostic.

Ces patients sont comparés à 30 sujets (18 femmes et 12 hommes) consultés au niveau du service de rhumatologie du HCA et qui ne présentent aucune maladie inflammatoire ni aucun risque cardiovasculaire connu.

Les prélèvements de sang ont été réalisés après un jeûne de 12heures, sur des tubes secs identifiés préalablement. Les tubes sont centrifugés pendant 20 minutes après chaque prélèvement à 3000 tours/min, pendant 1 minute, ensuite ils ont été transportés dans une glacière au Laboratoire de Biochimie de Sonatrach.

8.2. Matériel non biologique

Le matériel non biologique (appareillages, réactifs...) est présenté en Annexe 2.

9.1. Etude immunologique

9.1.1. Recherche de facteur rhumatoïde par immunofluorométrie laser (technologie Luminex)

●Principe

La technologie Luminex est une nouvelle technologie de cytométrie en flux permettant l'analyse de multiples réactions dans un seul tube ou micro-puits.

Le test est réalisé dans une microplaque de filtration de 96 puits. Les échantillons dilués sont incubés en présence des microsphères sensibilisées par des immunoglobulines G, humaines ou animales. Les anticorps présents dans le sérum des patients se fixent alors sur les antigènes immobilisés à la surface des microsphères(test au latex et réaction de Waaler-Rose). Une étape de lavage par filtration permet d'éliminer les éléments non fixés. Un anticorps secondaire conjugué à la phycoérythrine dirigé contre les immunoglobulines humaines d'isotype IgM permet de révéler les anticorps précédemment capturés. Une étape de lavage final stoppe la réaction et élimine les anticorps non liés. La réaction est alors mesurée par le cytomètre en flux qui identifie chaque type de microsphère et mesure la fluorescence moyenne des conjugués fixés. Un système de calibration permet, par interpolation, de définir la valeur de l'échantillon en unité internationale (UI/ml) sur chacune des spécificités antigéniques.

●Mode opératoire

►Préparation des échantillons et des réactifs

Les échantillons des patients à analyser (sérum) sont décongelés.

Les échantillons et les contrôles sont dilués dans le tampon de dilution B2 (diluer 10µl d'échantillon dans 200 µl de tampon B2 et faire la même chose pour les contrôles).

A- Distribution des microsphères

Protéger les puits de la microplaque non utilisés avec des films plastiques. Déposer 50µl de microsphères dans chaque puits, après avoir préalablement agité le flacon de microsphères vigoureusement au vortex pendant 20secondes.

B- Incubation des échantillons

1^{er} puits : déposer 100µl de tampon de dilution B2 (pour le blanc réactif).

2^epuits : déposer 100µl de contrôle négatif dilué.

3^e puits : déposer 100µl de contrôle positif dilué.

4^e et 5^e puits : déposer 100µl de calibrateur prêt à l'emploi.

Déposer 100µl des échantillons dilués dans les autres puits.

Laisser incuber 30 minutes à température ambiante sans agitation et en obscurité.

C- Lavage 1

Laver la plaque en utilisant l'unité de filtration par 2 cycles successifs en tampon de lavage (C2).

Retirer le couvercle de la microplaque et la positionner sur l'unité de filtration (le robinet «casse vide» doit être en position fermée).

Déclencher la pompe. Dès la disparition totale du liquide, arrêter la pompe et supprimer rapidement le vide en ouvrant le robinet «casse vide», puis le refermer le robinet. Distribuer 300µl de tampon de lavage (C2). La même opération est répétée trois fois. A la troisième fois, après aspiration totale du liquide, compter 5 secondes supplémentaires, arrêter la pompe et supprimer rapidement le vide en ouvrant le robinet «casse vide» et le refermer.

Retirer la microplaque du laveur et éliminer le tampon résiduel en tapant fortement sa base 10 fois sur du papier absorbant. Repositionner la plaque sur le laveur et filtrer à nouveau 5 secondes. Arrêter la pompe et supprimer rapidement le vide en ouvrant le robinet «casse vide».

Retirer la microplaque du laveur et éliminer le tampon résiduel en tapant fortement sa base sur un papier absorbant. Placer ensuite la microplaque sur une surface totalement sèche avant de distribuer le conjugué.

D-Incubation du conjugué

Déposer 100µl de conjugué dans chaque puits.

Laisser incuber 30 minutes à température ambiante sans agitation, en recouvrant la plaque et en évitant de la placer sous la lumière directe.

E- Lavage 2

Laver la plaque en utilisant l'unité de filtration par 1 cycle en tampon de dilution (B2). Retirer le couvercle de la microplaque et la positionner sur l'unité de filtration.

Déclencher la pompe. Dès la disparition totale du liquide, arrêter la pompe et supprimer rapidement le vide en ouvrant le robinet «casse vide» puis le refermer.

Retirer la microplaque du laveur et éliminer le tampon résiduel en tapant fortement sa base sur papier absorbant.

Distribuer 100µl de tampon de dilution (B2) et procéder à l'analyse de la microplaque.

F-Analyse

On dépose la microplaque dans la plateforme du Luminex (Annexe 2). L'analyse est effectuée par insertion de la plaque dans le cytomètre de flux.

G-Calcul des résultats

Les résultats sont automatiquement calculés par le logiciel qui donne deux valeurs, celle de FR IgM dirigé contre les IgG humain (test au latex) et celles de FR IgM dirigé contre IgG animale (réaction de Waaler-Rose).

Valeurs usuelles

Le FR est positif si le test au latex est \geq à 40UI/ml et la réaction de Waaler Rose est \geq 30UI/ml. Le FR est considéré positif quand un de ces deux tests est positif.

9.1.2. Recherche des anticorps anti-kératine par Immunofluorescence Indirecte (IFI)

●Principe du test

Les auto-anticorps sériques anti-kératines (AKA) se lient à l'antigène correspondant présent sur les coupes au niveau du tiers moyen de l'œsophage de rat. Les complexes antigènes-anticorps résultants sont détectés au moyen d'un anticorps anti-immunoglobuline humaine marqué à la fluorescéine et visualisés à l'aide d'un microscope à fluorescence.

●Mode opératoire

A. Placer les réactifs et les échantillons à température ambiante.

B. Déposer une goutte (50 µl) de l'échantillon dilué et du contrôle dans chaque puits de la lame (il faut qu'il soit complètement recouvert).

C. Incuber la lame 30 minutes à température ambiante (15-30°C).

D. Éliminer les gouttes d'échantillons en tapotant doucement la lame inclinée. Éviter des contaminations entre les sérums.

E. Rincer doucement la lame avec le PBS.

F. Bien laver la lame en l'immergeant dans la boîte de lavage remplie de PBS pendant 5 minutes. Changer le PBS et répéter le lavage.

G. Sécher avec précaution les lames en utilisant le papier absorbant fourni. Garder la coupe de tissu humide pendant la procédure.

H. Déposer 1 goutte de réactif D dans chaque puits. Incuber la lame 30 minutes à température ambiante (15-30°C).

I. Laver (comme dans l'étape F) et sécher (comme dans l'étape G).

J. Déposer plusieurs gouttes de réactif E sur la lame et la recouvrir avec un couvre-lame en évitant la formation de bulles d'air.

● **Lecture**

Examiner immédiatement la lame en utilisant un microscope à fluorescence (250-400x). Les échantillons qui présentent un marquage linéaire laminé de l'épithélium stratifié squameux de l'œsophage de rat à la dilution recommandée doivent être considérés positifs.

9.1.3. Recherche des anticorps anti-CCP par la technique ELISA

● **Principe du test**

L'antigène utilisé dans le coffret ELISA (QUANTA Lite® CCP3 IgG) est un peptide cyclique synthétique ayant une grande sensibilité et spécificité dans la détection d'anticorps chez les patients atteints de PR. Cet antigène est fixé à la surface des puits des plaques de microtitration. Des contrôles pré-dilués et des échantillons de patients dilués sont ajoutés dans des puits distincts afin de permettre à tous les anticorps IgG CCP présents de se lier à l'antigène immobilisé. Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgG humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-anticorps du patient. Après incubation, le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée. Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits d'échantillon et celle des puits de contrôle.

● **Mode opératoire**

▶ **Préparation des échantillons et des réactifs**

-Porter tous les réactifs et échantillons à la température ambiante (20-26°C) et bien les mélanger avant de les utiliser.

-Placer le nombre nécessaire de micro-puits ou de barrettes sur le portoir.

-Diluer la totalité de la solution de lavage (25 ml) avec 975 ml d'eau distillée (1/40).

-Préparer les sérums des patients en les diluant dans le diluant d'échantillon (5µl dans 500µl).

A-Incubation des échantillons

Distribuer 100 µl de chacun des calibrateurs et de contrôles négatif et positif pré-dilués et de sérums des patients dilués dans des puits distincts. Recouvrir les barrettes et laisser incubé pendant 30 minutes à température ambiante (le temps d'incubation commence après l'ajout du dernier échantillon).

B- 1^{er} lavage

Aspirer le contenu de tous les puits. Ajouter 200 µl de tampon de lavage dilué dans tous les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération deux fois supplémentaires pour un total de trois lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant pour enlever tout liquide de lavage résiduel.

C-Incubation du conjugué

Distribuer 100 µl de conjugué HRP CCP3 IgG dans chaque puits. Recouvrir les barrettes et incubé pendant 30 minutes à température ambiante.

D- 2^e lavage

Aspirer le contenu des puits. Ajouter 200µl de tampon de lavage dilué dans les puits et l'aspirer ensuite complètement. Répéter cette opération deux fois supplémentaires pour un total de trois lavages. Après le dernier lavage, retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant.

E- Incubation du substrat

Distribuer 100 µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incubé à l'obscurité 30 minutes à température ambiante.

F- Arrêt de la réaction

Ajouter 100 µl de solution d'arrêt HRP dans chaque puits. Tapoter délicatement les plaques pour bien mélanger le contenu des puits.

G-Lecture

La lecture se fait par un lecteur ELISA qui lit la densité optique (D.O.) de chaque puits à 450nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction (la longueur d'onde de référence est de 620nm).

● Valeurs usuelles

Le test anti-CCP3 est positif si le résultat est supérieur ou égal à 20UI/ml.

9.2. Etude biochimique

Nous avons dosé le cholestérol total, les triglycérides, le cholestérol HDL et le cholestérol LDL. Pour chaque paramètre, les taux ont été déterminés par des méthodes enzymatiques colorimétriques automatisées sur Selectra.

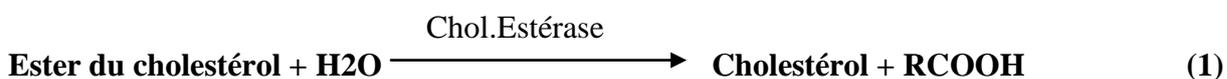
9.2.1. Dosage du cholestérol total

Le cholestérol est un stéroïde de haut poids moléculaire qui contient la structure du cyclopentanophénanthrène. Le cholestérol est en partie absorbé dans l'alimentation, mais il est aussi synthétisé par le foie et d'autres tissus. Le cholestérol est transporté dans le plasma par des lipoprotéines. Il est sécrété tel quel dans la bile ou après une transformation en acides biliaires. Une augmentation de la concentration en cholestérol total est liée à une augmentation des risques d'athérosclérose, base de l'infarctus du myocarde et des accidents cérébro-vasculaires

● Principe

► Test colorimétrique enzymatique

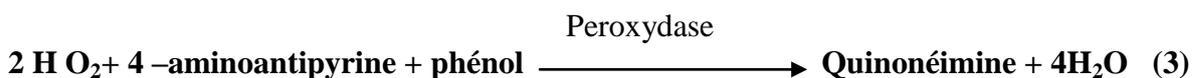
Le cholestérol libre ainsi que le cholestérol estérifié présents dans l'échantillon donnent, selon les réactions couplées décrites ci-après, un complexe coloré quantifiable par Selectra.



Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acide gras.



Dans la réaction catalysée par la cholestérol-oxydase, le cholestérol est transformé en présence d'oxygène en cholesténone avec formation d'eau oxygénée.



En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l'aminoantipyrine et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge : laquinonéimine.

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol et est mesurée par Selectra. La longueur d'onde de lecture est de 500 nm (intervalle [492-550] nm). Le dosage se fait à une température de 37°C.

Valeurs usuelles : 1,20 à 2g/l (selon BioSystems).

9.2.2. Dosage du HDL-cholestérol

Les HDL sont synthétisés dans le foie et dans l'intestin. Le HDL joue un rôle important dans le renouvellement du cholestérol des tissus et dans son transport vers le foie où il est recyclé en acides biliaires. Il y a une corrélation positive entre une concentration basse de HDL et l'incidence d'athérosclérose.

● Principe

► Test colorimétrique enzymatique

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et de faible densité (LDL) présentes dans l'échantillon précipitent, en présence de phosphotungstate et d'ions magnésium. Le liquide surnageant de la centrifugation contient les lipoprotéines HDL dont le cholestérol est quantifié par Selectra grâce aux réactions (1) et (2) décrites précédemment couplées à la réaction qui suit :



En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec le 4-aminoantipyrine et le DSBmT avec formation de quinonéimine. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en HDL-cholestérol. La longueur d'onde de lecture est de 500 nm à 37°C.

Valeurs usuelles : 0,35 à 0,70 g/l (selon BioSystems).

9.2.3. Calcul du LDL-cholestérol

Les LDL sont les lipoprotéines principales qui transportent le cholestérol hépatique vers les tissus. Il existe une corrélation positive entre des concentrations élevées en LDL-cholestérol dans le plasma et l'incidence d'athérosclérose.

La détermination du cholestérol LDL permet l'appréciation de la fraction lipoprotéinique directement impliquée dans le risque athérogène qui est calculé selon la formule de Friedewald:

LDL-cholestérol = Cholestérol total dosé – HDL cholestérol dosé – VLDL cholestérol calculé

Le VLDL-cholestérol est estimé à partir des triglycérides plasmatiques totaux : TG/5.

Valeurs usuelles : jusqu'à 1,30g/l (selon BioSystems).

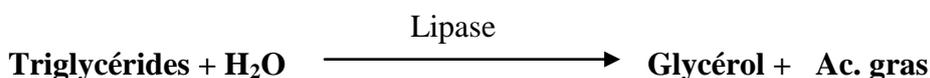
9.2.4. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont des esters de glycérol et des acides gras qui viennent du régime ou sont synthétisés par le foie. Les triglycérides sont transportés dans le plasma par les lipoprotéines et servent aux tissus adipeux, muscles et autres. Des concentrations élevées de triglycérides peuvent être dues à une altération hépatique, diabète mellitus, néphrose, hypothyroïdie, alcoolisme.

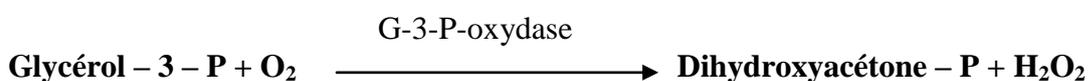
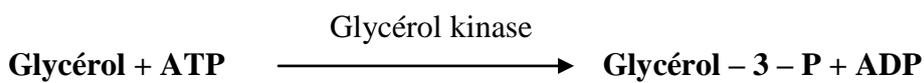
●Principe

Test colorimétrique enzymatique :

Les triglycérides présents dans l'échantillon donnent, selon les réactions ci-dessous, la quinonéimine.



Sous l'action de la lipase, les triglycérides sont scindés en glycérol et en acides gras.



Dans une réaction catalysée par la G-3-P-oxydase, le glycérol est transformé en présence d'oxygène en dihydroxyacétone-P avec formation d'eau oxygénée.



En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec 4-aminoantipyrine et 4-Chlorophénol avec formation de quinonéimine. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par Selectra. La longueur d'onde de lecture est de 546 nm. Le dosage se fait à une température de 37° C.

Valeurs usuelles : 0,60 à 1,50g/l (selon BioSystems).

9.3 Collecte et analyses statistiques des données

La saisie et l'analyse statistique des données ont été réalisées avec le logiciel SPSS (version 17.0, Chicago, USA). Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et la déviation

standard. Le test de khi2 (X^2) a été utilisé pour la comparaison des proportions tandis que la comparaison des moyennes entre deux groupes a été réalisée en utilisant le t-test. Le test ANOVA est utilisé pour comparer les moyennes de plus de deux échantillons. Le test de Duncan a été utilisé pour déterminer les différences significatives entre les moyennes des groupes dans une analyse de variance. La valeur $P < 0,05$ a été considérée comme seuil de significativité statistique.

Chapitre III

Résultats et discussion

10. Résultats et discussion

Les résultats de cette étude se scindent en deux parties. Dans la première sont présentés les résultats de l'étude immunologique qui consistent en des examens de biologie spécialisée. Cette partie permettra de reconnaître l'intérêt diagnostique et pronostique de la recherche de d'auto-anticorps ciblés au cours de la polyarthrite rhumatoïde. La deuxième partie présente les résultats de l'étude biochimique réalisée afin de compléter notre étude à travers un bilan lipidique au vu de son rapport avec la maladie. Un profil de la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde est esquissé, notamment en fonction de l'âge et du sexe.

Les résultats sont présentés sous forme de figures et de tableaux et les valeurs condensées en moyennes (\pm écart-type).

10.1. Répartition de la population étudiée selon le sexe et l'âge

■ En fonction du sexe

Les prélèvements sur lesquels ont porté nos analyses proviennent de 45 patients de sexe féminin et de 25 autres de sexe masculin.

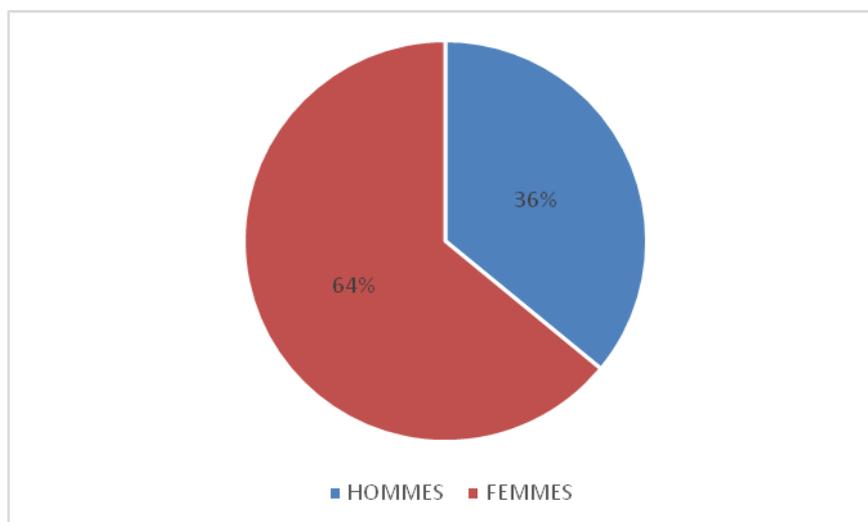


Figure 10 : Répartition de la population à PR selon le sexe

Les pourcentages des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, représentés dans la figure 10, sont plus élevés chez la population féminine, avec un taux de 64%, contre 36% pour le sexe masculin, avec un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme.

Ce résultat se rapproche du sex-ratio enregistré par **De Seze et al. (2006)** évalué à 2,2 F\1H et par **Raissouni et al. (2005)** qui est de 2,5 F\1H. Cette tendance est celle habituellement rencontrée dans la littérature.

Selon Rat et Al Adssi (2013), la fréquence plus élevée de la polyarthrite rhumatoïde chez la femme suggère que des facteurs hormonaux peuvent avoir un rôle dans le développement de

la maladie. Des études épidémiologiques se sont intéressées à l'influence de la grossesse, de l'allaitement et des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes comme facteurs de risques de la PR. Il s'avère que pendant la grossesse, le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde est faible, tandis que dans l'année qui suit le post-partum, ce risque est nettement plus élevé. L'allaitement a aussi été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum. En effet, une étude portant sur 187 femmes qui avaient développé une polyarthrite rhumatoïde après la première grossesse montre que celles qui avaient allaité leur enfant ont un risque cinq fois supérieur de contracter une polyarthrite rhumatoïde (Morel *et al.*, 2004). En ce qui concerne cette étude, les fiches techniques relatives aux patients ne signalaient pas ce type de données.

■ En fonction de l'âge

Par ailleurs et dans le but de déceler l'âge critique (la tranche d'âge) qui correspondrait le plus à une éventuelle survenue de la maladie, nous avons réparti nos patients en tranches d'âge de 10 ans. Les fréquences sont résumées dans la figure 11 (Annexe III). Rappelons que notre échantillon est composé d'une plage d'âges très disparate, avec une moyenne de 54 ± 14.5 ans, un âge minimum de 23 ans et un âge maximum de 79 ans.

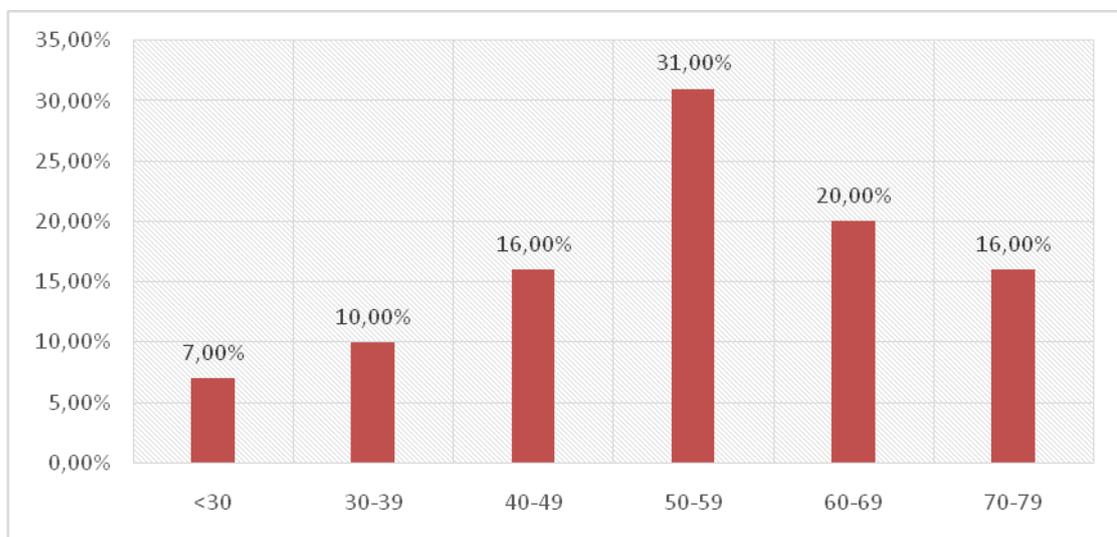


Figure 11 : Répartition des patients PR selon les tranches d'âge

Nos résultats montrent que la tranche d'âge comprise entre 50 et 59 ans est la plus touchée par la polyarthrite rhumatoïde avec un pourcentage de 31%, suivie de la tranche d'âge de 60-69 ans avec un pourcentage de 20%. Tandis que chez la population jeune dont l'âge est

inférieur à 30 ans, nous avons un faible pourcentage de la survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (7%).

L'âge n'est pas à proprement parler un facteur favorisant, puisque la PR s'observe à tous les âges. Toutefois, il est classique de retrouver un pic de fréquence vers 60 ans en moyenne, d'où la fréquence la plus élevée relevée dans cette étude (31%).

■ En fonction du sexe et de l'âge

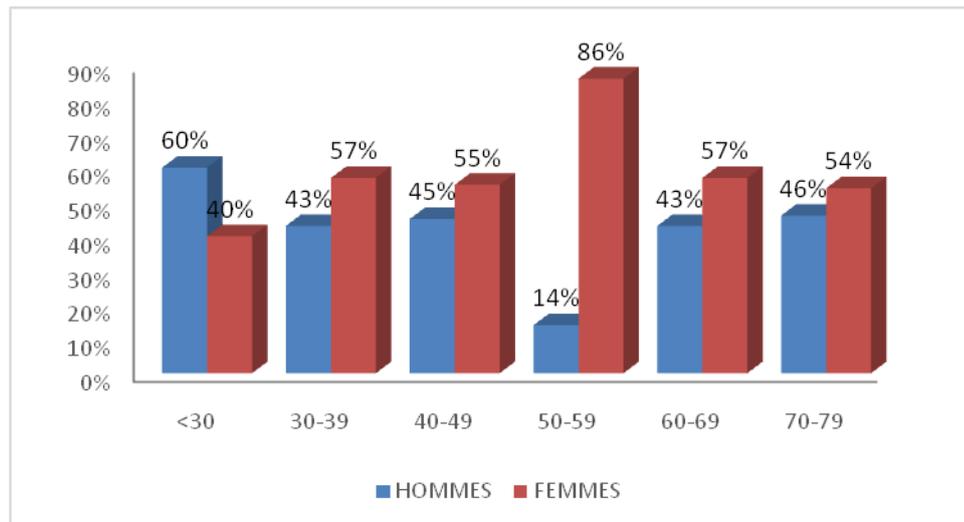


Figure 12 : Répartition des patients PR selon le sexe et les tranches d'âge

A partir de la figure 12 nous pouvons constater que la polyarthrite rhumatoïde touche plus les femmes âgées, après 49 ans qui correspond à l'âge de la ménopause. Ceci peut expliquer en partie la présence plus élevée de la maladie chez les hommes dont l'âge est inférieur à 30 ans.

Cette différence «homme-femme» s'atténue progressivement avec l'âge à partir de 60 ans où le sex-ratio est de F\H. En effet, l'**Association française des polyarthritiques (APF)**(2014) révèle que la polyarthrite rhumatoïde touche 4 à 5 fois plus les femmes que les hommes avant 65 ans, mais que cet écart se réduit avec l'avancée dans l'âge.

Selon **Hassen-Zrouet al.(2010)**, les modifications hormonales qui surviennent tout au long du cycle d'évolution des femmes, et surtout dans la fourchette d'âge allant de 40 à 60 ans, peuvent expliquer en partie l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde chez les femmes, et qui correspond au dérèglement hormonal lié principalement à la ménopause se manifestant par l'influence de certaines hormones sur le système immunitaire.

10.2. Résultats de l'étude immunologique

10.2.1. Exploration des facteurs rhumatoïdes (FR)

10.2.1.1 Recherche des FR IgM par néphélobimétrie laser

Les FR ont été dosés par néphélobimétrie laser, et les valeurs supérieures à 40 UI/ml pour le test au latex et 30 UI/ml pour le test Waaler-Rose sont considérées comme en faveur du diagnostic de PR.

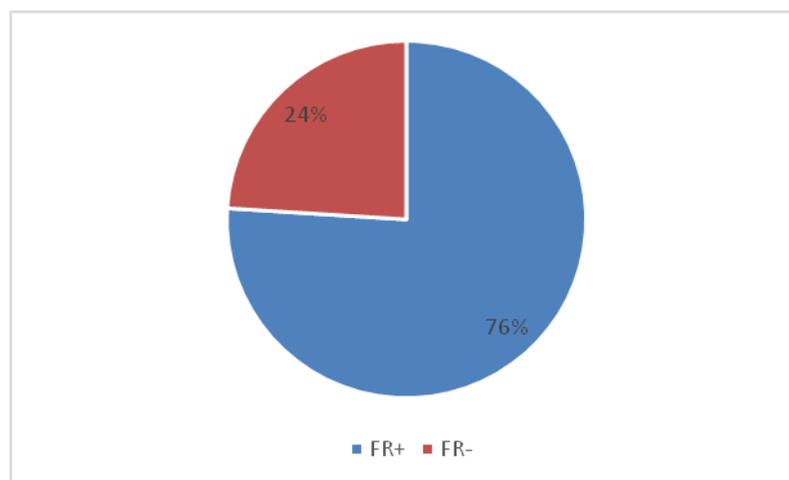


Figure 13 : Répartition des patients selon la positivité du facteur rhumatoïde

La recherche des FR IgM a permis d'obtenir les résultats présentés dans la figure 13 : 76% (53) sur les 70 patients étudiés présentent une PR «séropositive» (avec FR+). Ce pourcentage semble être situé dans l'intervalle de positivité de FR signalé dans la littérature (Mayer, 2007 ; EMC, 2007, Faure et Bouvard, 2011) et qui est comprise entre 60 et 80% des patients atteints de PR.

Une telle fréquence élevée (76%) signifie que la majorité de nos patients ont un stade de PR avancé du fait que le FR est généralement négatif au début de la PR. Cependant, la présence d'un taux significatif de FR au début de la maladie est un élément de mauvais pronostic (forme destructrice avec des nodules rhumatoïdes) (Faure et Bouvard, 2011 ; Combe, 2007). Pour les 24% (17) des patients qui présentent une PR «séronégative» (FR-, non décelable), cette forme est la moins destructrice sur le plan articulaire. Cependant, l'absence de FR peut signifier :

- Soit une séroconversion, où les FR sont généralement absents au début de la maladie mais se positiveraient parallèlement à l'évolution de la maladie,

- soit que les patients sont sous traitement (le Rituximab par exemple conduit à une déplétion des lymphocytes B) ou en période de rémission spontanée ou liée à une grossesse(**Boset al., 2008; Bobbio-Pallavicini et al., 2004**),

- soit la présence des FR non détectables qu'après un traitement enzymatique, ils sont dits «cachés» par la formation des complexes immuns avec d'autres type d'immunoglobulines ou par des anticorps anti-idiotypes.

Après consultation des fiches cliniques de nos patients, la majorité des patients qui présentaient un test FR négatif étaient sous traitement (Medrol, Rituximab...), cela peut expliquer la séronégativité de FR enregistrée.

10.2.1.2. Recherche de FR dans la polyarthrite rhumatoïde débutante

L'examen clinique à l'inclusion (patients pris en compte, car ils répondent aux critères)observé à partir des fiches cliniques a montré que18 patients parmi les 70 de la population étudiée présentent une PR débutante, c'est-à-dire détectée avant une année : 6 avec FR+ et 12 avec FR-)

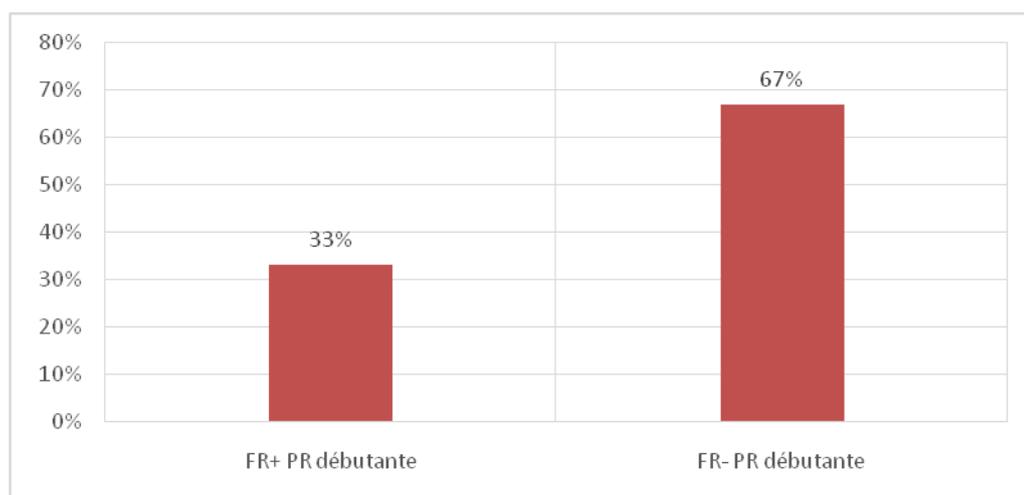


Figure14 : Fréquences de positivité et d'absence du FR chez les patients à PR débutante

Nos résultats montrent que le pourcentage d'obtention de FR+ est plus faible (33%) que celui des FR- qui est beaucoup plus élevé (67%) au cours d'une PR débutante (Figure 14). ce résultat semble cohérent avec de nombreuses études qui signalent que le FR peut être absent dans près de la moitié des cas au début d'une PR (PR débutante) et qu'il apparaît tardivement, après une durée allant de 6 à 12 mois d'évolution ; ce qui est un handicap dans le bilan d'une PR débutante (**Nicaise-Roland et al., 2003**).

10.2.1.3. Facteur rhumatoïde et âge

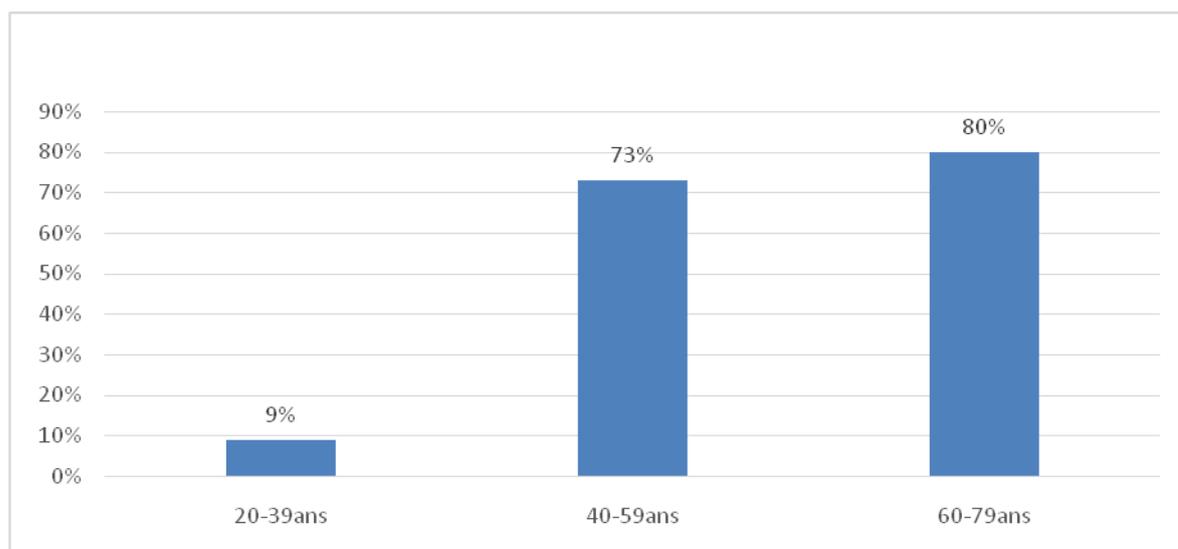


Figure 15 : Répartition des résultats FR positif selon les tranches d'âge

A partir de la figure 15 nous pouvons remarquer que la prévalence du FR augmente avec l'âge, ce résultat est prouvé par plusieurs études, notamment celle de **Caquet(2012)**. Cependant nos résultats révèlent un taux plus élevé de FR (80%) chez les 60-79ans. Selon **Le Goux (2013)**, le FR peut être détecté en dehors d'une polyarthrite rhumatoïde chez 7 à 30% des sujets âgés après 65 ans. Ce qui suggère que la fréquence élevée de FR enregistrée dans cette fourchette d'âge (60-79ans) peut être expliquée par l'existence de plus de FR physiologiques (anticorps polyréactifs et de faible affinité) chez les personnes âgées. En effet, les facteurs rhumatoïdes sont présents dans de nombreuses autres pathologies auto-immune, inflammatoires et infectieuses ; de ce fait le test FR, bien que positif chez la majorité des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde semble discutable et la présence de facteur rhumatoïde est loin d'être synonyme de polyarthrite rhumatoïde ni suffisante pour affirmer le diagnostic. De plus l'absence de facteur rhumatoïde ne peut pas écarter le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde puisqu'il existe des patients ayant une PR et qui ne présentent pas des FR détectables (**Shmerling et al., 1991 ; Combe, 2007 ; Musset et Ghillani-Dalbin, 2013**). Notant que dans notre étude 24% des patients avaient une polyarthrite rhumatoïde séronégative.

10.2.2. Exploration des anticorps anti-kératine (AKA)

10.2.2.1. Recherche des AKA par Immunofluorescence Indirecte (IFI)

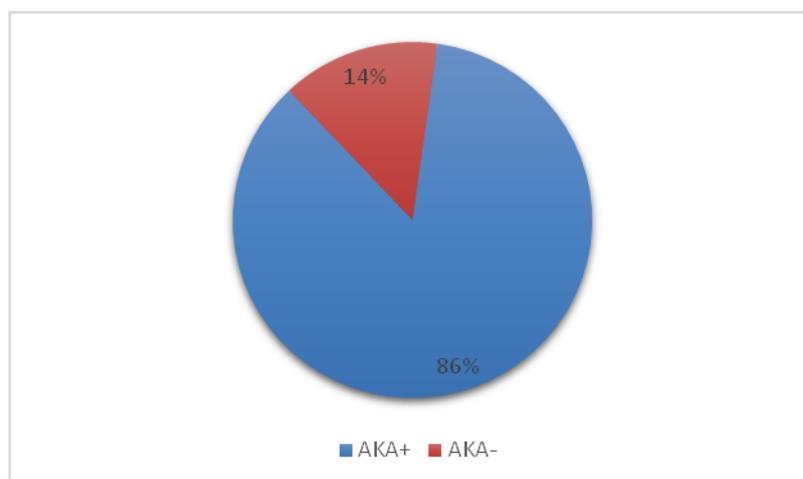


Figure 16 : Répartition des patients selon la positivité des anticorps anti-kératines

La figure 16 montre que 86% des patients présentent un test AKA positif contre 14% de AKA négatif.

Ces résultats révèlent que les AKA ont une meilleure spécificité que le FR pour la polyarthrite rhumatoïde puisqu'ils sont retrouvés chez la majorité des polyarthritiques (86%) alors que FR est présent chez 76% de ces patients. En effet, la mauvaise spécificité du FR dans le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde a conduit à la recherche de marqueurs biologiques plus spécifiques de la pathologie. D'où l'utilisation des anticorps anti-kératine dirigés contre la filaggrine liée à la kératine des parois d'œsophage de rat sénescant. Ces anticorps ont une spécificité élevée (90%) pour la polyarthrite rhumatoïde (Nicaise-Rolandet *al.*, 2003).

10.2.2.2. Association anticorps anti-kératine et facteur rhumatoïde

La figure 17 montre que sur les 70 patients étudiés, le nombre de malades présentant à la fois un test AKA positif et FR positif (70%) est supérieur au nombre des malades ayant un test AKA positif et FR négatif (14%). Cela pourrait être expliqué par le fait que les AKA constituent des marqueurs les plus spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde par rapport au facteur rhumatoïde (FR) et peuvent être présents à un stade précoce de la maladie.

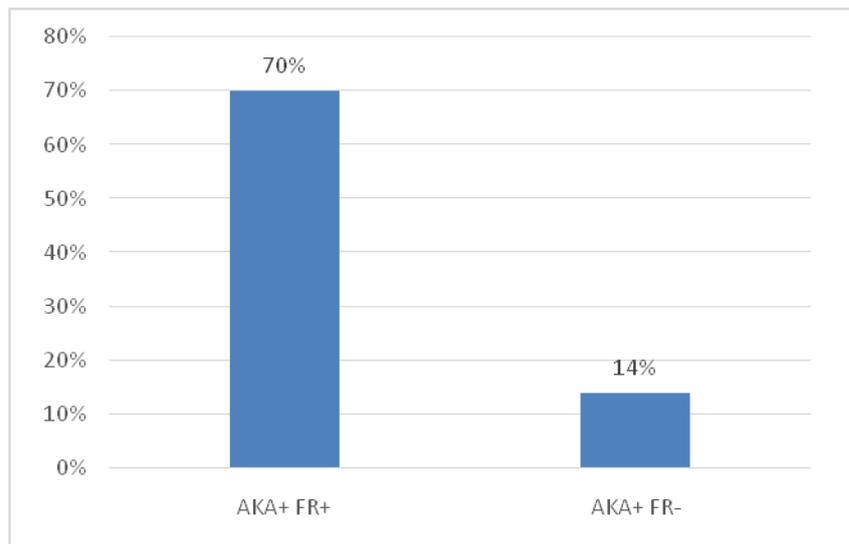


Figure 17 : Comparaison entre le pourcentage de la positivité des AKA en cas de PR séropositive et de PR séronégative

Plusieurs études ont montré que les AKA sont présents dans 50 à 60% des polyarthrites rhumatoïdes avec facteurs rhumatoïdes, et dans 6 à 40% des polyarthrites rhumatoïdes sans facteur rhumatoïde décelable. Parmi les PR débutantes sans facteurs rhumatoïdes, les chiffres tombent entre 12 et 24% pour AKA+ (**Amriet al., 2011**).

Les AKA sont classiquement recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de rat, cependant cette méthode présente de nombreux inconvénients : problèmes de standardisation liés au substrat et à la subjectivité de la lecture qui limitent ainsi son utilisation en clinique quotidienne, ainsi que la faible sensibilité de ce test.

10.2.3. Exploration des anticorps anti-protéines cycliques citrullinés

10.2.3.1. Recherche des anti-CCP par la technique ELISA

Le pourcentage des patients PR ayant des anticorps anti-ccp positif est de 87%, alors que 13% n'avaient pas des anticorps anti-CCP (figure18).

Dans de nombreuses études il a été signalé que l'anti CCP est rencontré chez presque 90% des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (**combe, 2007**), cette fréquence élevée des anti-CCP peut être expliquée par l'augmentation du phénomène de citrullination des protéines au cours de la polyarthrite rhumatoïde.



Figure18 : Répartition des patients selon la positivité des anticorps anti-protéine cyclique citrullinée

Cette citrullination peut être la conséquence de consommation de tabac. **Makrygiannakis et al. (2008)** ont constaté que le tabagisme interviendrait dans la citrullination par l'augmentation de l'expression des PAD, enzyme responsable de cette la citrullination. Il a été mis en évidence une augmentation de l'expression de PAD2 dans des biopsies de muqueuses bronchiques de fumeurs comparées aux non-fumeurs. Cependant d'autres études ont constaté que l'interaction tabac – HLA majeure les risques de développer une polyarthrite rhumatoïde avec auto-anticorps anti protéines citrulinées (**Finckh, 2014**). Ce type de données n'est pas signalé dans les fiches techniques de nos patients.

Par contre un résultat de test anti-CCP négatif n'exclut pas une polyarthrite rhumatoïde, puisque la faiblesse de ce test réside dans leur moindre sensibilité qui est inférieure à 55%, se traduisant par la présence des patients qui n'expriment pas cet anticorps (**Combe, 2007 ; Bernasconi et al., 2009 ; Syverse et al., 2010**).

10.2.3.2. Positivité des anti-CCP et de FR chez les polyarthritiques

Chez les 70 patients étudiés, le nombre de ceux présentant un test des Ac anti-CCP positif (87%) est supérieur au nombre de patients ayant un test des FR positif (76%) (figure19). Cette différence peut être expliquée par la grande spécificité des anticorps anti-protéines cyclique citrulinées (95–98%) à celle des FR (85–90%).

Selon **Nicaise-Roland et al. (2002)**, la comparaison des anti-CCP au facteur rhumatoïde montre une meilleure spécificité des anti-CCP. De plus, les anti-CCP permettent de détecter au moins 35% de PR sans FR.

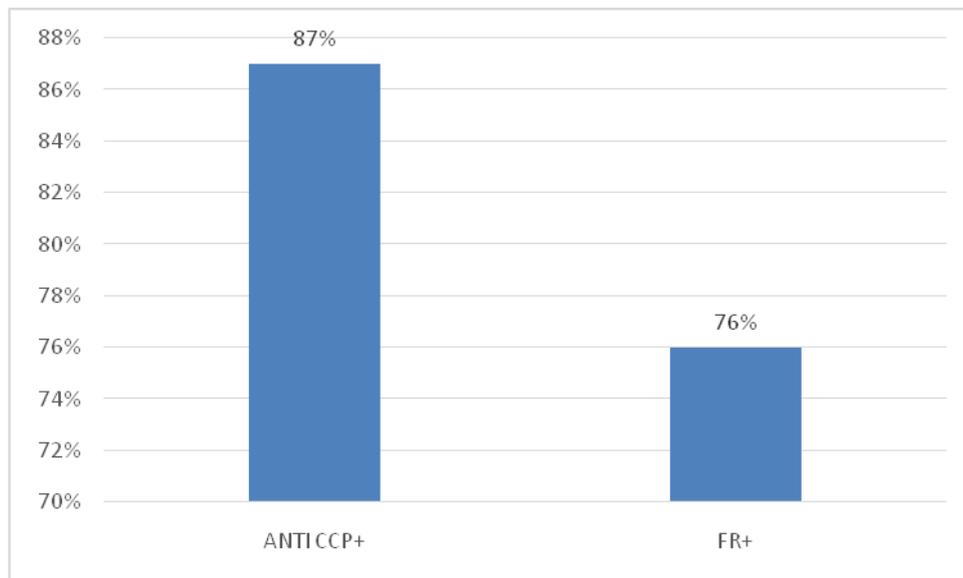


Figure19: Comparaison entre le pourcentage de la positivité des anti-CCP et de celui des FR chez les patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde

10.2.3.3. Association anticorps anti-CCP et Facteur rhumatoïde

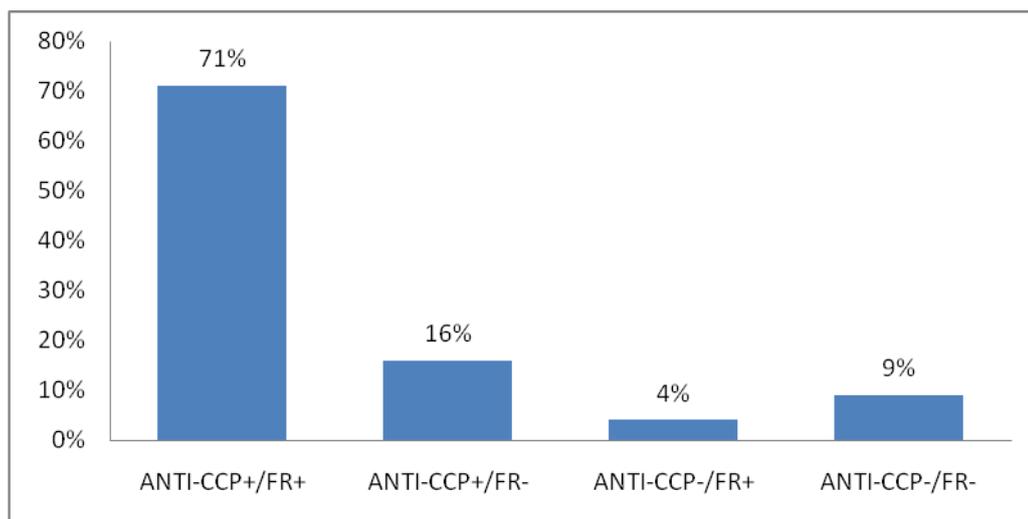


Figure 20 : Comparaison entre les différentes combinaisons des anti-CCP et FR

La figure 20 montre que parmi notre population polyarthritique, 50 (71%) présentent les deux tests anti-CCP et FR positifs, 11 (16%) ont présentent test anti-CCP positif et un test FR négatif, 6(9%) présentent les deux tests négatifs, et 3 (4%) avec un FR positif et un anti-CCP négatif.

Nous avons remarqué que la majorité de nos patients présentent les deux tests anti-CCP et FR positifs suivie par les patients ayant un test des anti-CCP positif et FR négatif, alors que la minorité des patients avait un test anti-CCP négatif et FR positif.

Bien que le nombre des malades inclus dans l'étude ne constitue pas un échantillon représentatif, nos résultats semblent cohérents avec les résultats habituellement donnés dans la littérature.

En effet, plusieurs études réalisées sur des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde ont montré que presque 90% des patients présentaient des anticorps anti-CCP avec des facteurs rhumatoïdes, et 15% avaient des anti-CCP sans facteurs rhumatoïdes (**Mayer, 2011**). Tandis que plusieurs recherches effectuées dans ce domaine ont constaté qu'il existe des PR qui sont uniquement associées à la présence de FR et d'autres uniquement avec des anti-CCP.

La positivité conjointe des deux tests sérologiques (anti-CCP et FR) constitue un élément fort de diagnostic de PR, selon les critères de l'ACR/EULAR 2010 puisqu'elle augmenterait significativement la valeur prédictive positive du diagnostic de PR par rapport à l'utilisation d'un seul test. Mais globalement, la positivité d'au moins l'un des deux tests (présence de FR ou d'anticorps anti-CCP) constitue aussi un élément non négligeable en faveur d'un diagnostic positif de PR.

A partir des fiches cliniques de nos patients, certains d'entre eux étaient sous traitement et suivi médical ; la fréquence élevée d'avoir une polyarthrite rhumatoïde séronégative (FR-) en présence des anti-CCP était supérieure à celle d'avoir une polyarthrite rhumatoïde séropositive (FR+) en l'absence des anti-CCP. Cette différence peut être dû aux thérapies qui ne modifient pas de façon significatives les titres des anticorps anti-CCP mais en revanche elles baissent très rapidement les FR (**Shmerling *et al.*, 1991 ; Combe, 2007 ; Musset et Ghillani-Dalbin, 2013**)

Pour les patients qui présentent les deux tests négatifs, à partir des renseignements tirés de leurs fiches cliniques, tous étaient sous traitement, il nous semble que ces patients étaient séropositifs avec absence des AC anti-CCP et sous l'influence de traitement le taux de FR a diminué.

10.3. Résultats de l'étude biochimique

■ Cholestérol total

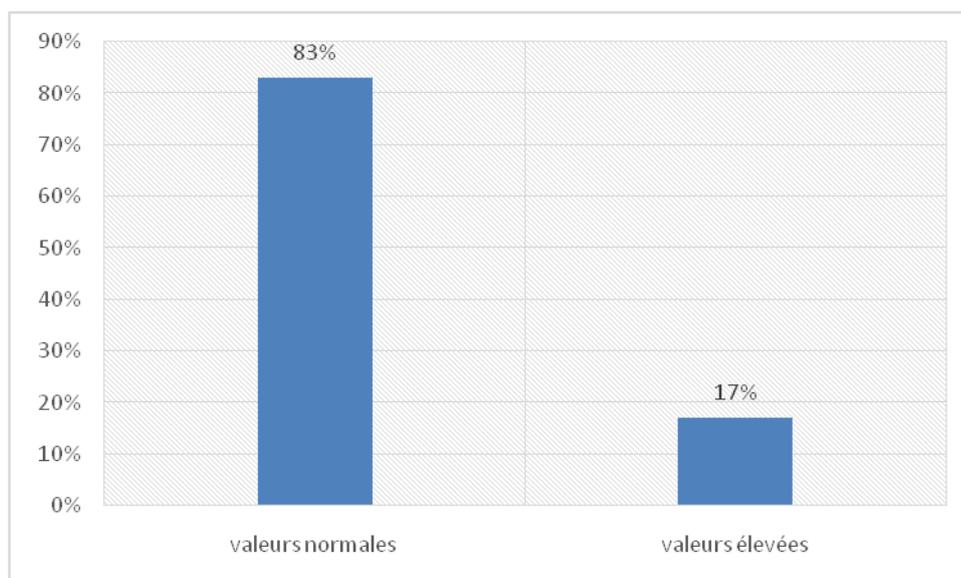


Figure 21 : Répartition de la population en fonction de la concentration du cholestérol total (valeurs usuelles < 2g/l selon BioSystems)

A partir de la figure 21, nous pouvons observer que 17% des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde présentent des taux élevés de cholestérol et donc une hypercholestérolémie.

■ Triglycérides

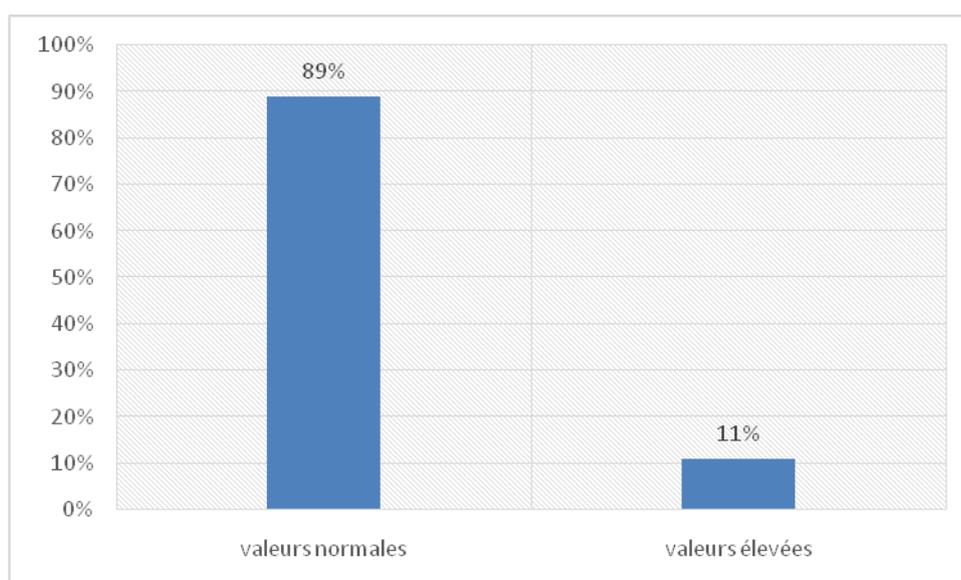


Figure 22 : Répartition des patients en fonction de la concentration des triglycérides (valeurs usuelles < 1,5 g/l selon BioSystems)

Les taux relevés pour le dosage des triglycérides révèlent (figure 22) que 11% de nos patients polyarthritiques souffrent d'une hypertriglycémie.

■ HDL-Cholestérol

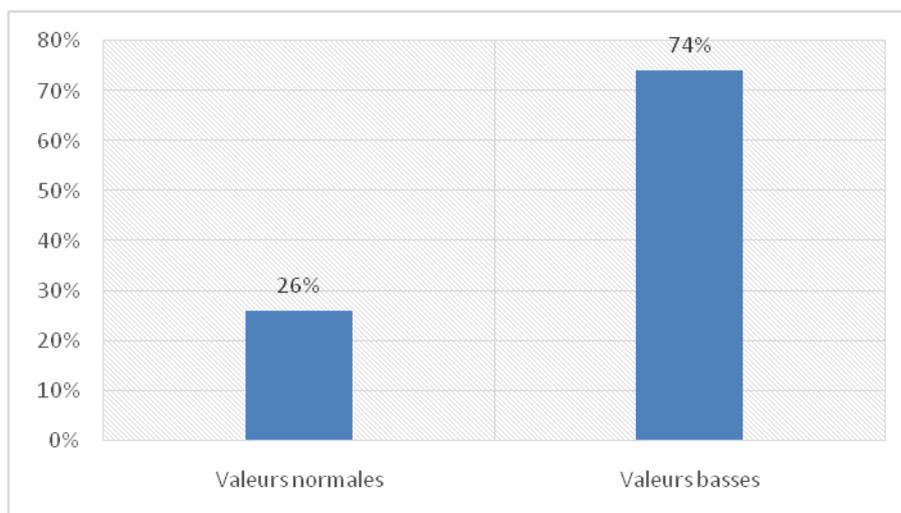


Figure 23 : Répartition de la population en fonction de la concentration du HDL- cholestérol (valeurs usuelles 0,35g/l selon BioSystems)

A partir de ce graphe (figure23), nous pouvons observer qu'un pourcentage important des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde dans notre étude (74%) est caractérisé par une hypo-HDL-cholestérolémie.

■ LDL-Cholestérol

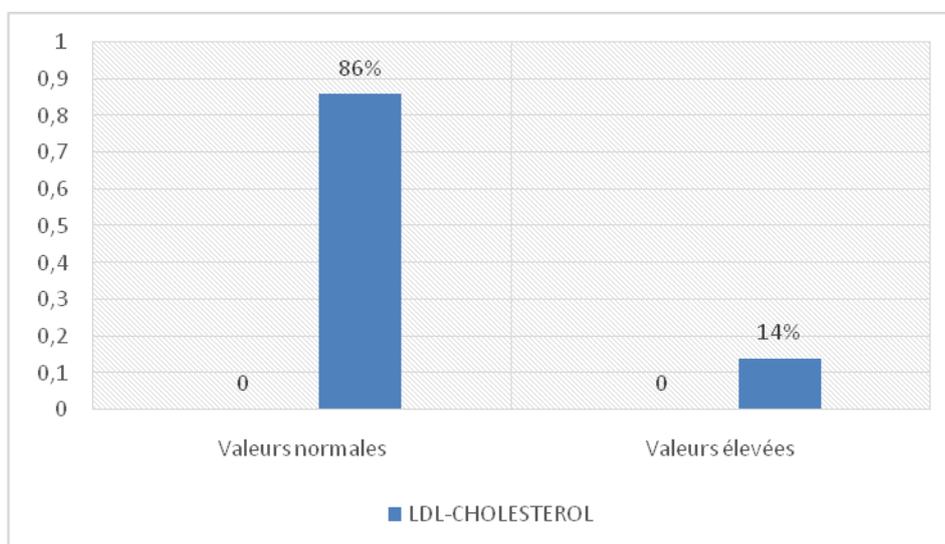


Figure 24 : Répartition de la population en fonction de la concentration du LDL-Cholestérol (valeurs usuelles <1,5 g/l selon BioSystems)

Les valeurs du LDL-Cholestérol représentées dans la figure 24 montrent que la fréquence des patients polyarthritiques ayant une hyper LDL-Cholestérolémie est de 14%.

■ Paramètres lipidiques perturbés

Nous avons par ailleurs tenté de mettre en évidence le pourcentage des perturbations dans les bilans lipidiques de ces échantillons (figure 25).

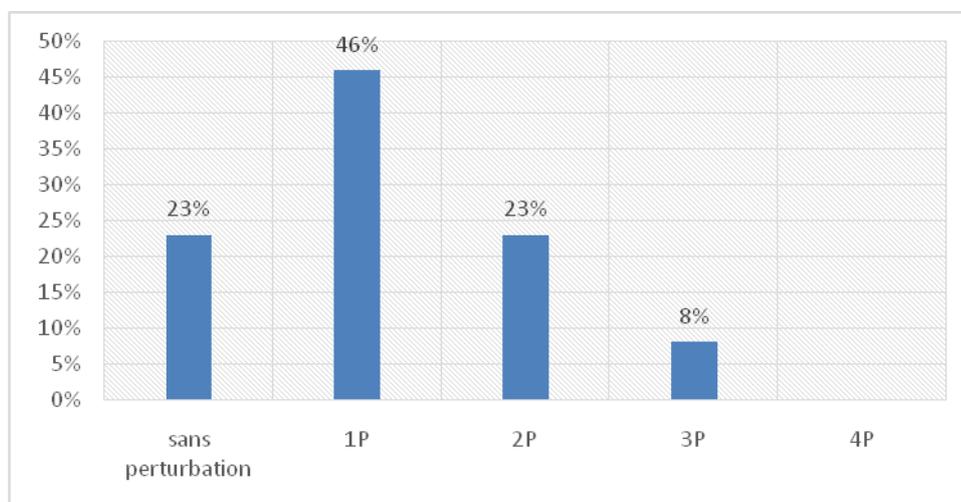


Figure 25: Répartition des patients en fonction du nombre des paramètres lipidiques perturbés

La combinaison des paramètres évoqués permet de constater que presque la moitié des polyarthritiques étudiés (46%) présentent une seule perturbation. Quant aux patients qui présentent deux ou trois perturbations, ceux-ci présentent des pourcentages plus faibles (respectivement 23% et 8%). Enfin, il n'y avait pas de patients dans notre échantillonnage à présenter les quatre perturbations en même temps. Les polyarthritiques sans aucune perturbation sont également représentés à travers le taux de 23%.

Nous avons par ailleurs essayé de mettre en évidence la relation qui existe entre la polyarthrite rhumatoïde et les perturbations lipidiques associées. Pour cela, nous avons comparé ces perturbations lipidiques chez un groupe témoin ; les résultats sont présentés dans la figure 26 et le tableau 5.

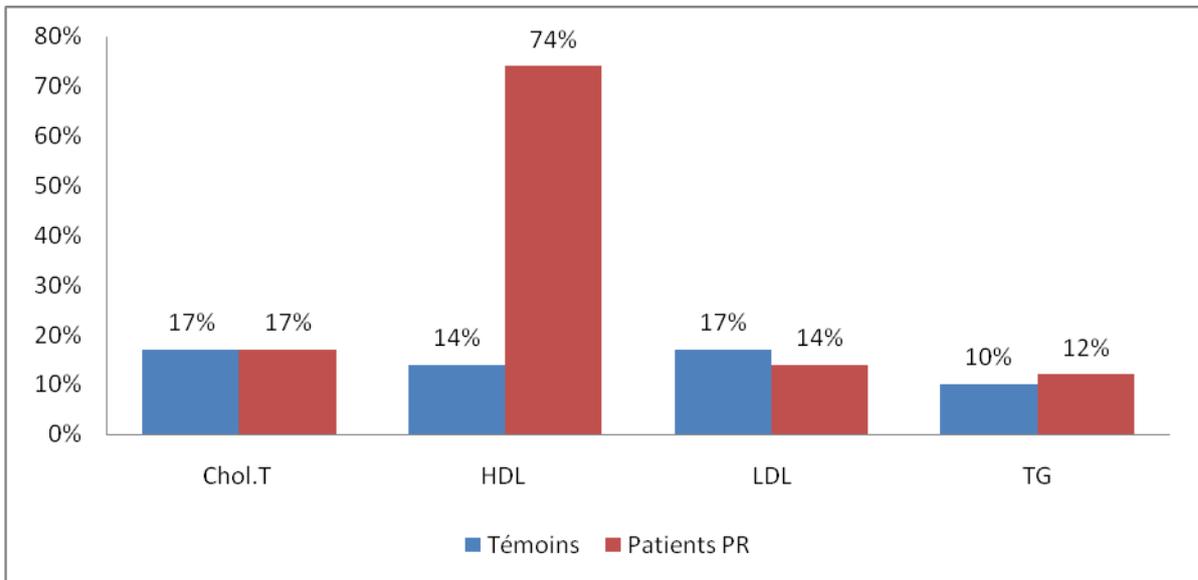


Figure 26 : Comparaison des perturbations des lipides plasmatiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et des sujets témoins.

Tableau 5 : Comparaison des moyennes des paramètres lipidiques étudiés

Paramètre	Patients (N=35)	Témoins (N=30)	Total (N=65)	Valeur P
CT (g/l) moyenne \pm SD	1.72 \pm 0.25	8.37 \pm 36.76	4.79 \pm 24.97	0.29
TG (g/l) moyenne \pm SD	1.18 \pm 0.33	1.16 \pm 0.36	1.68 \pm 0.34	0.81
C-HDL moyenne \pm SD	0.33 \pm 0.10	0.47 \pm 0.13	0.39 \pm 0.13	< 0.001**
C-LDL moyenne \pm SD	0.88 \pm 0.4	0.97 \pm 0.34	0.93 \pm 0.37	0.35

Le test de Student (t-test) est utilisé pour comparer les moyennes entre les deux groupes.

La différence entre les moyennes de CT, TG et C-LDL n'était pas statistiquement significative entre les malades et les témoins. Par contre, Une réduction statistiquement significative de taux de C-HDL était apparente chez les patients atteints de PR (0.33 \pm 0.10 vs 0.47 \pm 0.13, **p < 0.001**).

La comparaison des moyennes des concentrations des paramètres lipidiques entre patients et témoins à partir du tableau 5 a montré une baisse significative de taux de C-HDL lors de la polyarthrite rhumatoïde (0,34 g/l), alors que les autres paramètres lipidiques (CT, TG, C-LDL) n'ont pas montré de variations.

Ces résultats semblent être en concordance avec les résultats de la littérature. Chez les patients atteints de PR, les cytokines pro-inflammatoires produites par la synoviale rhumatoïde peuvent diffuser dans le courant sanguin où ils peuvent altérer les fonctions des nombreux tissus, y compris les graisses, les muscles squelettiques, le foie et l'endothélium vasculaire. Ces modifications fonctionnelles peuvent induire des changements tels la résistance insulinaire, le stress oxydatif accru, le dysfonctionnement endothélial. Des anomalies lipidiques athérogènes ont été rapportées chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde est caractérisé par de taux faibles de HDL-cholestérol (HDL-C) accompagné d'une augmentation de l'indice d'athérogénéité (cholestérol total/HDL-C) (**Soubrier *et al.*, 2007**).

En 2010, **Hansel et Bruckert** ont constaté que la polyarthrite rhumatoïde elle-même entraîne des modifications du métabolisme lipidique responsable d'anomalies des high-density lipoproteins (HDL).

Les HDL exercent des effets antiathérogènes par le biais de plusieurs mécanismes : ils jouent un rôle majeur dans le transport inverse du cholestérol mais ont également d'autres effets incluant des actions anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Les HDL peuvent subir des altérations qualitatives au cours d'une polyarthrite rhumatoïde et voir leur effet antiathérogène diminué. Ainsi, bien que les mécanismes en cause ne soient pas bien compris, la situation d'inflammation est associée à une détérioration du transport inverse du cholestérol et notamment à une réduction de titre de HDL-C.

En revanche, les données sont contradictoires en ce qui concerne les taux de cholestérol total et des LDL-C. Certaines études ont démontré que le taux de LDL-C est élevé et corrélé à l'activité de la maladie, en revanche d'autres études ont objectivé une hypercholestérolémie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport aux témoins. D'autre part, la triglycéride est très variable (**Georgiadis *et al.*, 2006**), et d'autres fois elle est de concentration normale (**Cisternas *et al.*, 2002; Akrouf *et al.*, 2012**).

Tableau 6 : Comparaison des moyennes des paramètres lipidiques étudiés selon le sexe

Paramètre		Patients (N=35)	Témoins (N=30)	Total (N=65)	Valeur P
CT(g/l)	Femme	1.73 ± 0.26	12.88 ± 47.45	6.50 ± 31.06	0.18
	Homme	1.68 ± 0.25	1.62 ± 0.24	1.65 ± 0.24	
TG (g/l)	Femme	1.19 ± 0.34	1.22 ± 0.35	1.20 ± 0.34	0.31
	Homme	1.16 ± 0.31	1.06 ± 0.37	1.11 ± 0.34	
C-HDL	Femme	0.30 ± 0.01	0.47 ± 0.14	0.37 ± 0.14	0.11
	Homme	0.39 ± 0.11	0.46 ± 0.12	0.43 ± 0.12	
C-LDL	Femme	0.89 ± 0.37	0.94 ± 0.37	0.91 ± 0.37	0.71
	Homme	0.87 ± 0.47	1.02 ± 0.31	0.95 ± 0.39	

La différence entre les moyennes de CT, TG ; C-HDL et C-LDL selon le sexe n'était pas statistiquement significative entre les malades et les témoins.

Tableau 7 : Comparaison des moyennes des paramètres lipidiques étudiés selon les catégories d'âge

Le test ANOVA a été utilisé pour comparer les moyennes de plus de deux échantillons.

Paramètre		Patients (N=35)	Témoins (N=30)	Total (N=65)	Valeur P
CT(g/l)	41-50	1.75 ± 0.28	1.70 ± 0.53	1.72 ± 0.14	0.45
	51-60	1.76 ± 0.29	23.95 ± 67.14	11.75±45.01	
	61-70	1.79 ± 0.14	1.92 ± 0.31	1.87 ± 0.25	
	21-30	1.66 ± 0.04	1.37 ± 0.30	1.52 ± 0.24	
	31-40	1.53 ± 0.09	1.45 ± 0.14	1.50 ± 0.11	
TG (g/l)	41-50	1.17 ± 0.21	1.01 ± 0.34	1.08 ± 0.29	0.35
	51-60	1.25 ± 0.42	1.07± 0.29	1.17 ± 0.37	
	61-70	1.04 ± 0.44	1.41 ± 0.44	1.26 ± 0.45	
	21-30	0.86 ± 0.05	1.66 ± 0.04	1.16 ± 0.41	
	31-40	1.19 ± 0.27	1.47 ± 0.39	1.15 ± 0.25	
	51-60	1.23 ± 0.29	1.07 ± 0.22	1.23 ± 0.26	
C-HDL	41-50	0.32 ± 0.05	0.48 ± 0.15	1.41 ± 0.14	0.08
	51-60	0.28 ± 0.07	0.41 ± 0.12	1.33 ± 0.11	
	61-70	0.25 ± 0.07	0.47 ± 0.16	1.38 ± 0.17	
	21-30	0.45 ± 0.007	0.46 ± 0.13	0.46 ± 0.70	
	31-40	0.40 ± 0.06	0.15 ± 0.08	0.43 ± 0.08	
C-LDL	41-50	0.82 ± 0.42	0.99 ± 0.40	0.32 ± 0.05	0.76
	51-60	1.09 ± 0.38	0.92 ± 0.28	0.28 ± 0.07	
	61-70	0.77 ± 0.18	1.09 ± 0.45	0.25 ± 0.07	
	21-30	0.58 ± 0.007	0.75 ± 0.28	0.45 ± 0.007	
	31-40	0.74 ± 0.24	0.94± 0.26	0.40 ± 0.06	

Le test ANOVA a été utilisé pour comparer les moyennes de plus de deux échantillons. Selon les résultats de test ANOVA, la différence entre les moyennes de CT, TG ; C-HDL et C-LDL selon les catégories d'âge sexe n'était pas statistiquement significative entre les malades et les témoins.

Tableau 8 : Comparaison des moyennes des paramètres lipidiques étudiés selon les catégories d'âge et selon le sexe

	PR/témoin	Sexe	Age	N	Moyenne±STD erreur (CT)
PR*Sexe*Age	PR	F	41-50	5	1.79±0.15
	PR	F	51-60	9	1.78±0.10
	PR	F	61-70	4	1.79±0.07
	PR	F	21-30	2	1.66±0.03
	PR	F	31-40	4	1.54±0.06
	PR	H	41-50	2	1.65±0.02
	PR	H	51-60	2	1.67±0.05
	PR	H	31-40	2	1.53±0.02
	PR	H	61-60	5	1.77±0.15
Témoin*Sexe*Age	Témoin	F	41-50	7	1.75±0.22
	Témoin	F	51-60	5	41.77±40.30
	Témoin	F	61-70	2	2.14±0.34
	Témoin	F	21-30	1	1.59
	Témoin	F	31-40	2	1.48±0.14
	Témoin	F	61-60	1	1.90
	Témoin	H	41-50	2	1.49±0.21
	Témoin	H	51-60	4	1.67±0.04
	Témoin	H	61-70	4	1.81±0.09
	Témoin	H	21-30	1	1.16

	Témoin	H	31-40	1	1.40
--	--------	---	-------	---	------

Aucune différence significative n'a été déterminée entre les moyennes des différents groupes (voir le tableau de post hoc en annexe III).

Conclusion

Conclusion

Dans ce travail, nous nous sommes intéressées à la polyarthrite rhumatoïde qui est une maladie auto-immune accompagnée de la production de plusieurs auto-anticorps. Ces auto-anticorps servent de marqueurs diagnostique et pronostique pour cette pathologie. Dans cette étude, nous avons utilisé certains marqueurs, dont le facteur rhumatoïde et les anticorps-anti-kératines qui sont les premiers marqueurs décrits dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, et les anticorps anti-protéine citrullinées qui sont de découverte récente.

Malgré le caractère préliminaire de cette étude du fait d'un échantillonnage non représentatif et de la ponctualité du travail, certaines tendances ont pu être relevées :

- La polyarthrite rhumatoïde touche beaucoup plus les femmes que les hommes avec un sex-ratio de 2F/H.
- La polyarthrite rhumatoïde peut survenir à tout âge, mais est observée surtout entre 50 et 59 ans.
- Les facteurs rhumatoïdes sont des marqueurs immunologiques importants dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde étant donné qu'ils sont présents en fréquence élevée (76%) chez les patients polyarthritiques, même s'ils présentent de nombreux inconvénients :
 - Défaut de sensibilité notamment dans le cadre de polyarthrite débutante (facteur rhumatoïde négatif dans 67% de polyarthrite débutante et se positive après une durée allant de 6 à 12 mois d'évolution), ce qui représente un handicap dans le diagnostic d'une polyarthrite débutante.
 - Défaut de spécificité puisque on retrouve le facteur rhumatoïde dans d'autres situations : chez les sujets âgés sains ou atteints d'autres pathologies inflammatoires.

La présence de FR ne suffit donc pas à confirmer le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, mais sa présence est un indice de mauvais pronostic.

- Le facteur rhumatoïde augmente progressivement avec l'âge, cependant les traitements utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde baissent les titres de ce facteur.
- Les anticorps anti-kératines sont plus spécifiques que le facteur rhumatoïde pour la polyarthrite rhumatoïde, puisqu'ils sont présents chez 86% des polyarthritiques, mais du fait de leur faible sensibilité, ils ne sont pas inclus dans les critères de l'ACR/EULAR (2010).
- La découverte de nouveaux anticorps dirigés contre les protéines citrullinées donne de meilleures performances du point de vue de la spécificité pour la PR par rapport au facteur rhumatoïde et aux anticorps anti-kératine. Ces anticorps anti-protéine-citrullinées sont retrouvés chez 87% des polyarthritiques, et dans 16% des polyarthrites séronégatives.

Avec l'apparition de ces nouveaux anticorps, les anticorps anti-kératines sont abandonnés.

Il ressort de ces résultats que la réalisation d'un seul test ne paraît pas suffisante pour diagnostiquer la polyarthrite rhumatoïde, car l'auto-anticorps idéal n'existe pas encore. Les anticorps anti-protéines citrullinées et le facteur rhumatoïde peuvent avoir une grande place dans le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, et leur association constitue un élément fort dans le diagnostic de cette pathologie.

De plus, la présence des anticorps anti-protéines citrullinées chez les polyarthritiques peut prédire l'apparition des destructions articulaires chez ces patients.

■ La polyarthrite rhumatoïde est accompagnée de perturbations des taux plasmatiques des lipides sanguins : la majorité des polyarthritiques présentent des perturbations du bilan lipidique dont 74% des cas ont une hypo-HDL-cholestérolémie. Au vu des altérations que peut subir les HDL-cholestérol lors de processus inflammatoire de la PR, ces anomalies expliquent en partie le sur-risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire constaté chez les malades polyarthritiques.

■ Enfin, nous pouvons noter que la plupart des résultats enregistrés dans cette étude sont en conformité avec ceux déjà énoncés dans la littérature, ce qui permet de suggérer que la méthodologie appliquée est conforme malgré le nombre réduit d'échantillon étudié.

L'étude des anticorps anti-protéines citrullinées et le facteur rhumatoïde seuls ne sont pas des éléments suffisants pour établir le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde puisqu'ils ne représentent que 3 point de score sur les 10 critères de classifications de l'ACR/EULAR (2010). D'autres marqueurs sériques d'inflammation aiguë (C-réactive protéine [CRP] et vitesse de sédimentation [VS]), que nous n'avons pas pu étudier, ont une importance dans le diagnostic de cette pathologie. Ils permettent en effet d'évaluer l'importance de l'inflammation au cours de la polyarthrite et leur étude en parallèle avec les anticorps anti-protéines citrullinées et le facteur rhumatoïde permet d'améliorer le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde puisqu'ils sont aussi inclus dans les critères de classifications l'ACR/EULAR (2010).

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

A

Akrout R., Fourati H., Mnif E., Ben Mahfoudh K.H., Hachicha I., Ezzeddine M., Ayédi F., Mnif J., Baklouti S., 2012. Augmentation du risque cardiovasculaire et accélération de l'athérosclérose au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 61: 267-273.

Alarcón G.S., Schrohenloher R.E., Bartolucci A.A., Ward J.R., Williams H.J. Koopman W.J., 1990. Suppression of rheumatoid factor production by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Evidence for differential influences of therapy and clinical status on IgM and IgA rheumatoid factor expression. *Arthritis and Rheumatism*. 33: 1156-1161.

Amri M., Sfar I., Skhiri H., Dhaouadi T., Bel Hadj N., Abdelmoula L., Zouari R., Ayed K., Gorgi Y., 2011. Anticorps anti-CCP, facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-kératine: valeur clinique dans la polyarthrite rhumatoïde avérée. *La Tunisie Médicale*. 89: 231-235.

Anaya J.M., Shoenfeld Y., Rojas-Villarraga A., Levey R.A., Cervera R., 2013. Autoimmunity From Bench to Bedside. El Rosario University Press édit. N° 12B-41. : 856 pp

B

Baclé M., La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Rouen: Université de Rouen: 2012. Disponible sur http://dumas.ccsd.cnrs.fr/file/index/docid/745849/ filename/ BACLE_Marc.pdf (Consulté le 27/07/2015).

Bas S., 2005. Utilité des anticorps antiprotéines citrullinés dans le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue médicale suisse*. N°10 :674-685.

Benkhadra F., Humbel R.L., 2009. Les anticorps anti-protéines/peptides citrullinés remplaceront-ils les facteurs rhumatoïdes dans les critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde ? *GEAI L'Info*. 9: 10-17.

Bernasconi L., Schneider S., Hasler P., Huber A.R. 2009. *Anti-CCP : test spécifique de l'arthrite rhumatoïde*. *Forum Med Suisse*. 40 : 711-712.

Beuzit S., Incidence du golimumab et du rituximab sur le parodonte des patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde: élaboration du protocole clinique et résultats préliminaires[En ligne]. Thèse de doctorat en chirurgie dentaire. Bretagne Occidentale : Université de Bretagne occidentale : 2012. Disponible sur <http://memsic.ccsd.cnrs.fr/dumas-00777506/document> (consulté le 28/07/2015)

Billaud J., La polyarthrite rhumatoïde : le point sur la thérapeutique [En ligne].Thèse de doctorat en pharmacie. Lille: Université de Lille 2 :2013. Disponible sur <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/c43ae26f-7b9c-4338-a1a9-b70f2eed99ad> (consulté le 28/07/2015).

Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R., Avale S., Bugatti S., Montecucco C., 2004. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Research & Therapy*. 6: 264-272.

Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J., Buchan I., Matteson E.L., Montori V., 2006. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 295(19): 2275-2285.

Bos W.H., Bartelds G.M., Wolbink G.J., de Koning M.H.M.T., Van de Stadt R.J., Van Schaardenburg D., Dijkmans B.A.C., Nurmohamed M.T., 2008. Differential response of the

rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 35: 1972-1977.

C

Carli P., Landais C., Aletti M., Cournac J.M., Poisnel E., Paris J.F., 2009. Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue de médecine interne*. 30: 1067-1079.

Cistemas M., Gutierrez M.A., Klaassen J., Acosta A.M., Jacobelli S., 2002. Cardiovascular risk factors in Chilean patients rheumatoid arthritis. *J rheumatol*. 29: 1619-1622.

Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, 2002. Polyarthrite rhumatoïde. Univ Lille. item 57.

Combe B., 2007. Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-220-A-10

Combe B., Cantagel A., Goupille P., Bozonnat M.C., Sibilja J., Eliaou J.F., Meyer O., Sany J., Dubois A., Daurès J.P., Dougados M., 2003. Predictive factors of 5 year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 30(11): 2344-9

Combe B., Schaeffer T., 2013. Réflexions rhumatologiques : Comment définir l'activité d'une PR. JBH Santé édit. Tome 17: 1-7

Caquet R., 2012. Analyses de laboratoire en odontostomatologie: Maladies ostéo-articulaires. Elsevier masson sas édit.: 238

D

Delville C., Optimiser l'utilisation des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde vers une médecine personnalisée [En ligne]. Thèse de doctorat en pharmacie. Nantes: Université de Nantes: 2011. Disponible sur <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20062326/20137MSP1638/fichier/1638F.pdf> (consulté le 28/07/2015).

Dumontet E., Bigot-Corbel E., 2012. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Francophone des Laboratoires*. 42(446): 65-72.

E

El Adssi H., Rat A.C., 2013. Epidémiologie des maladies rhumatismales. *Appareil locomoteur*. 8 : 1-15.

El Bakkouri J., Fellah H., 2014. Marqueurs immunologiques de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue marocaine de rhumatologie*. 28: 3-9

Essakalli M., Benseffaj N., Atouf O., Brick C., 2011. La polyarthrite rhumatoïde : un vieux système dans un nouveau concept. *Revue Francophone des Laboratoires*. N°436 :51-58

F

Faure S., Bouvard B., 2011. La polyarthrite rhumatoïde, une maladie évolutive. *Actualités pharmaceutiques*. 50: 12-15.

Finckh A., 2014. Facteurs de risque pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Suisse*. 421: 581-584.

Freeston J., Emery P., 2007. The role of MRI and ultrasound as surrogate markers of structural efficacy of treatments in rheumatoid arthritis. *Revue du Rhumatisme*, 74: 440-443.

G

GEAI, 2000. Histoire des facteurs rhumatoïdes. N°3 : 1-24.

Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S., Alamanos Y., Kostara C., Tselepis A.D., Drosos A.A., 2006. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 8 : 82-84.

Gerhard W., La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: Stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert [En ligne].Thèse de doctorat en pharmacie. Lorraine : Université de Lorraine : 2014. Disponible sur http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_GERHARD_WILFRIED.pdf (consulté le 07/06/2015).

Ghozlani I., Achemlal L., Rezqi A., Mounach A., Bezza A., El Maghraoui A., 2012., Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Marocaine de Rhumatologie*. 19 : 6-9.

Girbal-Neuhauser E., Durieux J.J., Arnaud M., Dalbon P., Sebbag M., Vincent C., Simon M., Senshu T., Masson-Bessière C., Jolivet-Reynaud C., Jolivet M., Serre G. 1999. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *Journal of Immunology*. 162: 585-594.

Goëb V., Jouen F., Gilbert D., Le Loët X., Tron F., Vittecoq O., 2009. Diagnostic and prognostic usefulness of antibodies to citrullinated peptides. *Joint Bone Spine*. 76: 343-9.

Guérin C., 2010. Dossier du CNHIM: Polyarthrite rhumatoïde (2ème partie): Nouvelles biothérapies ciblant les cytokines: tocilizumab, certolizumab, golimumab. Tome XXXI (5): 66 pp

H

Hansel B., Bruckert E., 2010. Profil lipidique et risque cardiovasculaire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : influence de la maladie et de la thérapeutique médicamenteuse. *Annales d'endocrinologie*. 71: 257-263.

Hassen-Zrour S., Boumiza R., Sakly N., Mannai R., Korbaa W., Younes M., Bejia I., Touzi M., Bergaoui N., 2010. Rententissement de la grossesse sur la polyarthrite rhumatoïde : rôle de la disparité maternofoetale du système HLA de classe II. *Revue du rhumatisme*. 77: 39-43.

Haute Autorité de Santé (HAS), 2007. La prise en charge en phase d'état de la polyarthrite rhumatoïde.

Husson M.C., 2003. Polyarthrite rhumatoïde: stratégie thérapeutique. *Revue d'évaluation sur le médicament*. Vol.5 :1-103.

J

Jacquier M.C., 2009. La polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme chronique. Futura sciences. : 1-10.

Josef S., Günter S., 2003. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2: 473-488.

K

kahn M.F., Bardin T., Dieudé P., Lioté F., Meyer O., Orcel P., Richette P., 2013. L'actualité rhumatologique. Elsevier Health Sciences édit.: 500 pp

Khedher F., Laatar A., Lahbib S., Chettaoui Y., Bouanene D., Chamekh A., Oueslati A., Khiari B., Ghomrasni R., Azzouzi F., 2008. Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic précoce et l'évaluation de la polyarthrite rhumatoïde. *Feuillets de Radiologie*, 48(5): 303-308.

L

Le Goux P., 2013. Polyarthrite rhumatoïde : les éléments biologiques, Diagnostiques et pronostiques utiles à la prise en charge en pratique. *Revue Générale Polyarthrite rhumatoïde*. 54 : 3-9.

Luong Ba K., Gabay C., 2014. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue médicale suisse*. 421: 595-602.

M

Makrygiannakis D., Hermansson M., Ulfgren A.K., Nicholas A.P., Zendman A.J.W., Eklund A., Grunewald J., Skold C.M., Klareskog L., Catrina A.I., 2008. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 67: 1488-1492.

Masson-Bessière C., Sebbag M., Durieux J.J., Nogueira L., Vincent C., Girbal-Neuhauser E., Durroux R., Cantagrel A., Serre G., 2000. In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clinical and Experimental Immunology*. 119: 544-552.

Masson-Bessière C., Sebbag M., Girbal-Neuhauser E., Nogueira L., Vincent C., Senshu T., Serre G., 2001. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *Journal of Immunology*. 166: 4177-4184.

Menkès J., 2004. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Masson édit.: 149 pp

Michiels Y., Pillon F., 2013. Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. Vol.52. 531: 6-13.

Möller B., Boller C., 2012. Nouveaux critères de classification pour le diagnostic et le traitement précoces de la polyarthrite rhumatoïde. *Forum Médical Suisse*. 12 : 558-561.

Morel J., 2014. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC Appareil locomoteur. 9(3) :1-10

Morel J., Combe B., 2006. Polyarthrite rhumatoïde. *Revue du praticien*. 56 : 553-562.

Morel J., Miossec P., Combe B., 2004. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC-Rhumatologie Orthopédie.vol.1.3: 218-230.

Musset L., Ghillani-Dalbin P., 2013. La polyarthrite rhumatoïde : apport de la biologie au diagnostic et au suivi thérapeutique. Immuno-analyse et Biologie Spécialisée, 28: 281-286.

N

Nicaise-Roland P., Delaunay C., Meyer O., Labarre C., 2003. Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés : intérêt dans la polyarthrite rhumatoïde. *Immunoanalyse et biologie spécialisée*, 5 :18:41.

Nienhuis R.L., Mandema E., 1964. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 23: 302-305.

P

Perrier J.J., 2006. Le dosage des anticorps anti protéines citrulinées : intérêt pour le diagnostic et le pronostic de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Spectra Biologie*. 150 : 14-20.

Pillon F., Michiels Y., 2013. Manifestations cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 52: 3-5.

Preud'homme J.L., Clot J., Pasquali J.L., Youinou P., Saraux A., Le Goff P., Musset L., 1999. Autoimmunité et autoanticorps. 13: 72 pp

R

Raissouni N., Gossec L., Ayrat X., Dougados M., 2005. Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde récente. *Rev Rhum*, 72:195-200.

Roudier J., Balandraud N., Mugnier B., Guis S., Reviron D., Roudier C., Auger I., 2005. Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*.72:287-289.

S

Sany J., 1999. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. John Libbey Eurotext édit.:283 pp

Sany J., 2003. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. John Libbey Eurotext édit.:298 pp

Shmerling R.H., Delbanco T.L., 1991. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *The American Journal of Medicine*. 9: 528-534.

Sève P., Kodjikian L., 2013. Oeil et Maladies systémiques. Lavoisier édit. : 552 pp

Simon M., Girbal E., Sebbag M., Gomes-Daudrix V., Vincent C., Salama G., Serre G., 1993. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called « antikeratin antibodies, » autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Investigation*. 92: 1387-1398.

Soubrier M., Jouanel P., Mathieu S., Poujol D., Claus D., Dubost J.J., Ristori J.M., 2007. Effets de la thérapie anti-TNF sur le profil lipidique chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*. 75: 25-27.

Syversen S.W., Goll G.L., Van Der Heijde D., Landewe R., Lei B.A., Odegard S., 2010. «Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin : results from a 10-year prospective study». *Ann Rheum Dis.*,

T

Tant L., Steinfeld S., 2006. Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP): intérêt diagnostique et pronostique dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue médicale de Bruxelles*. 27 :95-8.

V

Vincent C., De Keyser F., Masson-Bessière C., Sebbag M., Veys E.M., Serre G., 1999. Anti-perinuclear factor compared with the so called « antikeratin » antibodies and antibodies to human epidermis filaggrin, in the diagnosis of arthritides. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 58: 42-48.

W

Weil B., Batteux F., 2003. Immunopathologie e réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur édit.: 312 pp

Wolfe F., Michaud K., Anderson J., Urbansky K., 2004. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 50 (2): 372-390.

Y

Youinou P., Renaudineau Y., Devauvhelle-Pensec V., Saraux A., 2004. Apport des examens sérologiques au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde : les leçons du suivi de 270 malades pendant trois ans. *Revue Immuno-analyse et Biologie spécialisée*. 19 : 306-310.

Young B.J., Mallya R.K., Leslie R.D., Clark C.J., Hamblin T.J. 1979. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *British Medical Journal*. 2: 97 pp

Annexes

ANNEXE I

Fiche clinique « polyarthrite rhumatoïde »

Fiche clinique « Polyarthrite rhumatoïde »			
Nom, prénom:		Sexe:	
Date de naissance:		Origine:	
Profession:		Situation familiale:	
Adresse:		Date de consultation:	
Date d'hospitalisation:		Médecin demandeur:	

<p style="text-align: center;">Examen clinique à l'inclusion</p> <p><input type="checkbox"/> Suspicion de PR <input type="checkbox"/> PR récente <1 an <input type="checkbox"/> PR ancienne</p> <p>Date début symptomatologie:</p> <p>Date de diagnostic de la PR:</p> <p>Mode de début:</p> <p><input type="checkbox"/> Aigu <input type="checkbox"/> Progressif</p> <p>Facteurs déclenchants:</p> <p><input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Choc émotionnel <input type="checkbox"/> Accident <input type="checkbox"/> Autre</p> <p>Forme de début:</p> <p><input type="checkbox"/> Arthralgie <input type="checkbox"/> Polyarthrite <input type="checkbox"/> Polyarthrite <input type="checkbox"/> Monoarthrite</p> <p>Autre:</p> <p>Signe généraux au début:</p> <p><input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Asthénie <input type="checkbox"/> Amaigrissement</p> <p style="text-align: center;">Selon les critères cliniques de l'ACR:</p> <p><input type="checkbox"/> PR avérée <input type="checkbox"/> PR probable <input type="checkbox"/> PR indifférenciée</p> <p style="text-align: center;">Signes extra-articulaires</p> <table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Signes généraux</td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Nodules rhumatoïdes</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Splénomégalie</td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Atteinte pleuropulmonaire</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Atteintes cardiaques</td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Troubles neurologiques</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Atteintes oculaires</td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Atteintes rénales</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Amylose</td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Autre</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Paramètres biologiques</p> <p>FNS:</p> <p>VS: 1^{ère} H: 2^{ème} H:</p> <p>CRP (mg/L):</p> <p>FR: Négatif Positif Titre:</p> <p>Anti-CCP2: Négatif Positif Titre:</p>	<input type="checkbox"/> Signes généraux	<input type="checkbox"/> Nodules rhumatoïdes	<input type="checkbox"/> Splénomégalie	<input type="checkbox"/> Atteinte pleuropulmonaire	<input type="checkbox"/> Atteintes cardiaques	<input type="checkbox"/> Troubles neurologiques	<input type="checkbox"/> Atteintes oculaires	<input type="checkbox"/> Atteintes rénales	<input type="checkbox"/> Amylose	<input type="checkbox"/> Autre	<p style="text-align: center;">Activité de la maladie</p> <p>Radiographies standards:</p> <p>PR érosive <input type="checkbox"/> PR non érosive <input type="checkbox"/></p> <p>Activité de la PR: DAS 28</p> <p><input type="checkbox"/> DAS < 2 (PR en rémission) <input type="checkbox"/> DAS ≤ 3.2 (PR non ou peu active) <input type="checkbox"/> 3.2 < DAS ≤ 5.1 (PR modérément active) <input type="checkbox"/> DAS > 5.1 (Maladie très active)</p> <p>Retentissement fonctionnel</p> <p>HAQ:</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Traitement</th> <th style="width: 80%;">(Date, Durée, Posologie, Résultats (Bon / Moyen / Nul))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 40px;">Traitement initial</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="height: 40px;">Traitement en cours</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Réponse au traitement de fond selon DAS28</p> <p>Inefficace:</p> <p>Echappement:</p> <p>Intolérance:</p> <p>Date d'inclusion:</p> <p>Consentement éclairé signé?</p> <p>Numéro ID:</p> <p>Le Médecin:</p> <p style="font-size: small;">NB : Accompagner cette fiche des prélèvements suivants : - 02 tubes EDTA (bouchon violet) - 01 tube sec (bouchon rouge) Transmettre au service d'immunologie dans les plus brefs délais.</p>	Traitement	(Date, Durée, Posologie, Résultats (Bon / Moyen / Nul))	Traitement initial		Traitement en cours	
<input type="checkbox"/> Signes généraux	<input type="checkbox"/> Nodules rhumatoïdes																	
<input type="checkbox"/> Splénomégalie	<input type="checkbox"/> Atteinte pleuropulmonaire																	
<input type="checkbox"/> Atteintes cardiaques	<input type="checkbox"/> Troubles neurologiques																	
<input type="checkbox"/> Atteintes oculaires	<input type="checkbox"/> Atteintes rénales																	
<input type="checkbox"/> Amylose	<input type="checkbox"/> Autre																	
Traitement	(Date, Durée, Posologie, Résultats (Bon / Moyen / Nul))																	
Traitement initial																		
Traitement en cours																		
<p style="text-align: center;">Traitement par Biothérapie</p> <p>En cours <input type="checkbox"/> Indiquer <input type="checkbox"/> Pas d'indication <input type="checkbox"/></p> <p>Bilan pré-Biothérapie</p> <p>Fait <input type="checkbox"/> Non Fait <input type="checkbox"/></p> <p>Quantiféron* Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> IDR Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/></p> <p>Biothérapie en cours ou à prescrire</p> <p>Rituximab <input type="checkbox"/> Durée: Nb cure:</p> <p>Infliximab <input type="checkbox"/> Durée: Nb cure:</p> <p>Etanercept <input type="checkbox"/> Durée: Nb cure:</p> <p>Adalimumab <input type="checkbox"/> Durée: Nb cure:</p> <p>Tocilizumab <input type="checkbox"/> Durée: Nb cure:</p>	<p style="text-align: center;">Questionnaire :</p> <p>N° :</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Âge :</p> <p>Sexe :</p> <p>Poids : (Kg).</p> <p>Taille : (m).</p> <p>Tabagisme : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Dyslipidémie : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Diabétique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Hypertendu : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Tension artérielle (mm Hg) : systolique (PAS) : / Diastolique (PAD) :</p>																	

ANNEXE II



Figure 27 : micropipettes.



Figure 28 : Centrifugeuse de type Humax4K Human



Figure 29 : Luminex de marque GEN-PROBE.FIDISTM

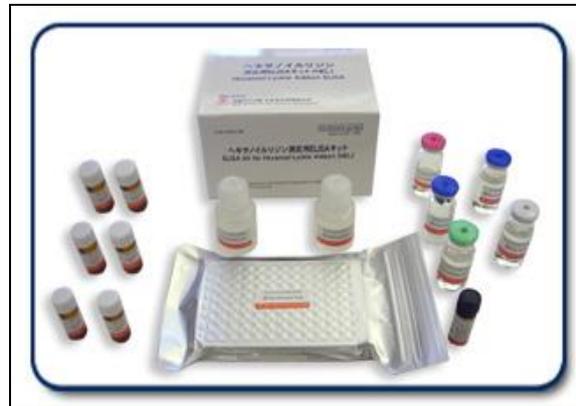


Figure 30 : image des constituants de coffret

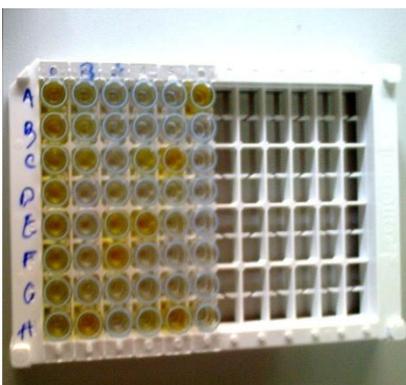


Figure 31 : Plaque de micro-titration d'ELISA



Figure 32 : lecteur Elisa



Figure 33 : calibrateurs et contrôles



Figure 34 : constituants de coffret d'Elisaquanta lite CCP3.



Figure 35 : microscope a fluorescence.



Figure 36 : vortex.



Figure 37: Selectra.

Tableau 6 : composition de coffret FIDIS™ RHUMA-RF.

Plaquette de 96 micropuits à membrane filtrante munie d'un couvercle. MP	1 plaque
Flacon (A) de microsphères colorées sensibilisées par les antigènes : <i>fragments Fc d'immunoglobulines humaines ou animales.</i> MICROSPHERES <u>Lyophilisées</u> (à reconstituer avec le tampon D)	Qsp 6 ml
Flacon (B2) tampon de dilution des échantillons (flacon blanc) <u>Prêt à l'emploi</u> DIL SPE	2 x 115ml
Flacon de calibrateur* titré en unité internationale pour les spécificités mesurées. <u>Prêt à l'emploi</u> CAL Les titres sont indiqués sur l'étiquette du flacon.	1 x 1,5 ml
Flacon de contrôle positif donnant une réactivité standardisée et constituant un contrôle de réaction destiné à vérifier l'activité des réactifs et le bon fonctionnement de l'essai. <u>A diluer</u> CONTROL + Les valeurs attendues sont indiquées sur l'étiquette du flacon.	1 x 250 µl
Flacon de contrôle négatif <u>A diluer</u> CONTROL -	1 x 250µl
Flacon de conjugué anti-IgM humaine couplé à la phycoérythrine <u>Prêt à emploi</u> CONJ IgM	1 x 12 ml
Flacon (C2) de tampon de lavage (flacon noir) <u>Prêt à emploi</u> BUF WASH	1 x 100 ml
Flacon (D) de tampon de reconstitution des microsphères <u>Prêt à l'emploi</u> BUF MICROSPHERES	1 x 6ml

Composition du coffret BioSystem pour les anticorps anti-kératines

A. Lames: contient Coupes d'oesophage de rat (tiers moyen) dans chaque puits.

B. PBS : Phosphate de sodium 112,5 mmol/L, phosphate de potassium 30 mmol/L, chlorure de sodium 1,15 mol/L, azide de sodium 0,95 g/L, pH 7,2.

C-. Contrôle négatif: Sérum humain, azide de sodium 0,95 g/L.

D. IgG FITC/Evans: Anticorps de chèvre anti-IgG humaine conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), bleu Evans 0,01 g/L, azide de sodium 0,95 g/L.

E. Mounting Medium. Milieu de Montage: Mowiol 12%, Glycérol 30%, Tris 20 mmol/L, azide de sodium 0,95 g/L.

F. Papier absorbant.

Contenu du coffret Quanta lite CCP3

1. Plaque de micro-titration ELISA revêtue d'antigène CCP3 portoir de 12 barrettes de 8 puits en polystyrène sécables, dans un sachet d'aluminium avec un dessiccant.
2. Contrôle Négatif pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml de sérum humain sans anticorps IgG humains anti-CCP, dans du tampon avec du stabilisateur.
3. Contrôle ELISA CCP3 IgG faiblement positif pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml, sérum IgG humain avec des anticorps humains anti-CCP dilué dans du tampon avec du stabilisateur.
4. ELISA CCP3 IgG fortement positif pré-dilué (Calibrateur A), 1 flacon de 1,2 ml de sérum IgG humain avec des anticorps humains anti-CCP, dans du tampon avec du stabilisateur.
5. Calibrateur B ELISA CCP3 IgG pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml de sérum IgG humain avec des anticorps humains antiCCP, dans du tampon avec du stabilisateur.
6. Calibrateur C ELISA CCP3 IgG pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml de sérum IgG humain avec des anticorps humains antiCCP, dans du tampon avec du stabilisateur.
7. Calibrateur D ELISA CCP3 IgG pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml de sérum IgG humain avec des anticorps humains antiCCP, dans du tampon avec du stabilisateur.
8. Calibrateur E ELISA CCP3 IgG pré-dilué, 1 flacon de 1,2 ml de sérum IgG humain avec des anticorps humains antiCCP, dans du tampon avec du stabilisateur.
9. Diluant d'échantillons HRP, teinté en rose, 1 flacon de 50 ml contenant du tampon Tris salin, du Tween 20, des stabilisateurs de protéines et des conservateurs.
10. Tampon de lavage HRP concentré 40X – tampon Tris salin avec du Tween 20, teinté de rouge, 1 flacon de 25 ml. Consulter le paragraphe "Méthode" pour la dilution.
11. Conjugué CCP3 IgG-HRP, anticorps de chèvre anti-IgG humaines dans du tampon avec des stabilisateurs de protéines et des conservateurs, teinté en bleu, 1 flacon de 10 ml.
12. TMB Chromogène, avec stabilisateurs, 1 flacon de 10 ml.
13. Solution d'arrêt HRP, acide sulfurique 0,344M, non teinté, 1 flacon de 10 ml.

Composition de réactif (A) de cholestérol total de BioSystems

Pipes 35 mmol/L, cholate de sodium 0,5 mmol/L, phénol 28 mmol/L, cholestérol estérase > 0,2 U/mL, cholestérol oxydase > 0,1 U/mL, peroxydase > 0,8 U/mL, 4-amino-antipyrine 0,5 mmol/L, pH 7,0.

Composition de réactif (A) du triglycéride de BioSystems

Pipes 45 mmol/L, chlorure de magnésium 5 mmol/L, 4-chlorophénol 6 mmol/L, lipase > 100 U/mL, glycérol kinase > 1,5 U/mL, glycérol-3-phosphate oxydase > 4 U/mL, peroxydase > 0,8 U/mL, 4-aminoantipyrine 0,75 mmol/L, ATP 0,9 mmol/L, pH 7,0.

Composition des réactifs (A) et (B) de HDL-Cholestérol de BioSystems

Réactif (A) : Buffer Good, cholestérol oxydase < 1 U/mL, peroxydase < 1 U/mL, N,N-bis (4 – sulfobutil) – m – toluidine (DSBmT) 1 mmol/L, accélérateur 1 mmol/L.

Réactif (B) : Buffer Good, cholestérol estérase < 1,5 U/mL, 4-aminoantipyrine 1 mmol/L, ascorbatooxydase < 3,0 KU/L, détergen.

Composition des réactifs de LDL-Cholestérol (A et B) de BioSystems

Réactif A : Buffer MES > 30 mmol/L cholestérol estérase < 1,5 U/mL, cholestérol oxydase < 1,5 U/mL, 4-aminoantipyrine 0,5 mmol/L, ascorbato oxydase < 3,0 U/L, peroxydase > 1 U/mL, détergent, pH 6,3.

Réactif B : 2 x 20 mL. Buffer MES > 30 mmol/L, N, N-bis (4-sulfobutil)-m-toluidine (DSBmT) 1 mmol/L, détergent, pH 6,3.

ANNEXE III

Répartition des patients PR selon le sexe

Sexe	Nombre	Fréquence (%)	
Femme	45	64	Sex-ratio : 2 femmes pour 1 homme
Homme	25	36	

Répartition des patients PR selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Fréquence (%)
< 30	5	7
30-39	7	10
40-49	11	16
50-59	22	31
60-69	14	20
70-79	11	16

Répartition des patients selon une combinaison entre l'âge et le sexe

Tranche d'âge	Femme		Homme	
	Effectif	Fréquence(%)	Effectif	Fréquence(%)
< 30	2	5%	3	12%
30-39	4	9%	3	12%
40-49	6	13%	5	20%
50-59	19	42%	3	12%
60-69	8	18%	6	24%
70-79	6	13%	5	20%

ANNEXE IV

Liste des patients polyarthritiques inclus dans l'étude immunologique

Patients	Sexe	Age (ans)	critères cliniques	Traitement	FR latex	FR waaler rose	anti CCP3	AKA
1	F	23	PR debutante		466	855	>250	Pos
2	F	27	PR debutante		140	46	23,5	neg
3	F	31	PR ancienne		1170	400	>250	POS
4	F	32	PR ancienne		349	496	>250	pos
5	F	33	PR ancienne		349	172	>200	pos
6	F	35	PR ancienne		850	101	>250	pos
7	F	45	PR ancienne		163	96	>200	Pos
8	F	45	PR ancienne		872	248	>250	Pos
9	F	45	PR debutante		8	11	200	pos
10	F	46	PR ancienne		440	232	>200	Pos
11	F	46	PR debutante		14	6	255,83	Pos
12	F	48	PR debutante		8	24	16	neg
13	F	50	PR ancienne		393	54	>200	pos
14	F	50	PR ancienne	Medrol + MTX	287	101	306,21	pos
15	F	51	PR ancienne	avara	2	2	13	neg
16	F	51	PR debutante		60	38	>250	pos
17	F	52	PR ancienne		39	46	>200	Pos
18	F	53	PR ancienne		100	60	14	neg
19	F	53	PR ancienne		270	60	306	pos
20	F	53	PR ancienne		318	51	214,13	Pos
21	F	54	PR ancienne	Medrol+ MTX	13	1	14	neg
22	F	55	PR ancienne	MTX+ Carotecyl	1216	1243	306,21	pos
23	F	55	PR debutante		293	25	>250	pos
24	F	55	PR ancienne		1149	107	>250	pos
25	F	57	PR ancienne		126	18	>250	pos
26	F	57	PR ancienne		652	348	307	pos
27	F	57	PR ancienne		647	557	>250	pos
28	F	57	PR debutante		36	16	>250	pos
29	F	57	PR ancienne	Rituximab + Tocilizumab	40	150	217,503	pos
30	F	59	PR debutante		20	12	>200	pos
31	F	59	PR ancienne		83	19	157,2	pos
32	F	60	PR ancienne	MTX+médrol/corticothérapie	433	81	270,96	pos
33	F	60	PR ancienne		230	47	>250	pos
34	F	60	PR ancienne		799	671	>200	pos
35	F	62	PR ancienne		297	133	295,7	pos
36	F	63	PR ancienne		275	230	108,6	pos
37	F	65	PR ancienne		855	937	>250	pos
38	F	67	PR ancienne		768	694	266	pos
39	F	68	PR debutante		12	6	>250	pos
40	F	72	PR debutante		15	13	>250	pos
41	F	72	PR ancienne		466	155	>200	pos
42	F	72	PR ancienne	plaquinel	160	46	19	neg

43	F	73	PR debutante		42	22	>250	pos
44	F	76	PR ancienne		117	932	319	pos
45	F	79	PR ancienne		596	148	16,68	pos
46	H	25	PR ancienne	AINS+ précortil	9	28	19	neg
47	H	28	PR debutante		3	1	310	pos
48	H	29	PR ancienne	MTX+médrol et corticothérapie	169	133	446	pos
49	H	32	PR ancienne		1086	501	>200	pos
50	H	33	PR ancienne		138	35	23,79	pos
51	H	33	PR debutante		1	14	18	neg
52	H	40	PR ancienne		615	315	295,7	pos
53	H	41	PR debutante		7	6	295,6	pos
54	H	45	PR ancienne		855	937	>200	pos
55	H	49	PR ancienne		375	339	37,2	neg
56	H	49	PR ancienne		126	18	>250	pos
57	H	51	PR ancienne		1170	200	>200	pos
58	H	56	PR debutante		4	4	23	pos
59	H	58	PR debutante		126	18	217	pos
60	H	62	PR debutante		18	4	>250	pos
61	H	65	PR ancienne		212	46	>250	pos
62	H	65	PR ancienne		568	88	219	pos
63	H	66	PR ancienne		250	110	280,47	pos
64	H	67	PR ancienne		287	101	>200	pos
65	H	68	PR ancienne		1170	400	200	pos
66	H	72	PR ancienne		181	32	197,2	pos
67	H	76	PR ancienne	Medrol	34	27	16	neg
68	H	77	PR ancienne		250	937	>200	pos
69	H	77	PR ancienne		200	88	>250	pos
70	H	78	PR debutante		8	10	185	pos

Liste des patients poly arthritiques inclus dans l'étude biochimique

Patients	Sexe	Age (ans)	FR latex	FR waller rose	anti CCP3	AKA	Cholesterol T	HDL	LDL	Triglycéride
1	Femme	23	466	855	>250	pos	1,63 g/l	0,45 g/l	0,59 g/l	0,83 g/l
2	Femme	27	140	46	23,5	neg	1,7 g/l	0,46 g/l	0,58 g/l	0,9 g/l
3	Femme	31	1170	400	>250	pos	1,41 g/l	0,35 g/l	0,7 g/l	1,33 g/l
4	Femme	32	349	496	>250	pos	1,51 g/l	0,34 g/l	0,56 g/l	1,47 g/l
5	Femme	33	349	172	>200	pos	1,54 g/l	0,47 g/l	0,52 g/l	0,84 g/l
6	Femme	35	850	101	>250	pos	1,7 g/l	0,34 g/l	1,02 g/l	1,39 g/l
7	Femme	45	163	96	>200	pos	2,09 g/l	0,32 g/l	1,43 g/l	1,41 g/l
8	Femme	45	872	248	>250	pos	1,8 g/l	0,27 g/l	0,56 g/l	1,38 g/l
9	Femme	46	440	232	>200	pos	1,51 g/l	0,33 g/l	0,59 g/l	0,83 g/l
10	Femme	46	14	6	255,83	pos	2,17 g/l	0,32 g/l	1,37 g/l	1,03 g/l
11	Femme	50	393	54	>200	pos	1,41 g/l	0,27 g/l	0,65 g/l	1,11 g/l
12	Femme	51	60	38	>250	pos	2,15 g/l	0,32 g/l	1,25 g/l	0,93 g/l
13	Femme	52	39	46	>200	pos	1,55 g/l	0,32g/l	1,28 g/l	1,8 g/l
14	Femme	53	270	60	306	pos	1,51 g/l	0,28 g/l	0,72 g/l	0,85 g/l

15	Femme	53	318	51	214,13	pos	2,02 g/l	0,17 g/l	1,77 g/l	1,42 g/l
16	Femme	55	1149	107	>250	pos	1,53 g/l	0,19 g/l	1,04 g/l	1,47 g/l
17	Femme	57	652	348	307	pos	1,7 g/l	0,29 g/l	1,65 g/l	1,37 g/l
18	Femme	57	647	557	>250	pos	2,4 g/l	0,27 g/l	0,64 g/l	0,73 g/l
19	Femme	60	230	47	>250	pos	1,65 g/l	0,3 g/l	0,73 g/l	1,42 g/l
20	Femme	60	799	671	>200	pos	1,55 g/l	0,19 g/l	0,65 g/l	1,8 g/l
21	Femme	62	297	133	295,7	pos	1,96 g/l	0,2 g/l	0,68 g/l	1,21 g/l
22	Femme	63	275	230	108,6	pos	1,86 g/l	0,34 g/l	0,72 g/l	0,65 g/l
23	Femme	65	855	937	>250	pos	1,7 g/l	0,19 g/l	0,65 g/l	0,72 g/l
24	Femme	67	768	694	266	pos	1,65 g/l	0,3 g/l	1,04 g/l	1,59 g/l
25	Homme	32	1086	501	>200	pos	1,55 g/l	0,47 g/l	1,08 g/l	1,3 g/l
26	Homme	40	615	315	295,7	pos	1,51 g/l	0,43 g/l	0,59 g/l	0,85 g/l
27	Homme	45	855	937	>200	pos	1,67 g/l	0,29 g/l	0,83 g/l	1,1 g/l
28	Homme	49	126	18	>250	pos	1,63 g/l	0,42 g/l	0,32 g/l	1,32 g/l
29	Homme	51	1170	200	>200	pos	1,72 g/l	0,3 g/l	1,14 g/l	0,55 g/l
30	Homme	58	126	18	217	pos	1,62 g/l	0,43 g/l	1,2 g/l	1,45 g/l
31	Homme	65	212	46	>250	pos	1,42 g/l	0,33 g/l	0,56 g/l	0,83 g/l
32	Homme	65	568	88	219	pos	2,32 g/l	0,32 g/l	1,74 g/l	1,1 g/l
33	Homme	66	250	110	280,47	pos	1,9 g/l	0,34 g/l	0,32 g/l	1,2 g/l
34	Homme	67	287	101	>200	pos	1,51 g/l	0,3 g/l	0,45 g/l	1,47 g/l
35	Homme	68	1170	400	200	pos	1,73 g/l	0,68 g/l	1,38 g/l	1,55 g/l

Liste des témoins

Patients	sexe	age	FR latex	FR waaler rose	CCP	AKA	CT	TG	HDL	LDL
1	F	66	41	32	11	neg	1,9	1,25	0,64	1,01
2	f	48	3	12	2	neg	2,9	0,9	0,62	1,64
3	F	50	14	2	2	neg	2,08	1,51	0,43	1,34
4	H	60	1	3	5	neg	1,67	1,17	0,28	1,15
5	F	44	6	10	10	neg	1,29	1,64	0,17	0,72
6	F	66	43	36	11	neg	2,48	1,43	0,61	1,59
7	H	57	2	4	11	neg	1,58	0,5	0,47	1,01
8	F	30	11	12	7	neg	1,59	1,75	0,56	0,96
9	H	66	1	3	6	neg	2,05	0,76	0,52	1,37
10	F	55	12	11	3	neg	1,85	1,48	0,34	1,21
11	H	28	16	20	11	neg	1,16	1,19	0,37	0,55
12	F	53	1	4	6	neg	1,43	1,32	0,64	0,7
13	H	67	48	36	6	neg	1,7	1,9	0,34	0,98
14	H	45	15	12	11	neg	1,28	0,76	0,42	0,37
15	F	40	12	6	2	neg	1,34	1,06	0,45	0,67
16	H	53	21	17	8	neg	1,66	1,2	0,51	0,91
17	F	64	49	39	6	neg	1,8	1,89	0,23	0,31
18	H	43	1	3	11	neg	1,7	0,76	0,6	1,21
19	F	37	12	11	2	neg	1,62	1,31	0,45	1,2
20	F	44	7	4	7	neg	1,7	0,7	0,38	1,18

21	H	53	6	2	11	neg	1,8	1,18	0,3	1,4
22	F	49	1	4	14	neg	1,7	0,86	0,6	0,56
23	F	52	18	11	5	neg	1,22	0,92	0,3	0,62
24	F	55	1	3	3	neg	1,35	0,82	0,42	0,76
25	H	40	18	12	11	neg	1,4	0,86	0,6	0,96
26	H	64	15	11	6	neg	1,64	1,4	0,5	1,35
27	H	62	43	39	3	neg	1,85	1,11	0,65	0,96
28	F	56	18	20	5	neg	203	1,06	0,45	0,57
29	F	44	11	8	11	neg	1,25	1,2	0,5	1,1
30	F	50	19	11	3	neg	1,34	0,82	0,64	0,85