

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA

FACULTE DE MEDECINE

THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

**ETUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE LES ALLELES
HLA CLASSE II ET LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE
CHEZ DES PATIENTS ALGERIENS**

Discipline : Rhumatologie

Soutenu par : Dahbia ACHELI

Le : 3 décembre 2012

Directeur de Thèse: Professeur H. DJOUDI

Jury

Professeur	M. BAYOU	Président de Jury
Professeur	MC.ABBADI	Examineur
professeur	W. MAMMERI	Examineur
Professeur	B .MANSOURI	Examineur

Année 2012

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ وَالصَّلَاةِ وَالسَّلَامِ عَلَيَّ الشَّرِيفِ الْمُرْسَلِينَ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ وَالصَّلَاةِ وَالسَّلَامِ عَلَيَّ الشَّرِيفِ الْمُرْسَلِينَ

Dédicaces

A la mémoire de mon père

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence.

J'aurais tant aimé t'avoir à mon côté ce jour.

Mes prières t'accompagnent.

Nulle dédicace ne pourrait refléter ma profonde reconnaissance.

Je te dois tout, puisse Dieu t'accueillir dans son vaste paradis.

A la mémoire de mes grands parents

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en votre absence.

Que ce travail soit une prière pour le repos de votre âme.

A la mémoire de mon beau frère et cousin Nordine

Puisse Dieu t'accueillir dans son vaste paradis.

A la mémoire de mes tantes, oncles paternelle, cousins et cousines

A la mémoire du Professeur Hamza KLIOUA

A ma chère maman

Par tes sacrifices et tes bons soins, tu m'as donné le courage pour affronter tous les obstacles, et Supporter toutes les difficultés.

Nulle dédicace ne pourrait refléter ma profonde reconnaissance.

Je te dois tout, puisse dieu te préserver et t'accorder, santé et bonheur.

A mes chères sœurs, leurs maris, leurs enfants et petits enfants

A mes chers frères, leurs femmes et leurs enfants et petits enfants

Je ne pourrais exprimer toute l'affection que je vous porte.

A mes neveux Ali et Mehdi reçus au *bac* 2012

Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

A mes chers cousins et cousines

A tous les miens

A tous les amis et médecins de ma promotion

En particulier *Faiza, khadidja, Fatma-zohra et Nadia*

**A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de rhumatologie de l'EHS de
Douéra**

A tout le personnel de l'EHS de Douéra

A toute l'équipe paramédicale du service de rhumatologie du CHU Béni-messous

A tous mes anciens collègues du CHU Béni-messous

A tous ceux que j'aime

A toutes les personnes qui m'aime et qui me respecte

A tous les patients souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde

En particulier à ceux qui ont accepté de participer à cette étude

Remerciements

Je tiens à adresser mes plus vifs et sincères remerciements

A Monsieur le Professeur M.BAYOU, président de jury

Professeur de Rhumatologie à la Faculté de Médecine d'Alger

Le chef de service de Rhumatologie du CHU de Béni-Messous

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre soutenance.

Veillez trouvez en ce travail l'expression de notre profond respect et notre affectueuse reconnaissance.

Au Professeur M.C ABBADI, juge de thèse

Professeur d'Immunologie à la Faculté de Médecine d'Alger

Le chef de service d'Immunologie de l'Institut Pasteur d'Algérie

C'est un grand honneur de vous avoir parmi le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour toute l'aide que vous nous avez fournie.

Je remercie également votre équipe, sans l'aide de laquelle cette étude n'aurait pas pu voir le jour, en particulier le docteur sofiane Salah et le professeur Habiba Amroun.

Veillez considérer ce travail comme l'expression de mes remerciements, de ma reconnaissance et de notre profond respect.

Au Professeur W.MAMMERY, juge de thèse

Professeur de Rhumatologie à la Faculté de Médecine d'Alger

Le chef de service de Rhumatologie à l'Hôpital de Bouchaoui

J'ai appris beaucoup au cours de mon passage dans votre ancien service de rhumatologie au CHU Béni-Messous.

Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver dans ce travail mon estime et ma considération.

Au Professeur B.MANSOURI, juge de thèse

Professeur d'Imagerie à la Faculté de Médecine d'Alger

Le chef de service d'Imagerie du CHU de Bab-el-Oued

C'est un grand honneur de vous avoir parmi le jury de cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Au Professeur H.DJOUDI, Directeur de thèse

Professeur de Rhumatologie à la Faculté de Médecine Saad dahleb – blida

Le Chef de service de Rhumatologie de l'EHS de Douéra

Vous nous avez reçus avec bienveillance dans votre service.

Je vous remercie pour m'avoir inspiré ce travail et guidé dans son élaboration avec rigueur et bienveillance.

Nous espérons que ce travail est à la mesure de la confiance que vous porté en nous. Qu'il soit la traduction de l'expression de toute notre gratitude et de notre considération.

Au Professeur A. CONSTANTIN

Centre de Rhumatologie, CHU Purpan, Toulouse III

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements au Pr Arnaud CONSTANTIN pour avoir accepté me faire l'honneur d'examiner ce travail.

Veillez trouvez en ce travail l'expression de notre profond respect et notre affectueuse reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACPA	Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies/ Anticorps anti peptides citrullinés
ACR	American College of Rheumatology
BCR	B cell Receptor
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigène
CRP	Protéine C réactive
ECRAF	Europeen Consortium on Rheumatoid Arthritis Families
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EP	Epitope partagé
EULAR	European League Against Rheumatism
FR	Facteur Rhumatoïde
FGF-1et 2	Fibroblast Growth Factors 1 and 2
GWAS	Genome-Wide Association Studies
HLA	Human Leucocyte Antigen
IFI	Immunofluorescence indirecte
IRF 5	Interferon Regulatory Factor 5
IPP	Interphalangiennes proximales
Ig	Immunoglobuline
LB	Lymphocyte B
LMP	Large-Multifunctional- Protease
LT	Lymphocyte T
MCP	Métacarpo-phalangienne
MTP	Métatarsophalangienne
NAD	Nombre d'Articulations Douleureuses

NAG	N ombre d' A rticulations G onflées
PR	P olyarthrite R humatoïde
PDGF	P latelet- D erived G rowth F actor
PN	P olynucléaire N eutrophile
PTPN22	P rotein T yrosin P hosphatase N onreceptor 22
VSG	V itesse de S édimentation g lobulaire
STAT4	S ignal T ransducer and A ctivator of T ranscription 4
SE	S hared E pitope
SNPs	S ingle N ucleotide P olymorphisms
TAP	T ransporters A ssociated with antigen P rocessing
TcR	R écepteur du lymphocyte T
TRAF1/C5	T NF R eceptor A ssociated F actor 1 / C omplement component 5
TGFβ	T ransforming G rowth F actor β
VEGF	V ascular E ndothelial G rowth F actor
WHO	W orld H ealth O rganization

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. RAPPEL SUR LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE HUMAIN	4
II.1 DEFINITION	5
II.2 ORGANISATION GENERALE DE LA REGION DU CMH	5
II.2.1 LA REGION DE CLASSE I.....	6
II.2.2 LA REGION DE CLASSE II.....	7
II.2.3 LA REGION DE CLASSE III.....	8
II.3 NOMENCLATURE	8
II.4 GENES ET MOLECULES HLA	11
II.4.1 STRUCTURE ET GENES DES MOLECULES HLA DE CLASSE I.....	11
II.4.1.1 EXPRESSION.....	11
II.4.1.2 GENES.....	11
II.4.1.3 STRUCTURE.....	12
II.4.1.4 MECANISME DE LA PRESENTATION DES ANTIGENES PAR LES MOLECULES HLA-I.....	15
II.4.1.5 RÔLE DES MOLECULES HLA- I.....	17
II.4.2 GENES ET STRUCTURE DES MOLECULES HLA DE CLASSE II.....	18
II.4.2.1 EXPRESSION.....	18
II.4.2.2 GENES.....	19
II.4.2.3 STRUCTURE.....	19
II.4.2.4 MECANISME DE LA PRESENTATION DES ANTIGENES PAR LES MOLECULES HLA- II.....	23
II.4.2.5 RÔLE DES MOLECULES HLA-II.....	25
II.4.3 LE POLYMORPHISME	26
II.4.4 TRANSMISSION.....	30
II.5 ASSOCIATION / LIAISON D'UN MARQUEUR GENETIQUE AUX MALADIES ET OUTILS DE L'ANALYSE G ENETIQUE	31
III. PROBLEMATIQUE	33
III.1 HISTORIQUE	34
III.2 EPIDEMIOLOGIE	34
III.2.1 AGE ET SEXE.....	34
III.2.2 PREVALENCE.....	34
III.3 PATHOGENIE	35
III.3.1 ETHIOPATHOGENIE.....	35
III.3.1.1 FACTEURS GENETIQUES.....	36
III.3.1.1.1 GENES HLA.....	36
III.3.1.1.1.1 ALLELES HLA-DRB1.....	37

ALLELES HLA-DRB1 ET SUSCEPTIBILITE A LA PR.....	37
ALLELES HLA-DRB1 ET SEVERITE DE LA PR.....	40
ALLELES HLA-DRB1 ET PRODUCTION D'AUTOANTICORPS.....	40
NOUVELLE CLASSIFICATION DES ALLELES HLA-DRB CODANT L'EPITOPE PARTAGÉ.....	41
III.3.1.1.2 ALLELES HLA-DQB1.....	44
III.3.1.1.2 GENES NON HLA.....	44
III.3.1.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	45
III.3.2 IMMUNOPATHOLOGIE	48
III.3.2.1.L'ACTIVATION DE L'IMMUNITE INNEE	48
III.3.2.2.L'ACTIVATION DE L'IMMUNITE ACQUISE.....	48
III.3.2.3.ROLE DES CYTOKINES	50
III.3.2.4 .ROLE DES CELLULES DE L' ARTICULATION.	51
III.4 CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	54
III.4.1. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DEBUTANTE.....	54
III.4.1.1.CRITERES DIAGNOSTIQUE	54
III.4.1.2 .DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	58
III.4.2 .POLYARTHRITE RHUMATOÏDE A LA PHASE D'ETAT.....	59
III.4.2.1. MANIFESTATIONS ARTICULAIRES.....	59
III.4.2.2. MANIFESTATIONS EXTRAARTICULAIRES.....	60
III.5. SIGNES RADIOLOGIQUES.....	60
III.6. ANOMALIES BIOLOGIQUES	61
III.7.EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	65
III.7.1.EVOLUTION.....	65
III.7.2.FACTEURS PRONOSTIQUE.....	65
IV.PROTOCOLE D'ETUDE.....	66
IV.1.BUT DE L'ETUDE.....	67
IV.2.OBJECTIFS.....	67
IV.2.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	67
IV.2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	67
IV.3. PATIENTS & METHODES.....	67
IV.3.1.TYPE D'ETUDE.....	67
IV.3.2 POPULATION D'ETUDE.....	68
IV.3.3. ETUDE IMMUNO-SEROLOGIQUE	70
IV.3.4.TYPAGE HLA.....	71
IV.3.5 ANALYSE STATISTIQUE	75
IV.4. RESULTATS.....	75
IV.4.1. ANALYSE DESCRIPTIVE.....	75
IV.4.1.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION.....	75
IV.4.1.2. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES CAS.....	76

IV.4.1.3.CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	78
IV.4.1.4.CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES.	81
IV.4.1.5.CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES	82
IV.4.1.6.CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES.	82
IV.4.1.7.TRAITEMENTS.....	83
IV.4.2. ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS.....	83
IV.4.2.1. REPARTITION DES ALLELES DRB1 CHEZ LES PATIENTS ET LES TEMOINS.....	83
IV.4.2.1.2.RESULTATS DU TYPAGE ALLELIQUE A HAUTE RESOLUTION DES ALLELES DRB1 CHEZ LES PATIENTS ET LES TEMOINS.....	86
IV.4.2.1.3.EPITOPE PARTAGE ET LA SUSCEPTIBILITE A LA PR.....	86
IV.4.2.1.4. REPARTITION DES ALLELES HLA-DRB1*SE+ SELON LA NOUVELLE CLASSIFICATION DU MONTCEL ET AL	91
IV.4.2.2.REPARTITION DES ALLELES DQB1 CHEZ LES PATIENTS ET LES TEMOINS.....	93
IV.4.3.RECHERCHE D'UNE EVENTUELLE RELATION ENTRE LES ALLELES HLA CLASSE II ET LES FORMES CLINIQUES.....	95
IV.4.3.1.RELATION ENTRE LES ALLELES HLA-DRB1 ET DESTRUCTION OSTEO CARTILAGINEUSE.....	95
IV.4.3.2.RELATION ENTRE LES ALLELES HLA-DRB1 ET CAPACITE FONCTIONNELLE	99
IV.4.3.3.ASSOCIATION DES ALLELES HLA-DRB1 ET SEROLOGIE RHUMATOÏDE.....	101
IV.4.3.4.RELATION ENTRE LES ALLELES DRB1 ET LES ACPAs.....	105
V.DISCUSSION.....	109
VI. CONCLUSION.....	120
VII. ANNEXES.....	122
IX. GLOSSAIRE.....	136
VII.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	139
X.RESUME	

I.INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, touchant environ 0,5 à 1% de la population générale [1]. Elle est caractérisée par des douleurs articulaires inflammatoires associées à un enraidissement matinal, un gonflement articulaire (synovite), un syndrome inflammatoire, une positivité du FR et/ou la présence d'anticorps anti-protéines/peptides citrullinés (ACPAs) et à l'existence parfois précoce d'atteintes ostéocartilagineuses sous forme d'érosions et /ou de pincements articulaires sur l'imagerie (radiographies standards, l'échographie de haute fréquence et/ou l'imagerie par résonance magnétique) [9], source d'handicap majeur [12,13]. Son expression clinique est polymorphe, pouvant associer à n'importe quel stade d'évolution des signes articulaires et des manifestations extra-articulaires [10,11]. La PR est une maladie auto-immune complexe hétérogène, multifactorielle, dans laquelle des facteurs génétiques et environnementaux interviennent dans le déclenchement et/ ou la sévérité de la maladie.

La génétique représente pour la PR, comme pour les autres maladies multifactorielles, un moyen de percer le mystère des mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans le déclenchement de la maladie, afin de parvenir à un traitement étiologique, voire préventif [2].

Plusieurs gènes interviennent dans le déterminisme de la PR. Ils comptent pour 60% environ dans le risque de développer la maladie [2]. Cependant la région HLA ne contribue que de 30 % de l'ensemble de la composante génétique de la susceptibilité à la PR [3-5], cela souligne l'importance des facteurs environnementaux qui pourraient expliquer en partie, les différences de prévalence de la PR. Au sein de la région HLA, la majeure partie de la contribution génétique est issue du locus HLA-DRB1, dont les allèles codent la chaîne bêta des molécules HLA-DR. En fait, 75 à 80% des patients ayant une PR portent au moins un de ces allèles « à risque », contre 30 à 35% chez les sujets témoins [6].

En dehors de la région HLA, plusieurs autres gènes ou régions ont été identifiés et validés comme facteurs génétiques associés au risque de développer la PR [7]. En effet, ces multiples gènes semblent aussi impliqués dans la susceptibilité de la maladie et contribuent à la sévérité de l'affection [8]. Ainsi pourrait s'expliquer le large spectre de l'expression clinique, allant d'une forme légère, non destructrice de la maladie à une forme sévère et rapidement destructrice [6].

L'objectif du travail est d'étudier la distribution des allèles HLA-classe II chez des patients atteints de PR et chez les sujets témoins, d'identifier les sous-groupes de la prédisposition, de la sévérité de la maladie et de la production d'auto-anticorps. L'identification de ces différents sous groupes pourra permettre de mieux préciser l'attitude thérapeutique.

II. RAPPEL SUR LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE HUMAIN

Les corps étrangers reconnus par le système immunitaire sont appelés antigènes (Ag). Pour induire une réponse immunitaire ces Ag doivent être pris en charge et présentés par les molécules membranaires spécialisées appelées « molécules présentatrices d'antigènes » aux cellules effectrices du système immunitaire (LT et LB...). Ces molécules ont d'abord été décrites dans le cadre du rejet de greffe et ont été nommées Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

II.1. DEFINITION :

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité humain (CMH) comprend plusieurs systèmes génétiques dont le système HLA (Human Leukocyte Antigen), la 1^{ère} description de ces antigènes a été faite sur des leucocytes en utilisant la technique de leucoagglutination, par Jean Dausset en 1954 [14]. Le CMH est **complexe** car il contient plus d'une centaine de gènes codant pour des produits très divers, il est **majeur** car ces produits sont à l'origine de différence allogéniques importantes entre individus d'espèce différente et de même espèce, enfin les molécules d'histocompatibilité sont responsables de rejet de greffe entre sujets incompatibles [15,16]. Les molécules HLA ont pour fonction principale de présenter des peptides antigéniques aux LT [17].

II.2. ORGANISATION GENERALE DE LA REGION DU CMH

Le CMH est localisé sur le bras court du chromosome 6 (bande 6p21.3) sur un segment d'environ 4000 Kilo bases (figure1), il ne représente que 1/1000^e du génome humain total [18]. Le CMH comporte trois régions riches en gènes codant pour des produits qui diffèrent par leurs localisations, leurs structures et leurs fonctions. Des méthodes plus fines de la biologie moléculaire moderne ont conduit à des cartes toujours plus détaillées de cette région [19]. Ils sont repartis en trois classes I, II et III.

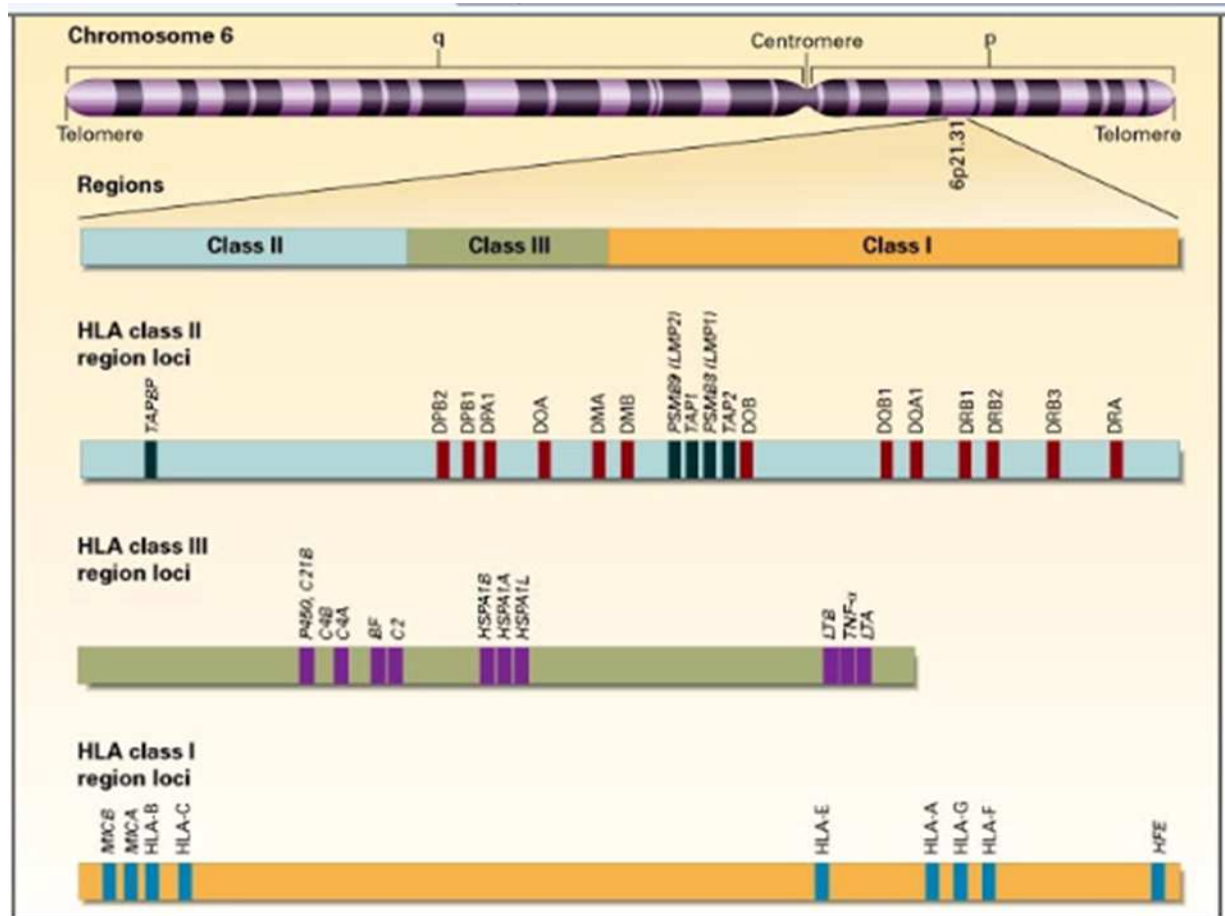


Figure 1. Cartographie génétique du CMH [23]

II.2.1. Région de classe I (figure 2), la plus télomérique, d'environ 2000 Kb, divisée en :

- Gènes des molécules de présentation **HLA-I classiques** ou de classe Ia (HLA-A, -B et -C).
- Gènes **HLA « non classiques »** ou de classe Ib (HLA-E,-F,-G,-H et -J).
- Gènes « **HLA-I like** » sont des gènes apparentés à la classe I, les gènes MIC (MHC class I related genes). MIC A et B [20, 21].

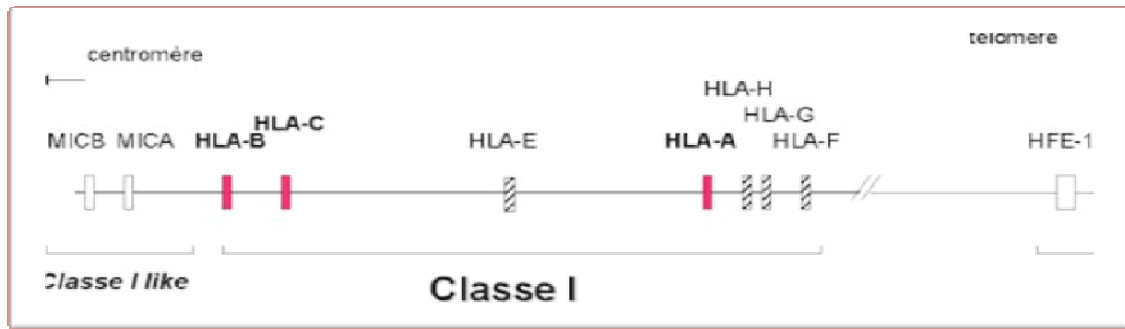


Figure2. Locus HLA-I

II.2.2 Région de classe II, d'environ 1000 Kb, la plus centromérique (Figure3) [22, 23],

Comprend:

- Gènes des molécules de présentation **HLA-DR** (DRA et DRB), **DP** (DPA et DPB) et **DQ** (DQA et DQB). Les gènes A et B correspondent respectivement à chacune des chaînes α et β .
- Gènes **TAP** (TAP1 et TAP2) et **LMP** (LMP2 et LMP7), dont le rôle est impliqué dans la maturation et le trafic intracellulaire des molécules HLA ainsi que dans l'apprêtement des peptides antigéniques.
- Gènes **DM** (DMA et DMB) et les gènes **DO** (DOA et DOB) (figure 1). Ces molécules interviennent dans le chargement en peptides antigéniques des molécules HLA de classe II [43].

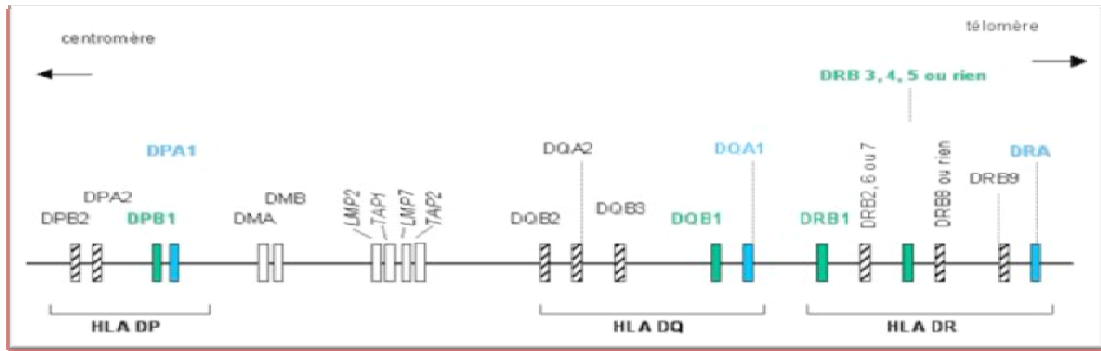


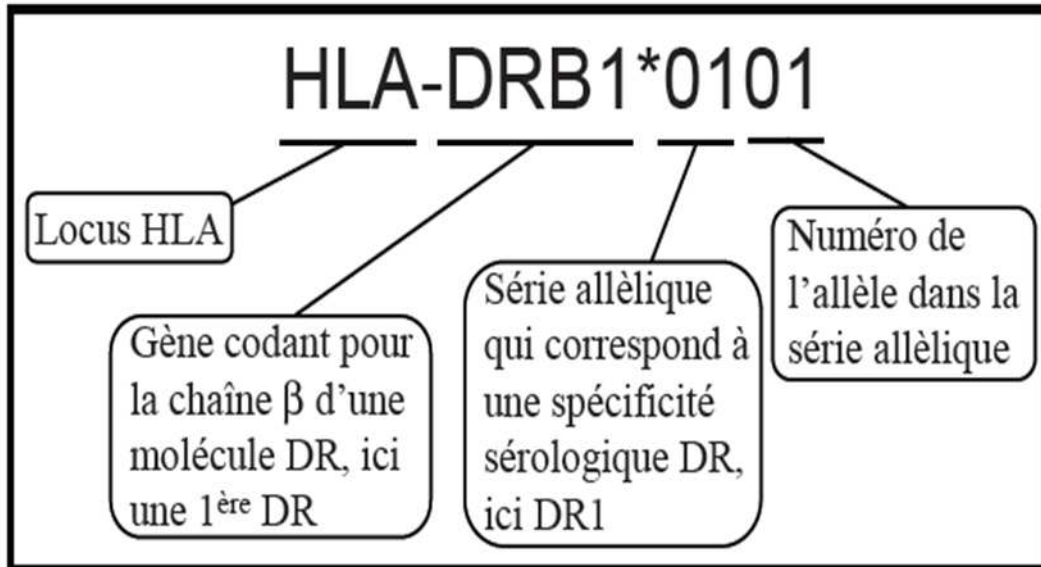
Figure 3. Locus HLA- II

II.2.3 Région de classe III (figure1) [18]

Elle est située entre les deux régions précédentes, comportant des gènes codant pour des protéines du complément (C2, C4A, C4B et facteur B), pour les cytokines TNF- α et β , pour la 21-hydroxylase (enzyme impliquée dans la synthèse des stéroïdes), et pour des protéines de choc thermique (Hsp70 1H et Hsp70 2).

II.3 NOMENCLATURE

La nomenclature du système HLA est standardisée et normative. Initialement, les gènes et molécules HLA ont été définis par une lettre indiquant le locus (HLA-A, B, Cw), suivi d'un nombre qui correspond à la spécificité antigénique définie sérologiquement (HLA-A2) [55]. En 1987, il a été convenu d'utiliser quatre chiffres, désignant les spécificités alléliques (figure 4, tableau 1). En 2010, des modifications de l'ancienne nomenclature sont imposées par le WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System qui est un comité international d'experts en nomenclature HLA [268]. Ce changement a pour but de répondre à un besoin d'expansion dû à la quantité toujours croissante de nouveaux allèles qui ne peuvent présentement être nommés à cause des limites du système actuel [55].



La nomenclature des allèles HLA-DRB repose sur la correspondance établie entre les spécificités Sérologiques HLA-DR et les allèles HLA-DRB (voir tableau 1). Le nom de chaque allèle indique 1) le locusDRB (DRB1, DRB3, DRB4 ou DRB5), 2) la série allélique, qui correspond en fait à une spécificité Sérologique, et 3) le numéro de l'allèle dans la série allélique.

Figure 4. Principe de nomenclature des allèles HLA-DRB1

Tableau 1. Nomenclature du système HLA établie en 1997

Noms attribués	Antigènes		Allèles
	Sérologie (Locus HLA particulier)	Biologie Moléculaire (Groupe d'allèles qui code pour l'antigène)	Biologie moléculaire (allèle spécifique)
HLA-A2	A2	A*02	A*0201
HLA- B7	B7	B*07	B*0705
HLA- DR4	DR4	DRB1*04	DRB1*0408
HLA- DR1	DR1	DRB1*01	DRB1*0102
HLA- DQ5	DQ5	DQB1*05	DQB1*0503

Certaines familles antigéniques (ex : **A*02**, **B15**) ont déjà dépassé la capacité du système avec plus de 100 allèles ((site <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>).

- La ponctuation « deux points » est ajoutée entre les deux premiers chiffres désignant l'antigène (ou famille) et les 3^e et 4^e chiffres désignant l'allèle. Le « deux points » est aussi utilisé pour distinguer les subdivisions alléliques (après les chiffres désignant les allèles).

Exemple : A*3301 devient A*33 :01

B*0808N devient B*08 :08N (N : allèle nul)

- Un chiffre supplémentaire pour la désignation des allèles est ajouté pour les familles contenant plus de 99 allèles. De cette façon, les allèles de la famille **A*02** qui avaient été nommés temporairement A*92, seront renommés selon leur famille.

Exemple : A*0202 devient A*02 :02

A*9201 devient A*02 :101

A*9202 devient A*02 :102

- La lettre « w » du locus Cw (w : Workshop) sera éliminée pour les résultats de génotypage mais demeurera pour les résultats de sérologie.

Exemple : Cw*0103 devient C*01:03

Anticorps anti-Cw4 demeure anticorps anti-Cw4

II.4 GENES ET MOLECULES HLA

II.4.1. STRUCTURE ET GENES DES MOLECULES HLA DE CLASSE I

II.4.1.1. EXPRESSION

Les molécules HLA de classe I sont des glycoprotéines transmembranaires appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Elles sont exprimées à la surface de la plupart de cellules nucléées de l'organisme, à l'exception des érythrocytes, des cellules du système nerveux central, des cellules endothéliales de la cornée, des cellules épithéliales pancréatiques et salivaires, des cellules du trophoblaste et des cellules embryonnaires au début du développement. Leur expression est plus forte au niveau des lymphocytes et des macrophages [16].

II.4.1.2 GÈNES

Les gènes HLA-A, -B, -C, se composent de huit exons séparés par sept introns (figure 5). Le 1^{er} exon correspond à la partie 5' non traduite et au peptide signal, les exons 2, 3, et 4 codent pour les trois domaines extracellulaires $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$, l'exon 5 pour la région transmembranaire, les deux exons suivants pour le début de la région intracytoplasmique et l'exon 8, enfin, correspond au reste de la partie carboxy-terminale ainsi qu'à la partie non traduite [25].

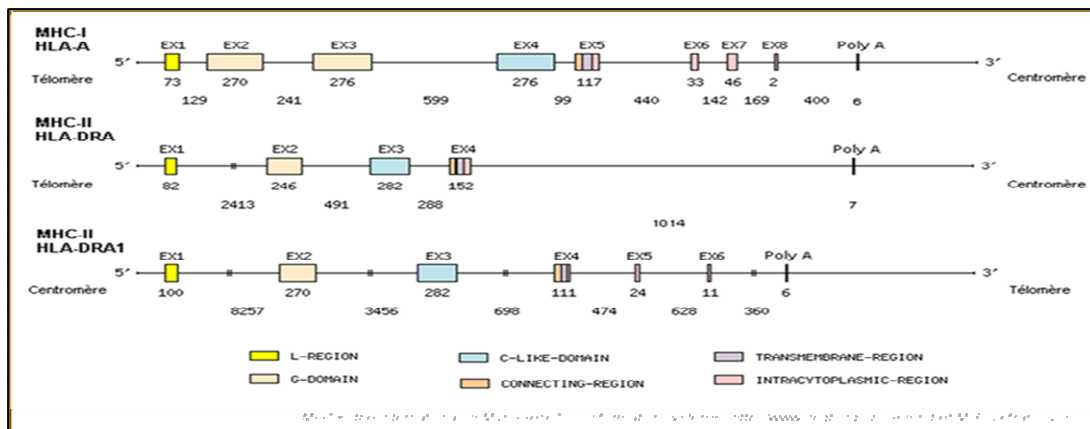


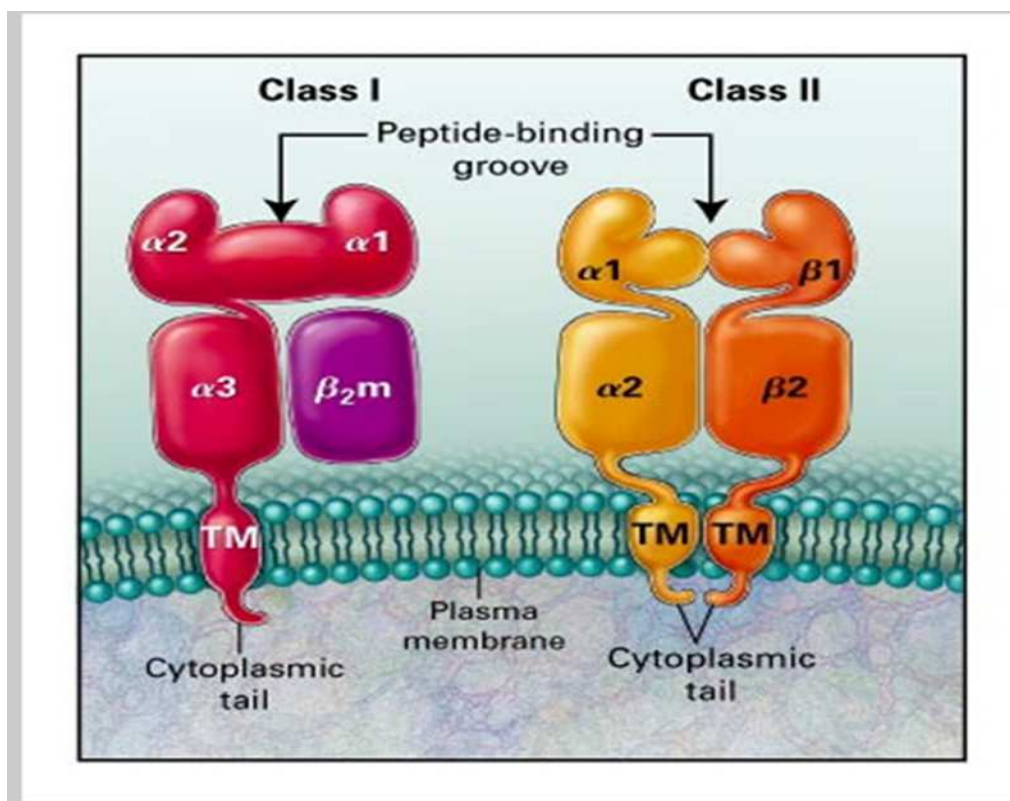
Figure 5. Structure des gènes humains HLA-A (MHC-Ia), HLA-DRA et HLA-DBR1

(MHC-IIa) [25].

II.4.1.3 STRUCTURE

Les molécules HLA de classe I sont constituées d'une chaîne **lourde α** polymorphe de 44 kDa (328 acides aminés), codée dans la région de classe I du CMH, et d'une **chaîne légère monomorphe** de 11.5 kDa (99 acides aminés), la **β 2 microglobuline (β 2m)**, non codé par le CMH mais par un gène monomorphe situé sur le chromosome 15 [24]. La chaîne lourde α est formée de trois parties (figure 6):

- une partie **intracytoplasmique** C-terminale très courte (quatre acides aminés).
- une partie **transmembranaire** hydrophobe d'environ vingt acides aminés.
- une partie **extramembranaire** composée de trois domaines (α 1, α 2 et α 3) d'environ 90 acides aminés, chacun étant codé par un exon.



(TM : transmembranaire)

Figure 6. Structure des molécules HLA de classe I et II [23].

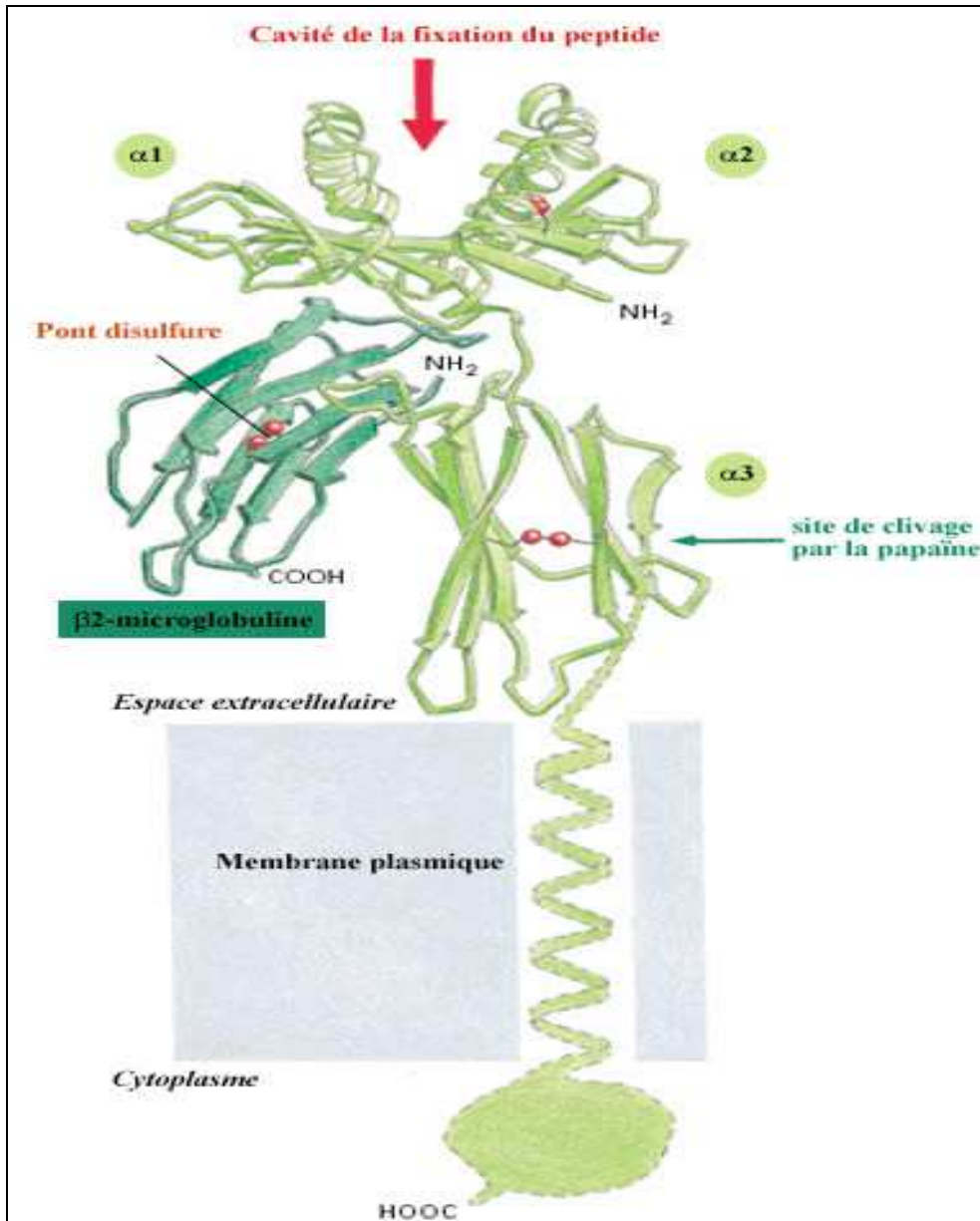


Figure 7. Structure Tridimensionnelle de la molécule HLA-A2 de classe I [26].

Sur le plan moléculaire, un grand nombre de structures cristallographiques de molécules HLA de classe I ont été réalisées parmi lesquelles, la première, fut celle de la molécule HLA-A2 obtenue en 1987 et qui servira par la suite de référence [27]. Les domaines externes $\alpha 1$, $\alpha 2$ forment à la surface cellulaire une cavité ou sillon dont le fond est constitué par des feuillettes β plissés antiparallèles, et les bords par deux hélices α (figure 7). Cette cavité représente le site de fixation d'un peptide antigénique qui adopte dans le sillon une conformation allongée (figure 8).

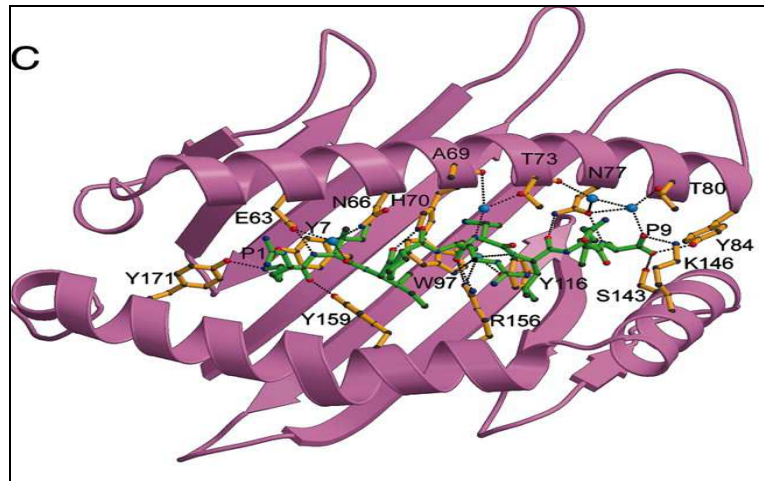
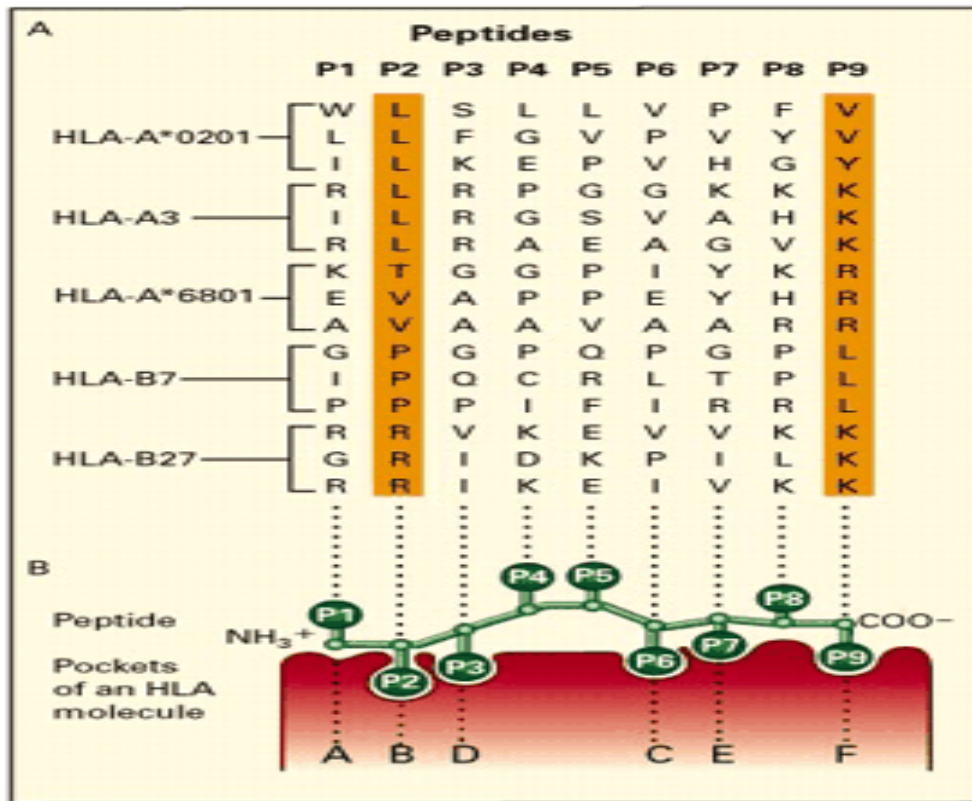


Figure 8. Sillon des protéines MHC-I présentant des peptides

La fente ainsi ménagée est de $2,5 \times 1$ nm, donc voisine, en taille, du site anticorps d'une immunoglobuline. Les deux extrémités de ce site de présentation sont fermées, ce qui limite la taille des peptides à neuf acides aminés [28]. Les acides aminés des parties distales $\alpha 1$ et $\alpha 2$ ainsi engagées dans ce présentoir vont déterminer, par leurs natures et leurs caractéristiques, une spécificité de liaison peptidique et une spécificité de reconnaissance par le TCR des lymphocytes [29].

La cavité présentatrice comporte une série de dépressions, ou poches désignées de A à F, capables d'établir des interactions avec les différents résidus du peptide antigénique. Toutes les poches sont situées, soit à la jonction des feuillettes β et des hélices α (poches B, C, D, E), soit entre les deux hélices (A, F) (figure 9). Les résidus conservés des poches A et F, situés de part et d'autre du sillon, sont responsables de l'orientation du peptide et de son ancrage dans la poche. Les résidus polymorphes des poches B, C, D et E influencent, quant à eux, la spécificité de la liaison des peptides et leurs conformations à l'intérieure de la cavité [20]. Des liaisons hydrogènes peuvent être engagées entre les chaînes latérales des résidus du peptide, mais aussi avec le squelette peptidique de l'Ag et des résidus du CMH [30]. L'ensemble de ces données montre clairement l'influence directe de la diversité de cette région sur la séquence et la structure du peptide à présenter.



(résidus polymorphes des poches A, B, C, D et E influençant la spécificité de liaison des peptides)

Figure 9. Interaction entre molécules HLA et peptides [23]

II.4.1.4 MECANISME DE LA PRESENTATION DES ANTIGENES PAR LES MOLECULES HLA- I

Après la capture d'Ag par les CPA, ils doivent être apprêtés pour être présentés à la surface cellulaire sur les molécules HLA de classes I [31]. Ainsi la séquence des évènements nécessaires à l'obtention du complexe tri-moléculaire formé par l'association de la chaîne lourde α , de la β_2m , et du peptide antigénique se produit dans deux compartiments distincts, le cytosol et le réticulum endoplasmique (RE). Elle se fait en plusieurs étapes suivant un ordre chronologique (figure 10):

1. dégradation des Ag en peptides dans le cytosol
2. transport des peptides dans la lumière du RE
3. chargement des peptides sur les molécules de classe I néosynthétisées
4. transport du complexe tri-moléculaire vers la surface cellulaire

La protéolyse des Ag peptidiques est réalisée par le protéasome, complexe enzymatique multi-catalytique, après marquage par l'ubiquitine des protéines à dégrader. Il est constitué notamment par LMP2 et le LMP7 (large-multifunctional- protease), protéines codées par des gènes situés dans la région des molécules HLA de classe II et dont l'expression est induite par l'IFN δ [32,33]. Les protéasomes ainsi constitués coupent alors les protéines de manière préférentielle après des résidus hydrophobes ou basiques. Ce processus est responsable de la genèse des peptides ayant une forte affinité pour les molécules HLA de classe I.

Le transport dans le RE des peptides produits s'effectue par un système de transporteurs actifs constitué de deux molécules polymorphes codées par des gènes localisés eux aussi dans la région de classe II, le TAP1 et le TAP2 (Transporter Associated with antigen Processing). Ce système appartient à la famille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette) dépendant de l'ATP. Les molécules TAP forment un hétéro-dimère dont les domaines transmembranaires ménagent un passage vers la lumière du RE, assurant ainsi la translocation des peptides après leur hydrolyse dans le cytosol. Le peptide se lie à la fois à TAP1 et TAP2, mais cette association se fait avec une prédilection variable pour l'une ou l'autre des sous-unités en fonction de la séquence peptidique et du polymorphisme des deux transporteurs. Le contrôle exercé par le complexe TAP1 / TAP2 tient compte de la séquence et de la taille du peptide transporté, contribuant ainsi à la stabilité structurale des futures molécules de classe I présentes à la surface cellulaire [34].

Le complexe tri-moléculaire final suit la voie classique de cheminement vers la surface cellulaire où il apparaît environ trente minutes après la synthèse des molécules de classe I. celles-ci, de par les contraintes structurales de sa cavité présentatrice, ne permet la fixation que de peptides bien définis. Le terme de restriction antigénique recouvre ainsi la totalité des mécanismes de l'apprêtement des peptides et de l'expression du complexe tri-moléculaire à la surface cellulaire [35].

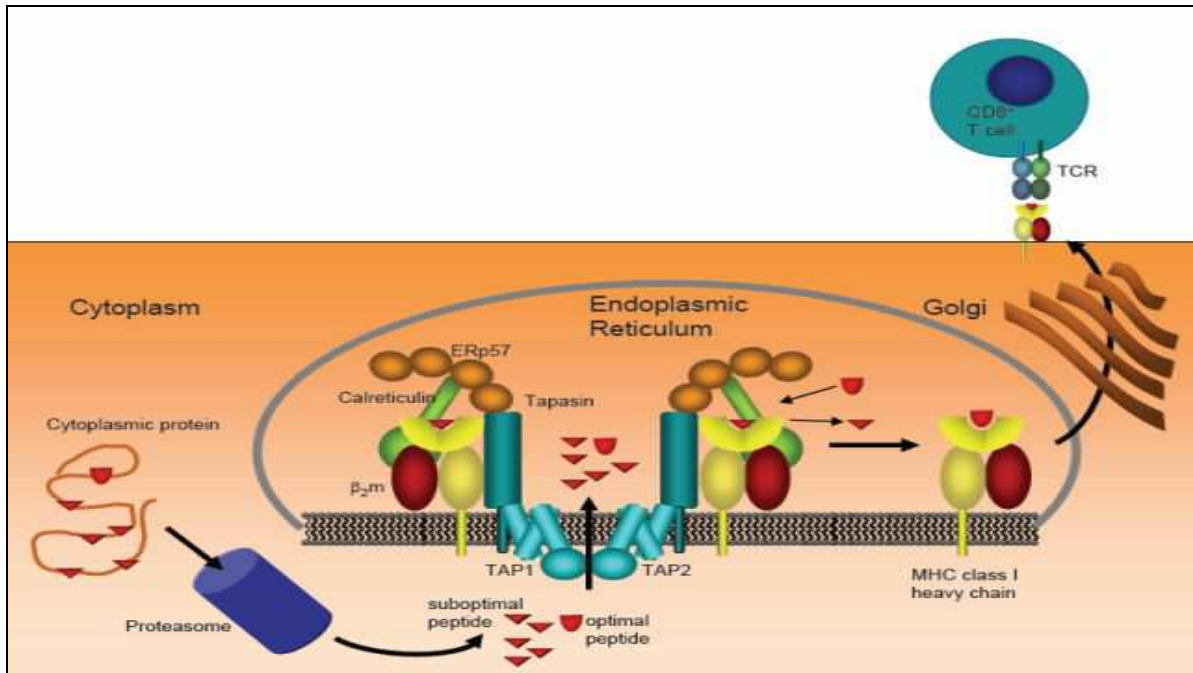


Figure 10. Voie de présentation et d'apprêtement (processing) des antigènes de CMH de classe I

[23]

II.4.1.5 RÔLE DES MOLECULES HLA DE CLASSE I

Les molécules HLA-I permettent d'induire une réponse immunitaire contre des peptides endogènes.

- Cette réponse permet une immunité :
 - Anti-tumorale (antigènes du soi modifiés)
 - Antivirale (antigènes du non-soi présents à l'intérieur des cellules)

Par activation des lymphocytes T CD8 (T cytotoxiques) :

- ✓ La molécule CD8 va se lier indépendamment de l'antigène au domaine $\alpha 3$ des molécules HLA-I.
- ✓ Le domaine variable du TCR va reconnaître le complexe poche antigénique / antigène.
- ✓ La reconnaissance de l'antigène dans le contexte HLA-I par le TCR va induire l'activation du T CD8 et induire une réponse cytotoxique aidée par les TCD4 Th1 activés par les molécules HLA-II (figure 11).

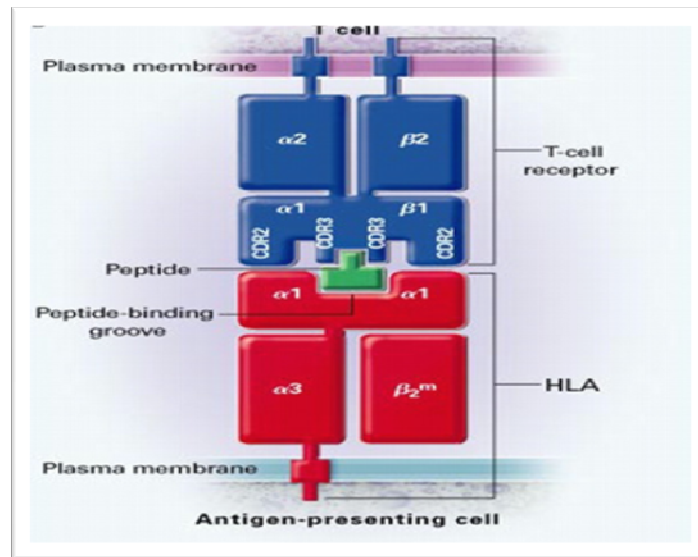


Figure 11. Interaction entre le récepteur du lymphocyte T(TCR) et le complexe HLA-peptide

[23]

II.4.2 GENES ET STRUCTURE DES MOLECULES HLA DE CLASSE II

II.4.2.1 EXPRESSION

Les molécules HLA de classe II, bien qu'assez similaires aux molécules de classe I dans leur organisation générale, présentent cependant quelques différences notables :

Elles ne sont exprimées qu'à la surface des CPA (monocytes, macrophages et les cellules dendritiques : cellules de Langerhans de l'épiderme, cellules interdigitées ganglionnaires), ainsi qu'à la surface des LB, des LT activés. Certains tissus sont également riches en molécules HLA de classe II (endothéliums vasculaires, glomérules rénaux ...).

Enfin, il est admis que ce sont les molécules DR qui sont le plus représentées à la surface cellulaire par rapport aux molécules DQ et DP [16].

II.4.2.2 GENES

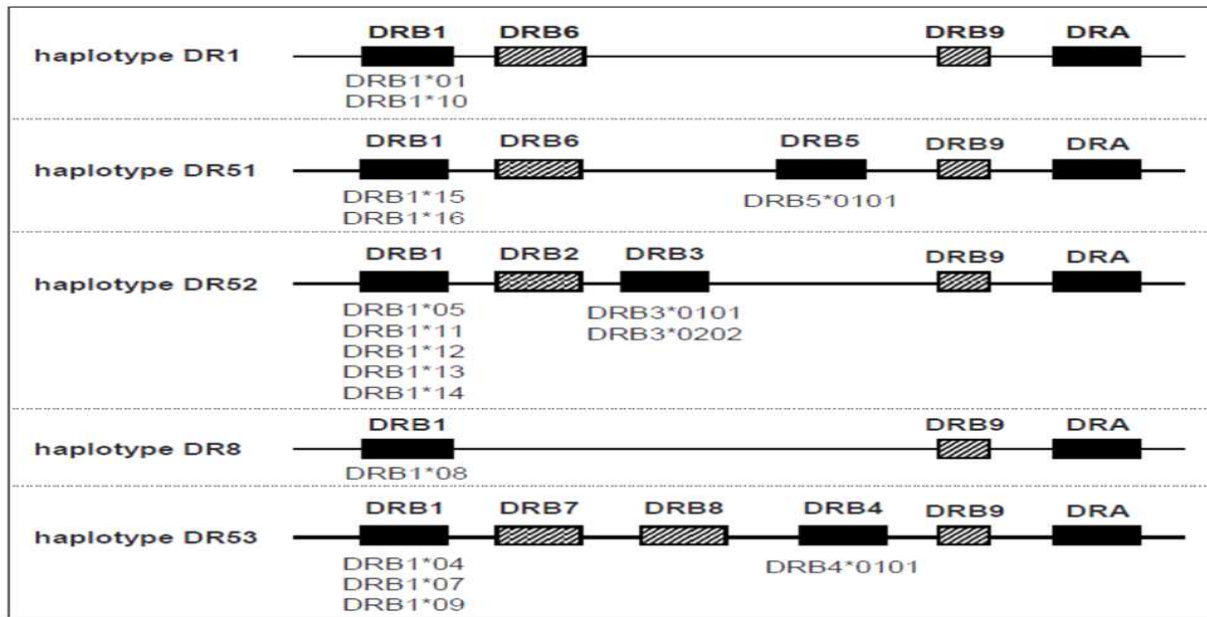
La région de classe II comprend un grand nombre de gènes regroupés en trois sous-régions principales : HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP. Pour chacun de ces loci, il existe des gènes A (DRA, HLA-DQA, DPA) codant pour une chaîne α , et des gènes β (DRB, HLA-DQB, DPB) qui codent pour une chaîne β .

Les gènes de classe II ont, comme ceux de classe I, une structure exonique correspondant aux différents domaines moléculaires. Les gènes A et DQB1 comportent 5 exons alors que les gènes DRB1 et DPB1 en comportent 6. Le 1^{er} exon code pour la région 5' non traduite, les exons 2 et 3 pour les domaines extracellulaires, l'exon 4 pour la région transmembranaire et le début de la région intracytoplasmique et le 5^{ème}, enfin, pour la fin de la région cytoplasmique et la région 3' non traduite. Les gènes DRB1 et DPB1, comportent un exon supplémentaire codant pour la région cytoplasmique.

Tous les haplotypes ont, en commun, le gène DRA non polymorphe codant pour la chaîne DR α et un nombre variable, génétiquement déterminé, de gènes DRB [41]. Ils ont également en commun les gènes DRB1 très polymorphe et qui codent pour la chaîne β de la 1^{ère} molécule DR, responsable de la spécificité HLA DR (haplotype DR1 à DR8). La 2^{ème} chaîne β , lorsqu'elle existe, est codée par l'un des gènes DRB 3, DRB4 ou DRB5. Les gènes DRB2, DRB6, DRB7, DRB8 et DRB9, sont des pseudogènes (Figure 12).

II.4.2.3 STRUCTURE

Les molécules de classe II sont des glycoprotéines transmembranaires de 55 à 60 kDa composées de deux chaînes associées de façon non covalente : une chaîne lourde α (31 - 34 kDa) et une chaîne légère β (26 - 29 kDa). Contrairement aux molécules HLA de classe I, les chaînes α et β sont ici parfaitement homologues, composées, toutes les deux, de deux domaines extracellulaires N-terminaux de 90 résidu (acides aminés) chacun ($\alpha 1 / \alpha 2$, et $\beta 1 / \beta 2$ respectivement), suivi d'un domaine hydrophobe transmembranaire d'une trentaine de résidus et un domaine intracytoplasmique C-terminale formée de 10 à 15 acides aminés (figure 6).



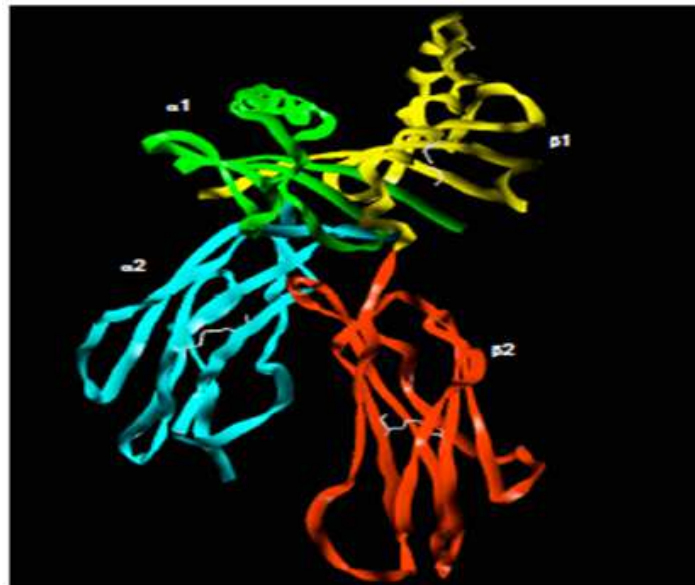
Les gènes exprimés sont représentés par des rectangles noirs, les pseudogènes par des rectangles hachurés.

Pour tous les haplotypes, l'allèle DRA exprimé est l'allèle DRA*0101)

Figure 12. Représentation schématique des cinq haplotypes HLA-DR

La molécule de classe II présente une symétrie des domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ d'une part et $\alpha 2$ et $\beta 2$ d'autre part, lui conférant une organisation tridimensionnelle assez similaire à celle de la molécule de classe I, ainsi que l'a confirmé la cristallisation de la molécule HLA-DR1, obtenue en 1993 par Brown [36] (figure 13). A l'extrémité N-terminale (domaine extracellulaire) des chaînes α et β , les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ forment une cavité constituant le site de liaison du peptide antigénique. Cette cavité est délimitée par deux hélices α des domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$, et le fond par les feuilletts β plissés (figure 14). Cette cavité, ouverte à ses extrémités, présente des poches de taille et de nature physico-chimique différente (figure 15).

C'est le site fonctionnel de la molécule de CMH II où se fait la liaison des peptides présentés. Les peptides naturellement présentés par les molécules de classe II ont une longueur qui varie de 12 à 25 résidus, avec une préférence pour 15 acides aminés [37,38]. Des peptides de cette longueur peuvent se fixer car les extrémités du site de liaison sont ouvertes et permettent au peptide de s'étendre de part et d'autre de la cavité (figure 14). Cependant les études cristallographiques révèlent que seuls 12 à 13 acides aminés bien ordonnés au niveau du site de liaison interagissent avec la molécule.



La molécule HLA de classe II est formée de deux chaînes de deux domaines chacune:
chaîne α : $\alpha 1$ (vert), $\alpha 2$ (bleu), chaîne β : $\beta 1$ (jaune), $\beta 2$ (rouge).
Les ponts disulfures sont indiqués en blanc. *Figure réalisée par SYBYL*

Figure 13. Structure de la molécule HLA de classe II

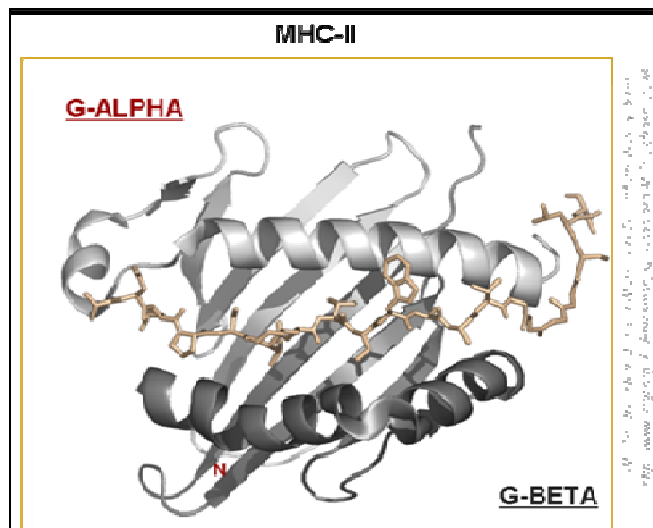
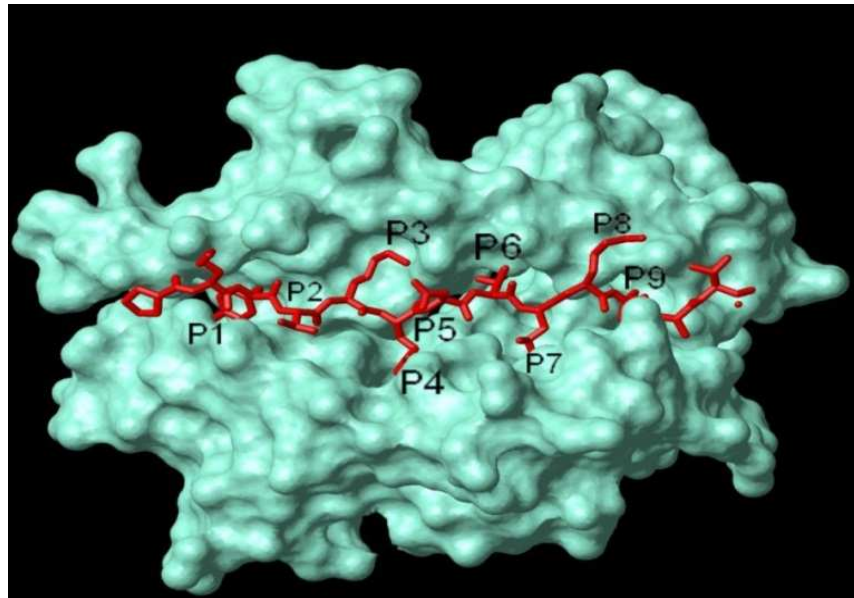


Figure 14. Sillon des protéines MHC-II présentant des peptides

Les acides aminés des chaînes α et β impliqués dans ce présentoir ou cavité vont influencer la spécificité de la liaison molécule HLA de classe II au peptide et celle de la reconnaissance de ce complexe par le TCR de LT CD4+. Les chaînes latérales des acides aminés situés au milieu du peptide fixé font saillie à l'extérieur du site, et interagissent avec le TCR de LT CD4+ [39]. En revanche, la plupart de celles des autres acides aminés est généralement tournée vers l'intérieur du site, et se loge dans des petites cavités ou poches aménagées dans la structure du site (figure 15). Parmi elles, 2 ou 3 jouent un rôle prépondérant dans la sélection des peptides qui vont être fixés, et constituent ainsi des sites d'ancrage spécifiques [40,41].



Le complexe présenté est celui de DRA / DRB1*0101 (représentée en vert clair par une surface de Van Der Waals) avec le peptide HA 306-318 (en rouge). Les positions du peptide interagissant avec des poches du sillon sont P1, P4, P6, P7 et P9. Les résidus dont les chaînes latérales pointent vers l'extérieur sont P2, P5 et P8. L'acide aminé en P3 présente une situation intermédiaire. (Figure réalisée par C.Texier avec Molmol)

Figure 15. Site fonctionnel de la molécule de CMH II/peptides

II.4.2.4 MECANISME DE LA PRESENTATION DES ANTIGENES PAR LES MOLECULES HLA- II

La prise en charge des peptides antigéniques par les molécules HLA s'opère à l'intérieur des CPA. Ainsi, en règle générale, les molécules HLA ne sont jamais vides à la surface membranaire, mais liées aux peptides antigéniques. Les CPA (macrophages, cellules dendritiques et LB) sont en mesure de capter des peptides antigéniques provenant soit de protéines exogènes, telles que les protéines de bactéries à développement extracellulaire, soit de protéines membranaires ou sécrétées. Les Ag sont internalisés par endocytose ou après fixation à un récepteur de surface, puis dégradés par des protéases en peptides d'une vingtaine d'acides aminés, dans des lysosomes. Parallèlement, les chaînes α et β du HLA classe II sont synthétisées séparément puis elles s'associent dans le réticulum endoplasmique (figure 16).

Ces molécules HLA de classe II néosynthétisées se lient à une chaîne peptidique dite chaîne « invariante » Ii, protéine chaperonne codée par un gène situé sur le chromosome 5 [44,45], qui aide à leur transfert vers le compartiment lysosomal spécialisé appelé MIIC (MHC class II compartment). Au cours de ce trajet, le site de fixation peptidique des dimères de classe II est constamment occupé par un autre fragment de la chaîne Ii, la séquence CLIP (Class II associated Invariant Chain Peptide) qui maintient la cavité dans sa bonne conformation tout en empêchant la fixation de peptides libres endogènes [46]. Dans le compartiment endosomal acide, la chaîne Ii est dégradée et le peptide CLIP est libéré grâce aux molécules HLA- DM (figure 16) [47,48]. Une fois libéré, le site de fixation peut se charger d'un peptide exogène (de taille variant de 13 à 19 acides aminés). Les complexes $\alpha\beta$ -peptide antigénique migrent à la surface de la CPA où ils sont présentés aux TCR des LT CD4+ (figure 16). Le domaine variable du TCR va reconnaître le complexe poche antigénique/ antigène et la reconnaissance de l'antigène dans le contexte HLA-II par le TCR va induire l'activation du LT CD4. L'activation des LT CD4 va permettre la coopération avec les LB pour la production d'anticorps spécifiques du peptide présenté : réponse humorale (Th2/Lymphocyte B) et/ou avec d'autres LT cytotoxique pour la production de cytokines (Th1/T CD8). La molécule CD4 va se lier indépendamment de l'antigène au domaine $\beta 2$ des molécules HLA-II (figure 17).

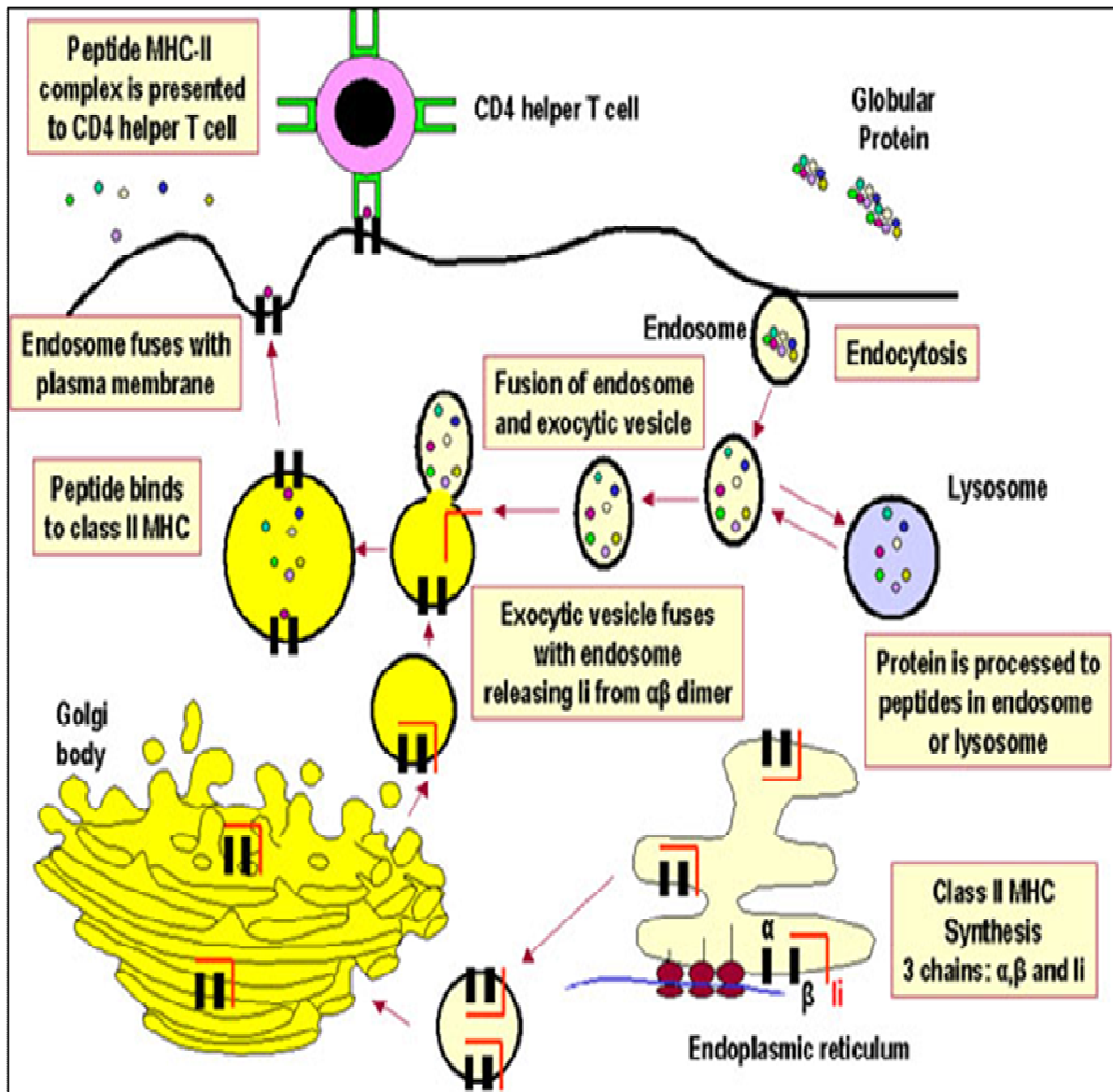
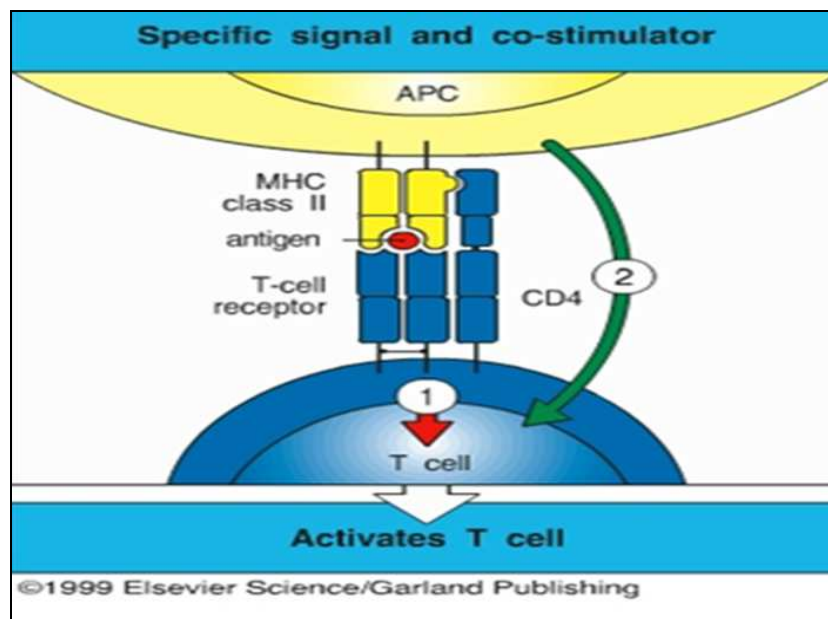


Figure 16. Voies de Synthèse et de Chargement en peptide des molécules CMH-II

II.4.2.5 RÔLE DES MOLECULES HLA DE CLASSE II

Les molécules HLA-II permettent d'induire une réponse immunitaire contre des peptides exogènes. Cette réponse est nécessaire pour l'immunité humorale et cellulaire antibactérienne, antiparasitaire, anti-tumorale et antivirale par activation des LT CD4 (ou LT auxiliaires ou LT helpers) :

- La molécule CD4 va se lier indépendamment de l'antigène au domaine $\beta 2$ des molécules HLA-II [69].
- Le domaine variable du TCR va reconnaître le complexe poche antigénique /antigène.
- La reconnaissance de l'antigène dans le contexte HLA-II par le TCR va induire l'activation du LT CD4 et induire une réponse humorale (Th2/Lymphocyte B) ou cytotoxique (Th1/T CD8).



APC : cellule présentatrice d'antigène, T cell : lymphocyte T, T-cell receptor : récepteur de lymphocyte T,

MHC class II : CMH classe II, antigène : antigène, activates T cell : LT activé.

Figure 17. Voie de présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe II

II.4.3 LE POLYMORPHISME

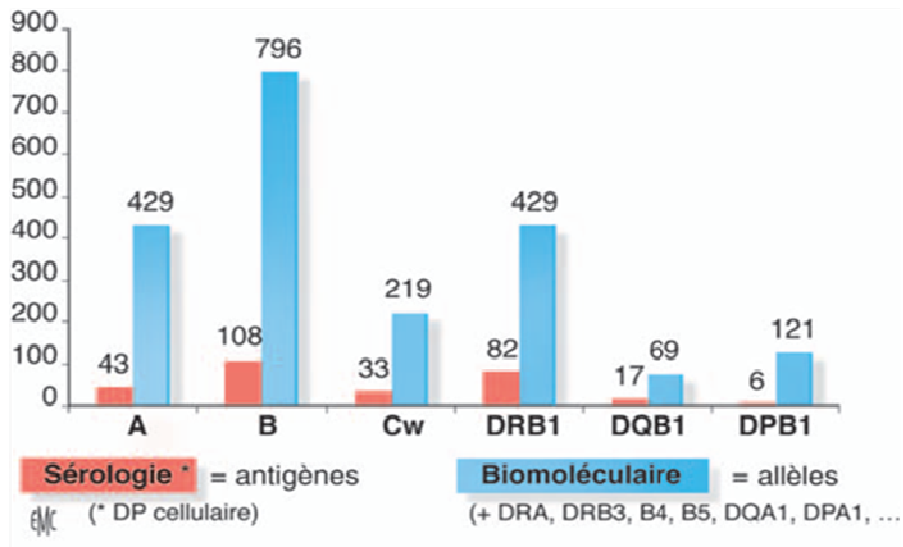
Les protéines HLA de type I (classiques) et II sont hautement polymorphiques : Chaque gène HLA-A, B, C, DR, DP, DQ à de nombreux allèles (différences des séquences ADN, donc de composition peptidique) dans la population (tableau 2).

La variabilité correspond au degré de différence entre deux gènes (ou molécules). Elle est mesurée par le pourcentage de nucléotides (ou acides aminés) différents entre les allèles considérés. Il existe un nombre considérable d'allèles pour l'ensemble des locus HLA de classes I et II (figure 18). Le polymorphisme des molécules HLA-I et II est principalement localisé au niveau du site de liaison au peptide (cavité) et sur les hélices (figure 19). Seuls les gènes DR β sont ainsi responsables du polymorphisme du composant HLA-DR. Par contre le polymorphisme des molécules HLA de classe I est concentré dans trois zones, dites hypervariables, localisés dans les exons 2 et 3 et donc dans les parties correspondantes distales $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la molécule.

Les fréquences géniques des différents allèles codés par les gènes HLA-II ont été étudiées dans différentes populations à travers le monde. La distribution des différents allèles de classe II n'est pas uniforme dans la population mondiale et varie d'une population à l'autre. Les allèles DRB1 (DRB1*0101, *0301, *0401, *0701, *1101, *1301 et *1501), représentent à eux seuls 63% de la fréquence génique, autrement dit 86% des individus possèdent au moins un de ces sept allèles. Ces mêmes allèles sont aussi les plus abondants dans les autres populations caucasiennes (tableau 3). Leurs fréquences géniques cumulées varient en effet de 53% (en Espagne) à 82% (au Danemark), avec respectivement 58 et 55% pour les États-Unis et le Canada [49,50].

Tableau 2. Acides aminés de la 3^e région hypervariable des groupes DRB1 associés à la PR

Spécificité (reconnaissance anticorps)	Allèles (séquence génique)	Position des acides aminés DR β					
		70	71	72	73	74	86
DR1	DRB1*0101	Q	R	R	A	A	G
DR4	DRB1*0401	Q	K	R	A	A	G
DR4	DRB1*0404	Q	R	R	A	A	V
DR4	DRB1*0408	Q	R	R	R	A	G
DR4	DRB1*0405	Q	R	R	R	A	G
DR6	DRB1*1402	Q	R	R	R	A	G
DR10	DRB1*1001	R	R	R	R	A	G



Polymorphisme human leukocyte antigen (HLA) de classes I et II (2006) selon la technique (Sérologie ou biologie moléculaire) utilisée [16].

Figure 18. Nombre d'allèles pour les différents locus de la région HLA

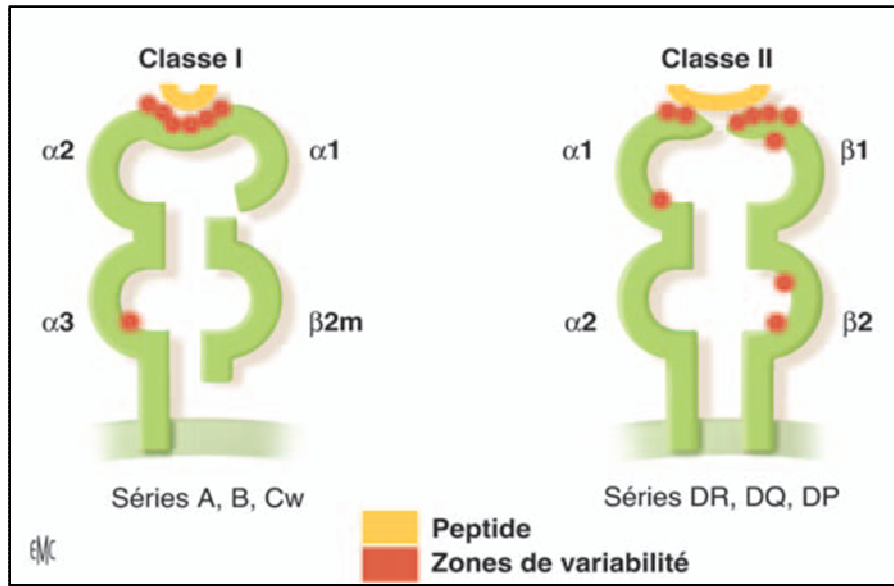


Figure 19. Zones polymorphes de variabilité des molécules HLA-I et II [16]

Tableau 3. Fréquences géniques (%) de différents allèles HLA-DRB1 en fonction des Populations

ALLELES	POPULATIONS CAUCASIENNES								AUTRES	
	FRA	DAN	GER	ITA	ROUS	SPA	US	CAN	SEN	JAP
DRB1*0101	9,3	13,0	6,7	6,5	7,6	6,6	7,3	5,6	0,6	4,9
DRB1*0301	10,9	10,2	9,4	10,5	11,4	6,7	9,5	12,3	10,2	0,4
DRB1*0401	5,6	17,6	8,1	2,3	4,2	5,6	6,7	9,5	-	1,8
DRB1*0701	14,0	14,8	12,3	12,5	8,3	18,9	14,4	9,4	7,8	0,6
DRB1*1101	9,2	0,9	9,2	12,4	7,3	1,0	4,4	2,6	9,3	2,0
DRB1*1301	6,0	8,3	4,5	4,8	4,4	4,5	5,1	4,7	4,7	0,7
DRB1*1501	8,0	17,6	7,8	5,6	6,2	9,4	10,3	10,4	-	6,8
TOTAL	63,0	82,0	58,0	55,0	49,0	53,0	58,0	55,0	33,0	17,0
DRB1*1304	-	-	-	0,2	-	-	-	-	25,3	-
DRB1*0405	1,6	-	0,6	-	0,7	2,1	0,7	-	0,6	12,3

Valeurs tirées de Colombani, 1993. Abréviations : FRA: France, DAN: Danemark, GER: Allemagne, ITA: Italie, ROU: Roumanie, SPA: Espagne, US: États-Unis, CAN: Canada, SEN: Sénégal, JAP: Japon [49]

Rôle du polymorphisme :

- Les molécules HLA sélectionnent les peptides ayant une forte affinité avec leur sillon antigénique.
- Plus un peptide antigénique aura une forte affinité avec un type HLA plus il sera présenté en grand nombre aux LT, donc plus la réponse immunitaire contre lui sera forte.
- Inversement moins un peptide aura d'affinité avec un type HLA, moins la réponse immunitaire sera efficace.
- Certains types HLA ne peuvent pas induire de réponse immunitaire efficace contre certains antigènes, dont certains pathogènes.
- Dans une population donnée, plus la variabilité HLA sera grande plus cette population aura de chance qu'une partie d'entre elle puisse se défendre efficacement contre un nouveau pathogène.

Les haplotypes DR et DR-DQ

La distance entre les locus dans une région génomique peut affecter de manière importante la distribution des allèles dans la population. Les locus compris dans de telles régions sont dits en déséquilibre de liaison, ce qui signifie que la transmission à la descendance d'un locus n'est pas indépendante de celle des autres. Les locus contenus dans la région DRA-DRB1 sont soumis à ce phénomène car, cette région est très peu étendue sur le chromosome 6.

Les locus ainsi associés forment des blocs ou haplotypes [42]. Cinq structures différentes du segment chromosomique DRA-DRB1 ont été décrites et forment les haplotypes DR (Figure 12). Les locus présents dans la région chromosomique DRA-DQB1 sont également en fort déséquilibre de liaison, ce qui définit des haplotypes plus étendus DR-DQ. Au contraire, le déséquilibre de liaison entre DPB1 et le segment DQB1 et DRB1 est faible et très peu d'associations DR-DQ-DP sont significatives.

II.4.4. TRANSMISSION

Les gènes HLA sont donc transmis génétiquement en bloc, par haplotypes entiers, des parents aux enfants (figure 20). Un parent est porteur, sur chaque chromosome 6p, d'une combinaison donnée d'allèles définissant un haplotype. Au total, pour les deux parents, quatre haplotypes sont définis : deux chez le père (notés de façon conventionnelle a et b) et deux chez la mère (notés de façon conventionnelle c et d). Chaque enfant hérite d'un haplotype venant du père et d'un haplotype venant de la mère. Ainsi la probabilité pour que deux germains (frères ou sœurs) soit HLA identiques est de 25%, HLA semi-identiques de 50% et HLA différents de 25% (figure 20).

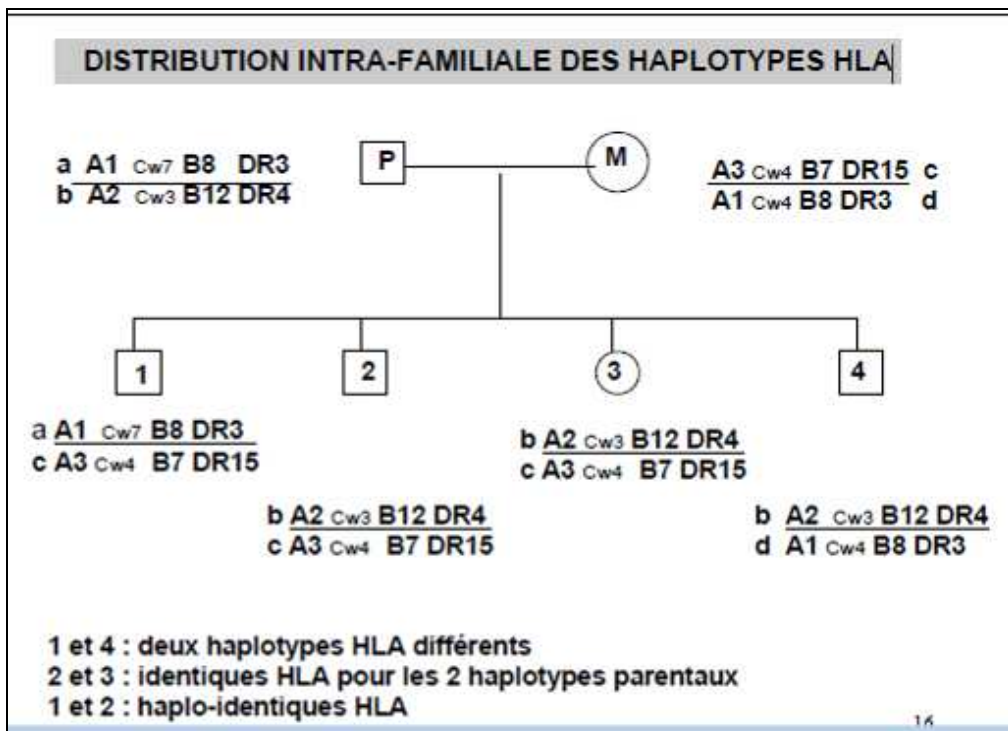


Figure 20. Transmission parentale des haplotypes HLA

II.5. ASSOCIATION / LIAISON D'UN MARQUEUR GENETIQUE AUX MALADIES ET OUTILS DE L'ANALYSE GENETIQUE

De nombreuses maladies ont fait l'objet d'études concernant leur association avec le système HLA. Les premières évidences de liaison génétique avec des marqueurs du CMH furent d'abord décrites lors d'un congrès international HLA- Maladies tenu à Paris en 1976, puis régulièrement lors des différents workshops HLA. En 1985, plus de 500 études rapportaient, dans des domaines très variés de la pathologie, des associations HLA-Maladies [64,65]. Ce système HLA, ses allèles et ses haplotypes se sont affirmés comme le principal système génétique de susceptibilité ou de résistance à un nombre très important de pathologies incluant les infections, les maladies auto-immunes et les cancers.

Ces associations ont été mises en évidence par des études familiales qui ont pour but de démontrer qu'il existe une fréquence augmentée de la maladie chez les apparentés du premier degré de sujet atteints (parents, fratrie ou enfant) par rapport à celle observée dans la population générale [66]. On définit le risque relatif λ_r (relatives : collatéraux) ou risque de récurrence par le rapport de la fréquence de la maladie chez les apparentés du premier degré d'un individu malade sur la fréquence observé dans la population générale [67,68]. Ce risque relatif peut être évalué pour différents types de parenté, le plus souvent au sein des fratries (λ_s , s pour sibling). Ce risque de récurrence reflète à la fois le risque génétique et le risque environnemental.

Les tests statistiques utilisés possèdent deux objectifs qui sont:

1. Démontrer l'existence d'une association entre le « caractère maladie » et un ou des allèle(s) d'un locus. Ceci se fera par la comparaison des fréquences des différents allèles entre le groupe de malades non apparentés et un groupe témoins par le test de chi-deux (χ^2). Les deux groupes doivent être de même origine ethnique, choisis au hasard et appariés. L'intensité de l'association est mesurée par le calcul de l'odds ratio (OR), calculi l'OR pour chaque gène.
2. La recherche d'une liaison ne peut se faire que par l'étude de familles informatives présentant au moins deux membres malades. Les méthodes les plus utilisées, sont :

- La méthode des lods scores de Morton : il s'agit d'une méthode d'analyse de liaison génétique qui a pour but, à partir de données familiales, d'accéder à une information sur méiose afin de savoir si deux loci sont génétiquement indépendants (transmis de façon indépendante lors de la méiose) ou génétiquement liés (transmis de façon non indépendante lors de la méiose : linkage) et on peut estimer l'importance de la liaison par le taux de recombinaison [51].
- Le « Transmission/ Disequilibrium Test »(TDT) : il s'agit d'un test simultané de liaison génétique et d'association (déséquilibre gamétique). Il met en évidence la liaison seulement en présence de déséquilibre de liaison [52].
- Les études d'association allélique :

La recherche d'associations, entre des marqueurs génétiques et des maladies, est une des voies possibles pour identifier des gènes de susceptibilité aux maladies. La technique d'étude est relativement simple : on compare la fréquence d'un marqueur génétique chez les sujets atteints et chez les témoins (étude cas-témoins). L'analyse statistique est fondée sur le tableau de contingence où figurent, pour les cas et les témoins, les fréquences de chaque génotype ou de chaque allèle au locus considéré.

Le marqueur utilisé peut être un polymorphisme sans relation causale avec la pathologie ou bien un polymorphisme d'un gène candidat. Un résultat positif (différence de distribution allélique entre les cas et les témoins) suggère que le marqueur est soit directement impliqué, soit en déséquilibre de liaison avec une ou plusieurs variation(s) génétique(s) causale(s).

Un déséquilibre de liaison entre deux loci est défini par l'existence d'une combinaison d'allèles à ces loci plus fréquente que celle attendue sous l'hypothèse d'indépendance. Deux marqueurs génétiques en déséquilibre de liaison sont en général très proches sur le même chromosome

III. PROBLEMATIQUE

III.1. HISTORIQUE

La première description de la PR en tant que maladie individualisée, remonterait à la thèse, soutenue par Auguste Jacob Landré-Bauvois, le 3 août 1800 dont le titre est « goutte asthénique primitive ?" [53]. La première description clinique détaillée est faite par Charcot en 1853, dans sa thèse sur le « rhumatisme articulaire progressif » [54], celui-ci la distingue nettement de la goutte mais mal des arthroses dont elle ne sera séparée qu'au début du XX^e siècle, grâce, notamment, aux travaux anatomiques des Allemands Hoffa et Wollenberg (1908) et des Américains Nichols et Richardson (1909). Le terme d'arthrite rhumatoïde « rheumatoid arthritis » est baptisé par Alfred Baring Garrod en 1859 puis cette appellation est reprise par Alfred Edwards Garrod dans son « Treatise on rheumatism and rheumatoid arthritis » en 1890. En 1931, F.Coste, J.Forestier et J.Lacapere individualisent nettement la « polyarthrite chronique évolutive » des autres rhumatismes. En 1970, le terme de polyarthrite rhumatoïde est adopté dans la terminologie française [56,57].

III.2 EPIDEMIOLOGIE

III.2.1 Age, sexe

La PR peut apparaître à tout âge mais **l'âge moyen de début** est voisin de **45 ans** avec une incidence maximale entre 40 et 60 ans .Elle est, à cet âge, **quatre fois plus fréquente** chez la **femme** que chez l'homme. Cette différence de sexe s'atténue progressivement avec l'âge et disparaît au-delà de 70 ans. La PR est 2 à 3 fois plus fréquente chez les parents de sujets atteints ; sa concordance chez les jumeaux monozygotes est de 15 à 30% et, chez les jumeaux dizygotes de 5 à 10% [6].

III.2.2 Prévalence

La PR est présente dans le monde entier avec de grandes variations en fonction des pays et des ethnies [59-61]. Ainsi, en Europe du Nord et en Amérique du Nord, la prévalence rapportée est de l'ordre de 0,8 % de la population adulte alors qu'elle est de 0,3 à 0,8 % en Asie. Elle est rare en Chine, à la fois en milieu rural et urbain. Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important comme les Indiens Chipewa (5,3 %), Yakima (6 %), Pima (5,3 %). En Europe la PR semble décroître selon un gradient Nord-Sud [57], même si, en France des constatations

inverses ont été faites [60]. Dans ce pays, toutes les études récentes font état d'une prévalence voisine de 0.3 % [12, 60,62]. En Afrique, dans certaines ethnies sud-africaines, la PR est particulièrement fréquente (3,3 %) mais ceci uniquement en milieu urbain, alors qu'elle est exceptionnelle en zone rurale. Au Maghreb et en particulier en Algérie aucune étude épidémiologique n'a été réalisée.

III.3 PATHOGENIE

III.3.1 ETHIOPATHOGENIE

A l'heure actuelle, l'étiologie de la maladie demeure inconnue. Depuis le milieu du 20^e siècle, les connaissances de la pathogénie de la PR ont progressé de manière importante ouvrant la voie à des thérapeutiques de plus en plus ciblées [63]. La PR est une maladie multifactorielle complexe résultant de l'interaction de plusieurs facteurs : génétiques (gènes HLA-DRB1...), environnementaux (germes, tabac...) [6]. Ces facteurs réunis activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale (figure 21) engendrant la synovite rhumatoïde [269].

III.3.1.1 FACTEURS GENETIQUES

III.3.1.1.1 GENES HLA

L'existence d'une composante polygénique de la PR a été mise par les études épidémiologiques effectuées sur les associations familiales et les jumeaux.

a. Etudes d'agrégation familiale :

Le degré d'atteinte familiale peut être exprimé par la fraction λS , assimilable au risque relatif de développer la maladie chez les apparentés du premier degré d'une personne atteinte. S peut alors représenter les parents, un frère ou une soeur, ou toute autre personne ayant un lien de parenté avec le patient. Lorsque $\lambda S = 1$, il n'existe aucune agrégation familiale. En général, une valeur élevée pour λS va suggérer l'intervention d'une composante génétique, bien qu'une estimation élevée de λS puisse aussi être le reflet de facteurs environnementaux communs aux membres de la famille.

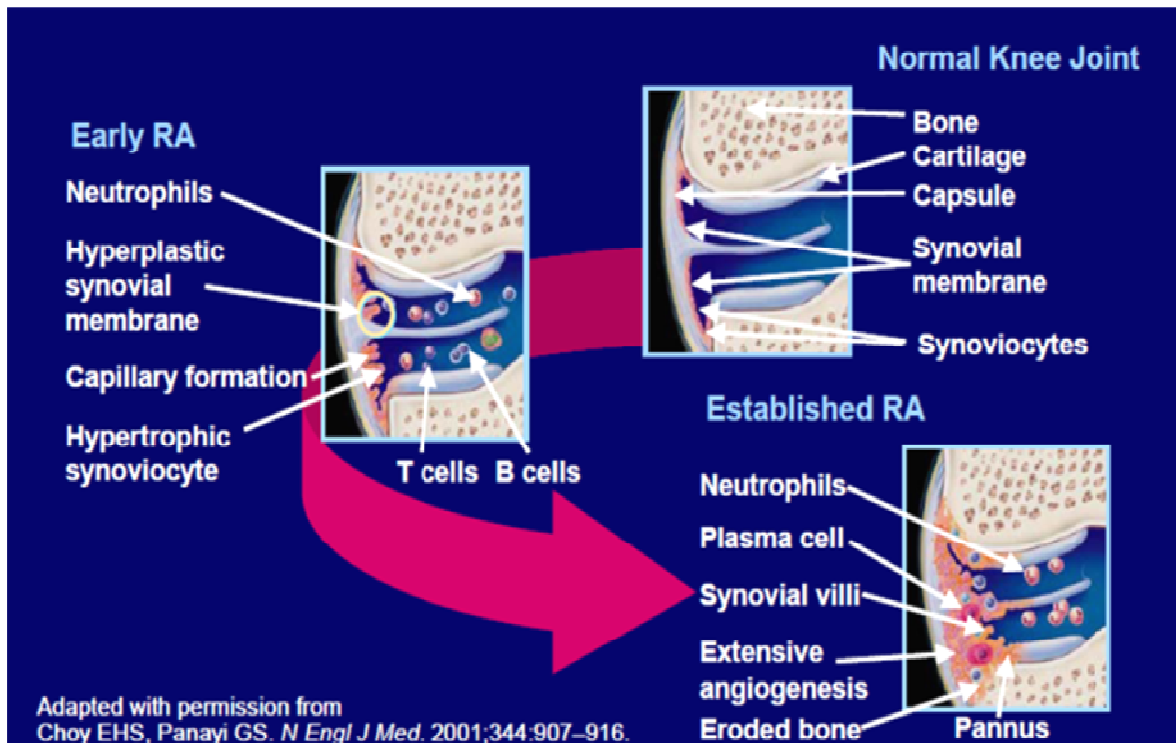


Figure 21. Représentation schématique d'une articulation normale et synovite rhumatoïde

[269]

Le **risque relatif** ou **risque de récurrence** au sein de la fratrie λ_s (s pour sibling = frère ou sœur) est défini par le rapport de la fréquence de la maladie chez les apparentés du premier degré d'un individu malade sur la fréquence observé dans la population générale.

$$\lambda_s = \frac{\text{Prévalence PR apparentés 1}^{\text{er}} \text{ degré}}{\text{Prévalence PR population générale}} = 3-15$$

La prévalence de la PR chez les apparentés du premier degré d'une personne atteinte varie de 2 à 12 %, alors que, dans la population générale, elle varie de 0.2 à 1% [67, 68,70]. Ainsi dans la PR, la valeur λ_s est évaluée entre 3 et 15 [71-73].

Ce risque de récurrence ou agrégation familiale reflète à la fois le risque génétique et le risque environnemental apporté par les facteurs partagés au sein d'une famille.

b. Etudes de jumeaux

Le poids des facteurs génétiques par rapport aux facteurs environnementaux est connu depuis les premières études de jumeaux en 1970 [75]. L'étude des jumeaux est fondée sur la comparaison du taux de concordance pour la maladie (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade) entre jumeaux monozygote (MZ) (partageant un patrimoine génétique identique) et jumeaux dizygote (DZ) de même sexe (partageant des facteurs environnementaux de façon plus étroite qu'une fratrie non gémellaire). Ainsi, la différence de concordance entre jumeaux MZ et DZ évalue le poids de la contribution génétique à la maladie.

Le taux de concordance varie de 12 et 30 % chez les jumeaux MZ, alors qu'il varie de 5 à 10 % chez les jumeaux DZ du même sexe [74- 76]. Le taux de concordance plus élevé chez les jumeaux MZ (3 à 4 fois plus élevé en moyenne que chez les jumeaux DZ du même sexe), confirme l'implication d'une composante génétique dans la PR.

III.3.1.1.1.1 Allèles HLA-DRB1

➤ Allèles HLA-DRB1 et susceptibilité à la PR

L'association génétique entre des gènes localisés dans la région HLA et la PR a été suspectée dès 1976 par Stastny [78], puis en 1978, il confirme l'existence d'une association entre l'antigène HLA-DR4 et la PR dans 70% des cas [79]. Vers la fin des années 1980, après séquençage du locus HLA-DRβ1, Gregersen avance l'hypothèse de **l'épitope partagé** (EP) ou **shared epitope** (SE), comme explication à l'association constaté entre la région de classe II du CMH et la susceptibilité à la PR [80]. En effet, l'analyse moléculaire a révélé que cette association se limite à certains sous-types d'allèles de DRβ1*04, DRβ1*01, DRβ1*10 et DRβ1*14. Ces différents sous-types DRβ1*0401, DRβ1*0404, DRβ1*0405, DRβ1*0408, DRβ1*0410, DRβ1*0101, DRβ1*0102, DRβ1*1001 et DRβ1*1402, ont en commun une séquence (épitope ou motif) d'acides aminés en position 70 à 74 (tableau 2), localisée dans la troisième région hypervariable (HV3) du premier domaine de la chaîne bêta HLA-DR. Cette séquence est située dans le site de liaison des molécules du CMH aux antigènes pour leur présentation au TCR des LT (Figure 9), ce qui suppose une implication directe des molécules HLA-DRB1

dans la physiopathologie de la PR [80]. Malgré d'innombrables recherches, à ce jour, le rôle exact de l'EP n'a pas été clairement établi [81-83].

La force de l'association entre allèles de susceptibilité et PR se retrouve pratiquement dans toutes les populations à des degrés variables selon les études. Celles-ci peuvent être dues à des différences dans les critères d'inclusion, les méthodes de typage HLA et à des variations génétiques des populations.

En effet, les allèles de susceptibilité à la PR varient selon les groupes ethniques (tableau 3 bis), chez les caucasiens (patients originaire de l'Europe du Nord et de l'Amérique du Nord) on retrouve principalement les allèles HLA-DRβ1*0401,*0404 [84,85]. Par contre au sud de l'Europe (Espagne, Basque et France du sud), la PR est associée le plus souvent aux allèles DRβ1*01 et /ou DRβ1*10 et rarement à l'allèle DRβ1*04[86,87]. L'allèle DRB1*0405 est plus fréquemment retrouvé en Asie (Japon, chine, Inde, Corée) et chez les caucasiens d'Israël et d'Espagne [86-92,270]. Par ailleurs, HLA-DRβ1*1001 est retrouvé également en Espagne et en Inde [86,91] et l'allèle HLA-DRβ1*0102 en Israël [93]. L'allèle HLA-DRβ1*1402 est associé à la PR chez les Américains natifs [94] et chez les Américains d'origine mexicaine [95]. Cependant, cette association entre PR et allèles codant l'EP (HLA-DRB1*SE+) n'a pas été retrouvée dans les populations afro- américaine et hispano-américaine [97,98].

L'influence de ces allèles sur le développement de la maladie serait « dose dépendant ». En effet, l'association apparait plus forte pour les génotypes comportant deux fois un allèle HLA-DRB1*SE+ qui sont dits homozygotes (0101/0401, 0401/0404) (OR= 7 à 13). A l'opposé, l'existence d'un seul allèle HLA-DRB1*SE+ (0101/DRX, 0401/DRX) confère un risque relatif faible au développement de la maladie (OR= 3 à 4.5) ; ceci pourrait être expliqué par le fait que l'autre allèle est soit protecteur ou neutre [82,96].

En fait, le gène HLA-DRB1 n'expliquerait qu'une partie du risque familial global [99] ; près de 40% de la population générale porte un des allèles HLA-DRB1 de prédisposition, contre plus de 70% chez sujets malades. Ce locus HLA ne contribuerait que pour environ 30% de la composante génétique dans la susceptibilité à la PR [5, 100,101], illustrant ainsi, l'implication d'autres facteurs génétiques non HLA [4,5].

Tableau 3 bis. Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction des ethnies

SPECIFICITE/HLA -DRB1*SE+	ALLELES	HV3 REGION 70-74	ETHNIE	REFERENCES
DRB1*01	0101	QRRAA	Caucasiens du nord d'Europe et d'Amérique	84, 85,271,272
	0102	QRRAA	Israël	93
	0104	QRRAA		
	0105	QRRAA		
DRB1*04	0401	QKRAA	Caucasiens du nord d'Europe et d'Amérique	84, 85
	0404	QRRAA	Caucasiens du nord d'Europe et d'Amérique	84, 85
	0405	QRRAA	Asie, bassin Méditerranéen, caucasien d'Israël	86-92,270
	0408	QRRAA	Nord d'Europe et d'Amérique	84, 85
	0409	QKRAA		
	0410	QRRAA		
	0413			
	0416			
DRB1*10	1001	RRRAA	Sud de l'Europe (Espagne, Grèce) et populations orientales (Inde, Singapour)	260,264,266,273
DRB1*14	1402	QRRAA	Américains natifs et d'origine Mixicaine	94,95
	1406			

➤ **Allèles HLA-DRB1 et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde**

Plusieurs études ont montré que la présence de l'Ag HLA-DR4, ou d'un ou deux allèles HLA- DRB1*SE+, était associé à la sévérité clinique ou structurale de la PR [96,102-105]. En effet l'allèle DRB1*0401 est associé aux PR sévères avec manifestations extra-articulaires et plus particulièrement quand cet allèle est présent dans sa forme homozygote (DRB1*0401/ *0401) ou hétérozygote (DRB1*0401/ *0404) particulièrement chez les caucasiens de l'Europe du nord [109,274]. Par contre, cette association n'a pas été retrouvée chez les patients grecs [275]. Une méta-analyse datant de 2004 [109] ainsi que des études de cohorte [110-112] ont confirmé qu'une double dose d'allèles HLA- DRB1*SE+ était associée à la sévérité de la PR. Néanmoins, il apparaît également que l'impact de la présence de ces allèles sur la sévérité de la maladie diffère d'une population à l'autre [113], ce qui plaide en faveur de l'hétérogénéité phénotypique de la PR dépendant de la conjonction de facteurs environnementaux et génétiques [110,114]. Cependant, d'autres auteurs ont apporté des résultats discordants à cette association entre HLA-DR4, HLA- DRB1*SE+, et la sévérité de la maladie [106-108].

➤ **Allèles HLA-DRB1 et production des autoanticorps (ACPAs et FRs)**

L'association entre le locus HLA-DRB1 et la positivité des ACPAs a été clairement établie dans une première étude [276], puis confirmée dans une deuxième étude qui a évalué l'impact du portage d'au moins un allèle HLA-DRB1*SE sur la positivité d'ACPAs ou des FRs dans un échantillon de 1723 individus caucasoïdes atteints de PR (études North American Rheumatoid Arthritis Consortium [NARAC] et Study of New Onset Rheumatoid Arthritis [SONORA]). Cette étude permet de conclure à une forte association entre le portage d'au moins un allèle HLA-DRB1*SE+ et la positivité des ACPAs, mais pas des FRs. Elle rapporte par ailleurs l'existence d'un effet -dose entre le nombre d'allèles HLA-DRB1 et la positivité des ACPAs [277]. Si certains allèles HLA-DRB1 sont associés à la production d'ACPAs, d'autres semblent avoir un rôle protecteur. En effet, l'allèle HLA-DR3 semble être associé à une moindre production d'ACPAs [277,278].

Une méta-analyse récente objective l'existence d'un éventuel SNP (rs1980493) au sein de la région HLA de classe II, associé à la production d'ACPAs, indépendamment du locus HLA-DRB1 [279].

En dehors de la région HLA, de nombreux gènes sont eux aussi associés à la production d'ACPAs tels PADI4 [280-282], PTPN22 [283], CTLA4 [284], alors que d'autres semblent exercer un effet protecteur tels IRF5 et le gène familial méditerranéen fever gene (MEFV) [285,286].

Des interactions gènes-gènes et gène- environnement ont été démontrées dans la PR. En effet, il existe des interactions entre la consommation de tabac, le portage d'un ou deux allèles HLA-DRB1*SE+, le portage d'un ou deux allèles PTPN22*620W et la production des autoanticorps anti-CCP+. La consommation tabagique interagit à la fois avec les allèles HLA-DRB1*SE+ et l'allèle PTPN22*620W pour générer des ACPAs. Cette interaction expliquerait près de 10% de la variance de la susceptibilité à la PR et près de 17% de la variance de la susceptibilité à la PR ACPA+ [287].

➤ Nouvelle classification des allèles HLA-DRB1*codant l'épitope partagé

Durant cette dernière décennie, les progrès de la génétique ont permis à certains auteurs d'effectuer plusieurs études afin de préciser l'implication de l'hypothèse de l'EP dans la physiopathologie de la PR en examinant le rôle que pouvaient jouer les acides aminés situés en position 70 et 71 [115-118]. En effet, ces auteurs ont démontré que le risque conféré par le SE est modulé par le type **d'acide aminé** présent en position **71**[une **lysine (K)** confère le **risque le plus important**, une **arginine (R)** confère un **risque moyen**, et un **risque faible pour l'alanine (A)** ou **acide glutamique (E)**]. En position **70** la glutamine (**Q**) ou l'**arginine (R)** confère un **risque plus élevé** que l'**acide aspartique (D)**. Tzenas et al. ont ainsi proposé une nouvelle classification des allèles HLA-DRβ1*SE+ [116] validée depuis [117,118]. On distingue ainsi deux groupes d'allèles selon la séquence d'acide aminé présente en 72-74 : les allèles S pour ceux qui ont la séquence RAA en position 72-74 et les allèles X pour ceux qui ne possèdent pas cette séquence dans la même position (figure 22).

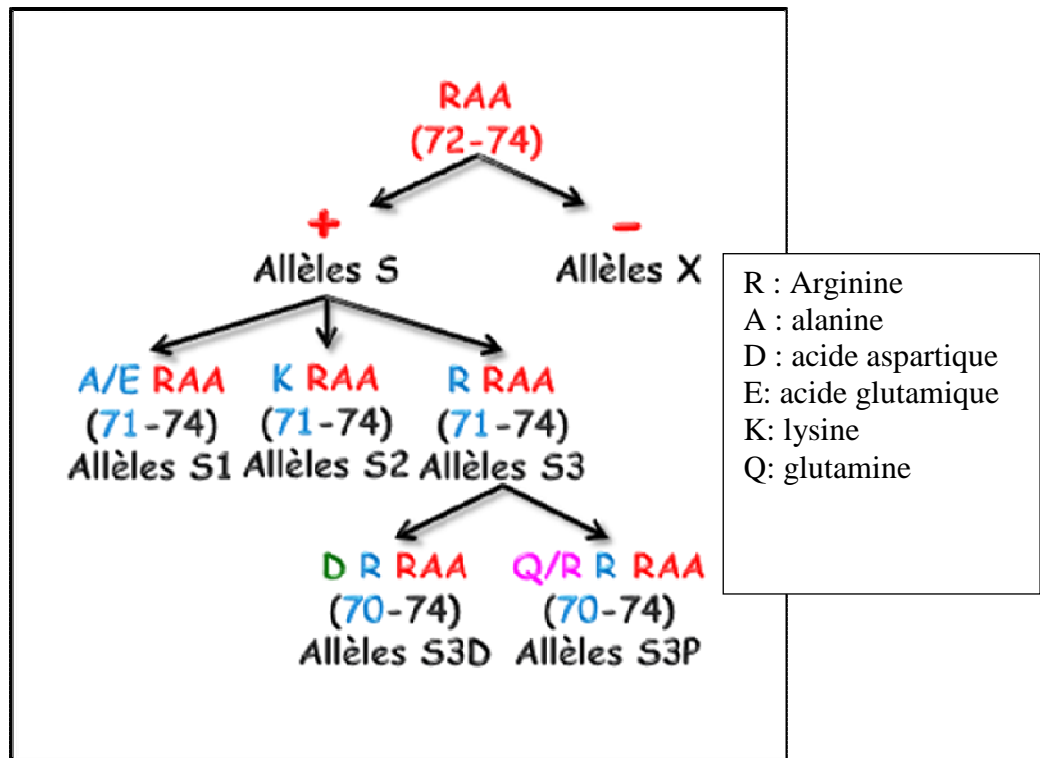


Figure 22. Bases de la classification de Tazena du Montcel et al [116]

Les allèles S sont répartis en trois groupes distincts suivant la nature de l'acide aminé présent en position 71[alanine (A), Acide glutamique (E), lysine (K) ou une arginine (R)

S1: ARAA ou ERAA

S3: RRAA

S2 : KRAA

X: pas de séquence RAA

Enfin, il a également été suggéré que l'acide aminé en position 70 pouvait moduler la susceptibilité à la PR [115] : un acide aspartique(D) est supposé « protecteur » par comparaison avec une glutamine(Q) ou une arginine (R). Ainsi, deux nouvelles classes ont été définies: S_{3D} : allèles codant la séquence DRRAA et S_{3P} : allèles codant la séquence QRRAA/RRRAA (figure 22).

De cette nouvelle classification, on définit que les **classes d'allèles S₂ et S_{3P}** sont fortement **associées** à une **grande susceptibilité** à la **PR**, par contre les groupes d'allèles **S_{3D}** et **S₁** sont des facteurs plutôt « **protecteurs** ».

Tableau 4. Nouvelle classification des allèles HLA-DRB1*SE+ selon Tazena du Montcel et al ^[116]

Allèles HLA-DRB1	Acides aminés				
	70	71	72	73	74
ALLELES DE SUSCEPTIBILITE					
RISQUE ELEVE (S2)					
*0401, *1303	Q/D	K	R	A	A
RISQUE INTERMEDIAIRE (S3P)					
*0101,*0102, *0404, *0405,*0408, *1402	Q	R	R	A	A
*1001, *1406	R	R	R	A	A
RISQUE FAIBLE (S1, S3D)					
*1501, *1502, *1503	Q	A	R	A	A
*0103,*0402, *1301, *1302, *1102, *1103,*1323	D	E	R	A	A
*1101,*1104,*12, *16	D	R	R	A	A
ALLELES PROTECTEURS (X)					
*03	Q	K	R	G	R
*0403, *0407	Q	K	R	A	E
*07	D	R	R	G	Q
*08	D	R	R	A	L
*09	R	R	R	A	E
*14 (à l'exception *1402 et *1406)	R	R	R	A	E

Q : glutamine, R : arginine, K : lysine, A : alanine, D : acide aspartique, E: acide glutamique

Gourraud et al ont également démontré la pertinence de cette nouvelle classification en termes d'association avec la **sévérité de la PR**. La classe d'allèles **S₂** serait **associée** aux **formes sévères**, et **S_{3D}** serait **protecteur** [118].

Egalement, dans cette classification, les groupes d'allèles **S₂** et **S_{3P}** sont associés à la **positivité d'ACPAs** et **S₁** ainsi que **S_{3D}** sont associés à la **négativité d'ACPAs** [119].

III.3.1.1.1.2 Allèles HLA-DQB1

Le rôle du **polymorphisme de HLA-DQ** a été évoqué dans différentes études mais il est difficile à évaluer car il existe un fort déséquilibre de liaison entre DQ β1, DQA1 et DRβ1, leurs allèles respectifs constituant des haplotypes standards [120,121]. Par exemple, les allèles HLA-DRβ1*04 sont liés aux allèles DQ β1*03 et DQ A1*03, tandis que DRβ1*01 et *1001 sont liés à DQ β1*05 et DQA1*01.

Deux inconnues demeurent, la nature de la relation entre HLA-DR et HLA-DQ, et sa place, avec d'autres marqueurs, pour prédire la sévérité de la maladie et la réponse au traitement.

III.3.1.1.2 GENES NON HLA

Le gène PADI4, codant pour une des enzymes « peptidyl-arginine déiminases » impliqués dans la citrullination des résidus arginine dont l'association est bien documentée sur des populations asiatiques [280].

Au sein des facteurs de susceptibilité non HLA, un polymorphisme fonctionnel (R620W) du gène **PTPN22** en 1p13 qui code une **tyrosine phosphatase nonreceptor 22** a été identifié comme facteur de susceptibilité de la PR [122-124,126]. Ce variant fonctionnel est impliqué dans les mécanismes de régulation de l'activation lymphocytaire T et B [125,127]. Il est aussi limité à la forme clinique de la maladie avec autoanticorps sériques (FR et / ou ACPA) représentant la forme majoritaire. La différence de fréquence allélique entre patients et témoins est de 7%, à comparer à 30% pour le facteur majeur HLA-DRB1 [2].

Le troisième facteur, découvert en 2007 [2], **TRAF1-C5** en 9q33 (**TNF Receptor-Associated Factor 1**), a été identifié dans deux études comme facteur de susceptibilité de la PR [129,130]. Il est limité également à la forme à autoanticorps. La différence de fréquence allélique entre patients et témoins est de 6%.

Le quatrième SNP en 6q23, qui interviendrait dans la susceptibilité de la PR, est **TNFAIP3-OLIG3** (**Tumor Necrosis Factor, Alpha-Induced Protein 3**), il a été rapporté par deux équipes en 2007 [131,132]. La différence de la fréquence allélique est de 4 à 6%.

D'autres gènes sont incriminés dans la prédisposition à la PR, à savoir les gènes **STAT4** (**Signal Transducer and Activator of Transcription 4**) en 2q3 [133,134], **IRF5** (**Interferon Regulatory Factor 5**) en 7q32 et plusieurs autres [135,136].

III.3.1.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Plusieurs facteurs environnementaux sont incriminés dans le développement de la PR, à savoir la **vitamine D**, le **régime alimentaire** riche en viande rouge, le **tabac** et les **hormones** [137]. Cependant, parmi les multiples hypothèses de facteurs environnementaux [138], seule l'implication du tabac est définitivement confirmée. Si cette notion est relativement ancienne [139], de récentes études ont bien souligné que ce risque ne concernait que la PR exprimant des ACPAs [140-143]. Le risque de développer une PR est proportionnel à la durée et à la quantité de tabac consommée [144]. Une étude prospective, réalisée sur une grande cohorte de patients (Nurse's Health Study), a montré une corrélation linéaire entre l'importance de la consommation du tabac et le risque de développer une PR : les fumeurs ayant une consommation supérieure à 40 paquets-années avaient un risque deux fois supérieur comparés aux individus non-fumeurs. Il est intéressant de noter que ce risque perdurait jusqu'à 20 ans après le sevrage tabagique [145]. Plusieurs études ont montré l'existence d'une interaction gène-environnement entre le tabac et HLA-DRβ1*SE, illustrant ainsi les mécanismes attendus d'une pathologie génétique complexe. Une étude de population, cas-contrôle, incluant des individus atteints de PR récente, moins d'un an d'évolution (cohorte **EIRA** : swedish population-based case control study **Epidemiology Investigation of RA**), a montré que les individus fumeurs ne portant pas d'allèle du HLA-DRβ1*SE+ (SE négatif) avaient 1.5 fois plus de risque de développer une PR ACPA-positif que les individus non-fumeurs et SE négatifs [146]. Une PR ACPA positive pour les

individus fumeurs portant deux copies du SE étaient 21 fois supérieur à celui des non-fumeurs SE négatif [146]. Cette interaction a depuis été observée dans de nombreuses cohortes indépendantes [147-150].

Plusieurs hypothèses ont été formulées quant aux effets potentiels de l'intoxication tabagique dans l'initiation de la maladie qui semblent dépendre du sexe, mais peut-être aussi de l'ethnie et de la concentration en certains composants chimiques de la cigarette. Parmi celles-ci, citons un mécanisme anti-œstrogénique, l'induction d'un stress oxydatif. Toutefois, en raison de la forte interaction entre la prise du tabac et l'EP pour la production de titres élevés en ACPAs, l'hypothèse la plus probable est sans doute celle de l'induction du processus de citrullination (figure 22 bis). En effet, l'intoxication tabagique pourrait induire une activation de la PAD responsable de la citrullination des protéines mais aussi une activation des CPA. Ainsi, dans un contexte d'allèles à risque ayant l'EP dont on connaît sa capacité à présenter des peptides citrullinés [288], le tabagisme contribuerait à la production d'Ac anti-CCP. Ainsi, le facteur d'environnement favoriserait la première phase de la cascade physiopathologique, à savoir la citrullination des protéines et le facteur génétique représenté par le HLA-DRB1 induirait la deuxième phase qui est celle de la production d'Ac antiprotéines citrullinées [289].

Plusieurs **agents infectieux** ont été mis en cause dans la pathogénie de la PR [151]. Certains rétrovirus, comme HTLV1 dans la population martiniquaise [152], ou le parvovirus humain B19 [153] ont été retrouvés dans les tissus (articulations et moelle osseuse) de patients atteints de PR. D'autres agents comme *Escherichia coli* ou le virus Epstein-Barr ont également été suspectés. Le *porphyromonas gingivalis* (bactérie gram négatif), responsable de la parodontopatie serait un nouveau facteur de risque de PR laquelle serait associée à des taux d'ACPA plus élevés [154,155]. Cette bactérie est incriminée dans la physiopathologie de la PR car elle possède une enzyme microbienne (peptidylarginine déiminase (PAD) capable d'induire une citrullination de divers auto-antigènes [156]. De ce fait, les anticorps anti-résidus citrullinés cyclisés (CCP), très spécifique de la PR, pourraient parfois être initiés ou entretenus dans le parodonte par une infection à *P. gingivalis* [157].

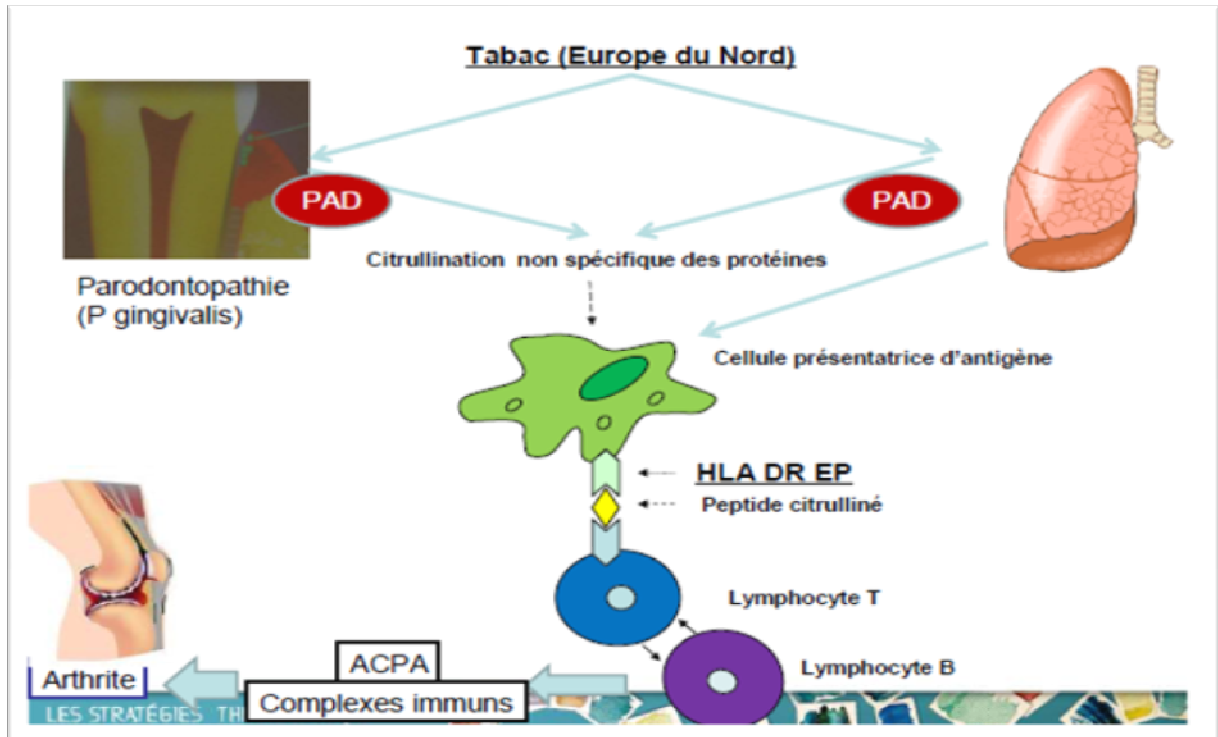


Figure 22bis. Interaction entre la prise du tabac et l'EP pour la production ACPAs [289].

Les parodontites et les synovites rhumatoïdes partagent plusieurs points en commun :

- La parodontite est deux fois plus fréquente et plus sévère dans la PR.
- Il existe une corrélation entre les sévérités cliniques et radiologiques des parodontites et celles des PR [158].
- Les deux affections partagent des gènes de susceptibilité HLA-DRβ1*04 et *01 [159].

Il ne semble donc pas exister un agent infectieux, bactérien ou viral unique mais plusieurs agents infectieux non spécifiques qui interviendraient en tant que facteurs déclenchant la maladie.

On signalera également qu'une récente étude confirme le rôle protecteur de l'allaitement prolongé (> à 13 mois) [160]. Une étude précédente a mis en évidence qu'un allaitement maternel de plus de 12 mois était inversement proportionnel au risque de développement de la PR [290].

III.3.2 IMMUNOPATHOLOGIE

La synovite rhumatoïde est infiltrée par des macrophages, des monocytes, des PN, des LB et des LT CD4+ qui s'organisent en agrégats lymphoïdes. Elle se caractérise également par une prolifération de la couche bordante, composée de synoviocytes et de macrophages, mais aussi par une prolifération importante de néo-vaisseaux.

Rappelons que les principaux événements immunopathologiques de la synovite rhumatoïde sont les suivants :

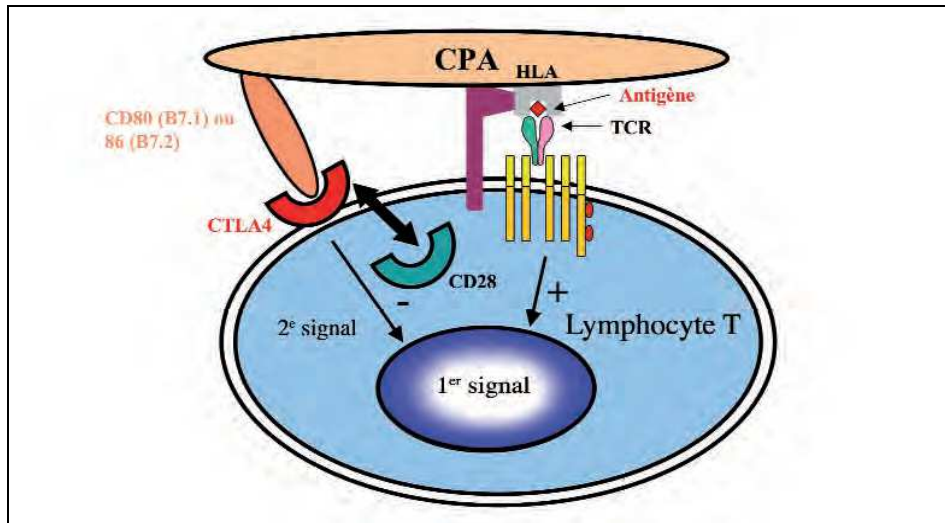
- Prolifération synoviale pseudotumorale avec une importante hyperplasie de la couche bordante;
- Infiltrat cellulaire des couches bordantes et profondes de la synoviale associé à des phénomènes d'angiogenèse;
- Dysrégulation des cytokines au profit des cytokines pro-inflammatoires;
- Développement du pannus, apparition éventuelle de lésions cartilagineuses et osseuses.

III.3.2.1 ACTIVATION DE L'IMMUNITE INNEE

Les cellules dendritiques, les monocytes /macrophages, les PN, les mastocytes interviennent dans l'activation de la réponse innée, qui est une réponse immunitaire non spécifique en réaction à un élément étranger. Ces différentes cellules sont attirées dans la membrane synoviale par des chimiokines (MCP-1, MIP-1, RANTES, IL8).

III.3.2.2 ACTIVATION DE L'IMMUNITE ACQUISE

Les CPA, les LT, les LB sont les principaux facteurs cellulaires de l'immunité acquise [161]. Elles présentent un antigène d'origine inconnu aux LT par l'intermédiaire de molécules HLA-DRβ1*SE+ (Figure 13). Ces LT qui se différencient après la reconnaissance antigénique sont responsables d'une réponse immunitaire « de type Th1 » se traduisant par une forte production d'interféron gamma, d'IL2 ou d'IL 17. La plupart des LT synoviaux expriment à la fois des marqueurs CD4 et

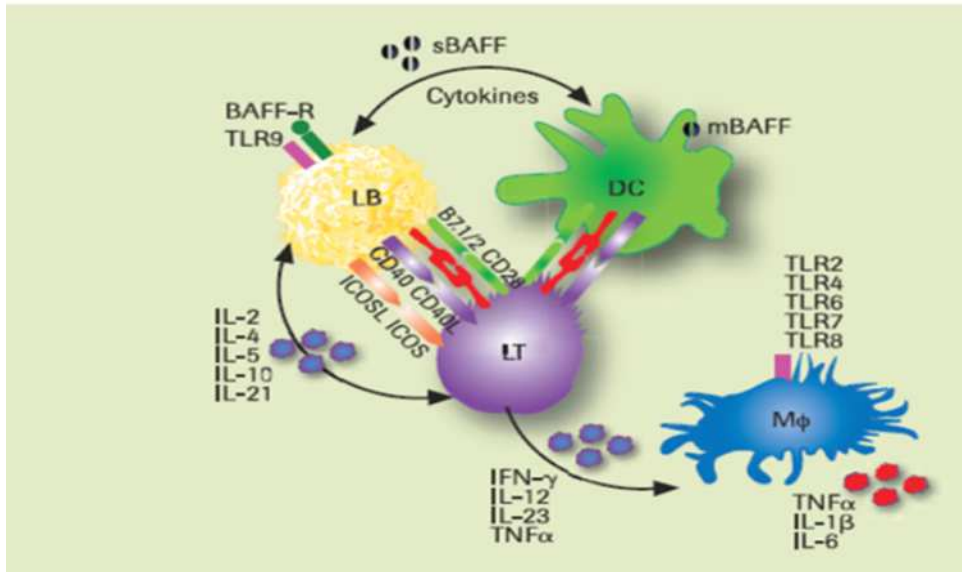


(Les voies de co-stimulations : Le 1^e signal est donné par le contact TCR/HLA + peptide. Un 2^e signal pour informer le LT sur la réponse à donner). La régulation de l'activation des lymphocytes T dépend de molécules de costimulation. **CD28** a un analogue antagoniste qui reste dans le cytoplasme au début de l'activation des LT = **CTLA4**. Le signal s'inverse quand la molécule CTLA-4 vient "remplacer" CD28 en liant aussi **CD80** ou **CD86** (à la "fin" de la réponse T, pour la freiner).

Figure 23. Activation des lymphocytes T

d'interagir avec CD80/CD86 pour lesquelles elle a plus d'affinité que CD28, permettant ainsi l'inhibition de la voie de co-stimulation CD80/86-CD28 et donc l'inhibition de l'activation lymphocytaire (Figure 22). Les LT activés sécrètent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL15, IL17, IL18...)

Les LB interviennent à différents niveaux : présentation antigénique, activation des LT, production d'autoanticorps (FR, ACPAs) et production de cytokines (figure 24). Le LB a la possibilité de reconnaître et capter directement l'Ag sans autre cellule présentatrice, ou de se faire présenter l'antigène par une CPA. L'engagement du BCR par son Ag conduit à l'activation du LB (prolifération) et à l'expression de certaines molécules de surface comme les molécules HLA de classe II, les molécules CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2) et des récepteurs de cytokines (BAFF-R), qui vont permettre au LB d'engager le « dialogue » avec les LT permettant ainsi l'activation bidirectionnelle du LT et du LB par l'intermédiaire du système BLyS (B Lymphocyte Stimulator) ou BAFF (B cell Activator of the TNF Family) dont le blocage constitue une nouvelle voie thérapeutique [163].



sBAFF : forme soluble de BAFF, mBAFF : forme membranaire de BAFF, DC : cellule dendritique,
MΦ : macrophage

Figure 24. Lymphocyte B : cellule présentatrice

III.3.2.3 ROLE DES CYTOKINES ^[164]

Les monocytes, les LT activés, les macrophages et les synoviocytes sont les principaux producteurs des cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines jouent un rôle clés dans l'inflammation articulaire, la prolifération synoviale et la destruction du cartilage. Dans La PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL15, IL17, IL18,...) et cytokines anti-inflammatoires (Figure 25). Le TNF α , l'IL1 β et l'IL6 contrôle la production des facteurs de croissance et les chimiokines, mais aussi les molécules d'adhésion qui interviennent dans la réaction inflammatoire.

L'IL6 est une cytokine qui cumule à la fois des propriétés pro et anti-inflammatoires, en induisant d'une part, des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et en pouvant dans certaines conditions, freiner la production de l'IL1, du TNF α et des chimiokines. Des cytokines favorisant l'angiogenèse et la prolifération cellulaire sont également trouvées dans la membrane synoviale (TGF- β , VEGF, PDGF et FGF1 et 2). Cette angiogenèse est indispensable au recrutement des lymphocytes, macrophages et PN sanguins

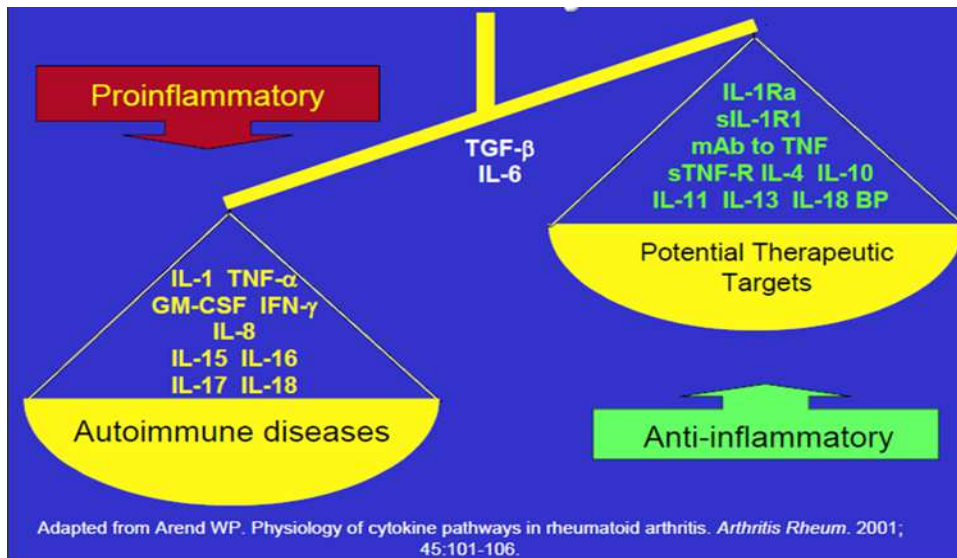


Figure 25. Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires [164]

III.3.2.4 RÔLE DES CELLULES DE L'ARTICULATION

La prolifération synoviale repose sur les propriétés intrinsèques des **synoviocytes**. Ces cellules constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la synoviale et sont soit de type macrophagique, soit des synoviocytes fibroblastiques. Les macrophages synoviaux activés seraient les moteurs de la réaction inflammatoire locale en produisant d'une part des médiateurs primaires, tels que les prostaglandines, les leucotriènes, les radicaux libres, les enzymes et des médiateurs secondaires composés principalement par les cytokines pro-inflammatoires. La prolifération anormale des synoviocytes pourrait s'exprimer comme pour les tumeurs par un défaut d'apoptose, il en résulte une augmentation de plusieurs proto-oncogènes, qui expliquent l'hyperplasie synoviale constituant le pannus synovial qui s'infiltré dans la matrice cartilagineuse. Les macrophages et les fibroblastes du pannus sécrètent de nombreuses métalloprotéases qui sont responsable des lésions cartilagineuses.

Les chondrocytes sont activés par des cytokines inflammatoires et leur activation est à l'origine de la production d'enzymes protéolytiques responsables de la chondrolyse.

Les ostéoclastes jouent un rôle majeur dans le développement d'érosions osseuses et de la destruction articulaire. La cytokine **RANK-Ligand** (membre de la famille du TNF α) exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique mais aussi des cellules endothéliales, des lymphocytes activés ou de cellules mésenchymateuses, joue un rôle important dans la résorption osseuse sous-chondrale de l'articulation rhumatoïde. Il va se fixer sur RANK (récepteur cellulaire de la famille des récepteurs du TNF α) situé sur les précurseurs des ostéoclastes, les ostéoclastes matures et certaines cellules dendritiques. Cette fixation entraîne l'activation des ostéoclastes qui déterminent les lésions osseuses. Le système RANK- RANK ligand peut- être bloqué par l'ostéoprotégérine (OPG) sécrétée par de nombreux tissus et qui neutralise RANK ligand en se fixant à lui [165].

Les principales voies de signalisation impliquées dans l'inflammation sont NF κ B, la voie des MAP-kinases, la voie de la phospho-inositide PI-3 kinase et la voie JAK/STAT. Ces différentes voies de signalisation contrôlent la synthèse de protéines participant à l'inflammation de la synoviale et à la destruction articulaire.

Même si l'on ignore encore le mécanisme de déclenchement de la PR, on sait aujourd'hui que la synovite rhumatoïde apparaît précocement, qu'elle est rapidement auto-entretenu et que les cytokines pro-inflammatoires y jouent un rôle majeur. La synovite pseudotumorale néovascularisée se met à proliférer et les synoviocytes, sous l'influence de certaines cytokines, sécrètent de nombreuses métalloprotéases qui sont à l'origine des lésions cartilagineuses. L'hyperactivité ostéoclastique, fortement influencée par le TNF α , explique les lésions osseuses. L'identification de ces acteurs a permis le développement de thérapeutiques ciblées qui par leur effet sur l'inflammation articulaire et les mécanismes de destruction articulaire, ont transformé la prise en charge et l'évolution de cette maladie.

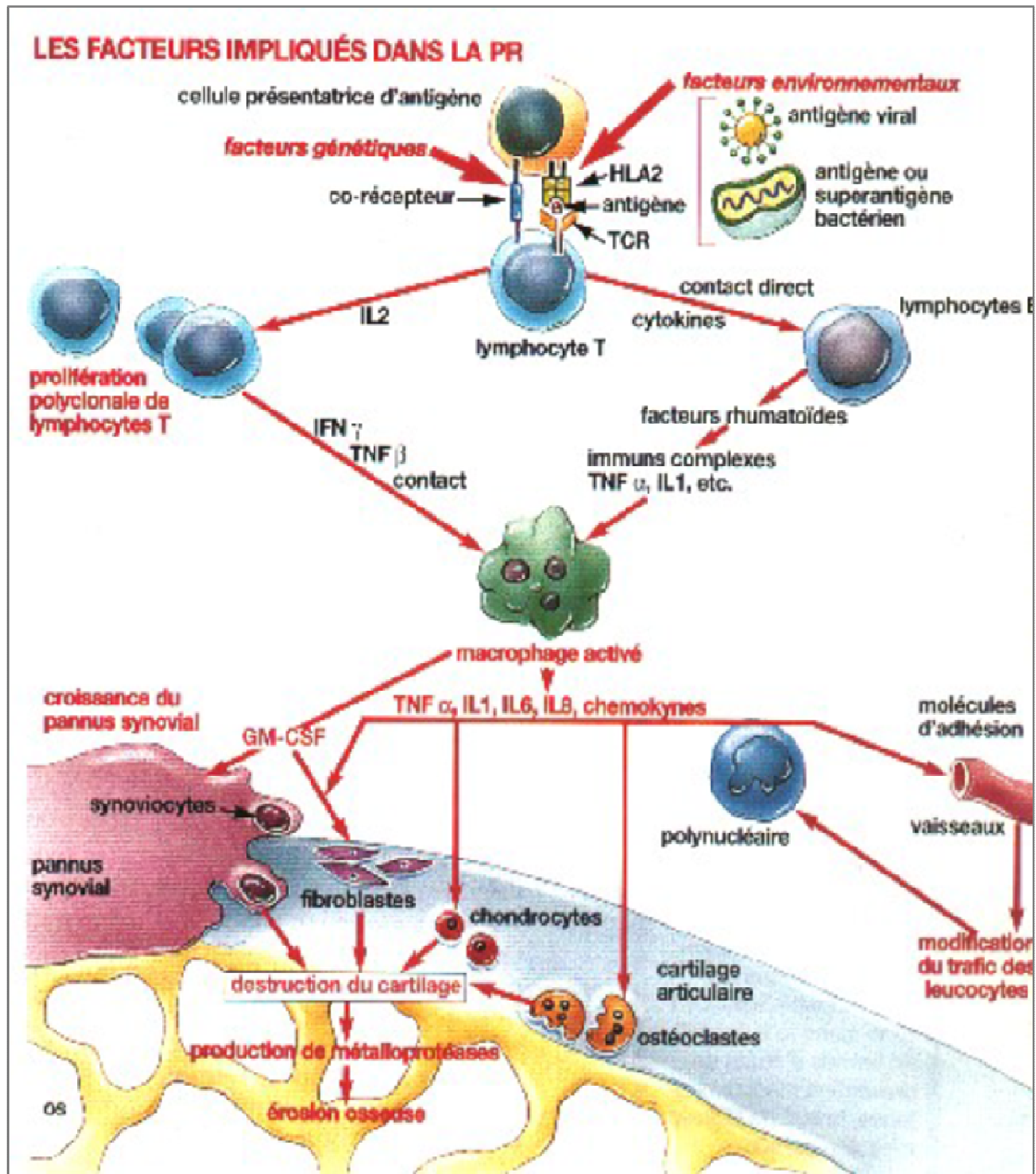


Figure26. Cellules et médiateurs impliqués dans l'inflammation rhumatoïde [166]

III.4 CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

III.4.1 POLYARTHRITE RHUMATOIDE DEBUTANTE

III.4.1.1 CRITERES DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de la PR doit être fait aussi précocement que possible car, c'est au stade du début que les traitements ont le plus de chance d'être efficaces. Cette « fenêtre d'opportunité thérapeutique » est d'autant plus capitale qu'à ce stade de la maladie, il n'y a pas encore de lésions irréversibles (aucune déformation ou lésion radiologique) et les traitements de « fonds » actuels sont capables de limiter la progression de la maladie.

Savoir évoquer, devant une polyarthrite débutante, le diagnostic de PR est donc fondamental. A ce stade où n'existe aucune déformation, de nombreux problèmes diagnostiques se posent. La précocité du diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des symptômes est cruciale car l'instauration rapide d'une thérapie adaptée à l'activité de la PR va conditionner le devenir structural et fonctionnel du patient [167-172]. Cependant le diagnostic d'une PR n'est pas toujours aisé dans les formes débutantes car il n'y a pas de test biologique ou radiographique suffisamment sensible et spécifique pour affirmer le diagnostic.

Cependant, les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) révisés en 1987^[173] (tableau 5) utilisés autre fois comme un gold standard du diagnostic, ils ne sont pas adaptés à la PR débutante^[174-176]. Ils sont peu performants pour le diagnostic précoce de la PR, car il est rare que la polyarthrite soit d'emblée séropositive, nodulaire, érosive et ils sont utilisables pour classer les patients dans des groupes homogènes après deux ans de suivi mais pas lors de la première consultation^[177]. Pour contourner ce problème de subjectivité dans le diagnostic de la PR débutante, de nouveaux critères à la fois de classification et de diagnostic viennent d'être élaborés et publiés par l'ACR et l'EULAR en 2010 (tableau 6)^[178-180]. Leur but est d'identifier les rhumatismes inflammatoires débutants susceptibles d'évoluer vers une indication de recours précoce à un traitement de fond par le méthotrexate.

Le clinicien doit évoquer la possibilité d'une PR en présence d'au moins une synovite (clinique ou sur examen complémentaire : échographie et/ou IRM articulaire) et l'absence de toute autre étiologie définie (on exclut les localisations des premières MTP et les IPD), le diagnostic peut être retenu si le patient a au moins une érosion radiographique ou alors s'il a plus de six points selon la cotation proposée par ACR/EULAR (tableau 6).

En absence de diagnostic et de traitement précoce, l'évolution se fait de façon progressive sur plusieurs années ainsi, le nombre d'articulations touchées augmente, le cartilage, l'os et les structures péri articulaires (capsule, tendons) sont détruits, conduisant aux déformations caractéristiques de la PR (figure27).



Figure27. Déviation cubitale, doigt en boutonnière ,déformation du pouce en « Z »

Tableau 5. Critères de classification d'une PR selon l'ACR 1987 (sensibilité de 91% et Spécificité de 89%) [173]

1-Raideur matinale	raideur articulaire ou péri articulaire matinale durant au moins une heure.
2. Arthrite d'au moins 3 articulations	gonflement des parties molles, touchant au moins 3 articulations simultanément, observé par un médecin et dû à une hypertrophie des tissus mous ou à un épanchement articulaire. 14 articulations ou groupes d'articulations sont à prendre en compte : IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles et MTP.
3. Arthrite touchant la main	gonflement d'au moins une articulation des mains (IPP ou MCP ou poignet), observé par un médecin.
4. Arthrite symétrique	atteinte articulaire simultanée symétrique (une atteinte bilatérale sans, symétrie absolue des MCP, IPP ou MTP est acceptée)
5. Présence de nodules rhumatoïdes	nodules sous-cutanés, au niveau des proéminences osseuses, des surfaces d'extensions, ou dans les régions périarticulaires, observés par un médecin.
6. Facteur rhumatoïde	sérologie rhumatoïde positive (taux anormal par toute méthode où les résultats sont positifs chez moins de 5 % de sujets témoins normaux).
7. Signes radiologiques	Anomalies radiologiques typiques de PR sur les radiographies des mains (IPP, MCP) et des poignets, avec présence d'érosions ou de déminéralisation en bande.
<p>Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines.</p> <p>Au moins 4 des 7 critères doivent être présents pour retenir le diagnostic de PR.</p>	

Tableau 6. Nouveaux critères ACR/EULAR 2010 de prédiction de l'instauration d'un Traitement de fond de PR ^[180]

• PATIENTS ÉLIGIBLES POUR LA CLASSIFICATION	
1. Au moins une articulation avec synovite clinique certaine (gonflement)	
2. Synovite(s) non mieux expliquée(s) par une autre pathologie	
• CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE LA PR :	
- Calculer les scores des items A à D : Un score $\geq 6/10$ est nécessaire pour classer le patient comme atteint de Polyarthrite Rhumatoïde	
A. Articulations atteintes	
- 1 grosse articulation	0
- 2-10 grosses articulations	1
- 1-3 petites articulations (avec ou sans atteintes de grosses articulations)	2
- 4-10 petites articulations (avec ou sans atteintes de grosses articulations)	3
- > 10 articulations (au moins une petite articulation)	5
B. Sérologie (au moins une évaluation est nécessaire pour la classification)	
- FR négatif et ACPA négatif	0
- FR positif à taux faibles ou ACPA positif à taux faibles	2
- FR positif à taux élevés ou ACPA positif à taux élevés	3
C. Marqueurs d'inflammation (au moins une évaluation est nécessaire pour la classification)	
- CRP normale et VS normale	0
- CRP anormale et VS anormale	1
D. Durée des symptômes	
- < 6 semaines	0
- ≥ 6 semaines	1

III.4.1.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III.4.1.2.1 DEVANT UNE MONOARTHRITE

Devant une monoarthrite chronique il faut éliminer une arthrite infectieuse et notamment tuberculeuse, par l'étude cytologique et bactériologique du liquide synovial voire par biopsie synoviale.

III.4.1.2.2 / DEVANT UNE OLIGO OU UNE POLYARTHRITE

1- Polyarthrites d'origine infectieuse

- Polyarthrites infectieuses d'origine bactérienne.
- Les polyarthrites d'origine virale.
- Rhumatismes post-streptococciques

2- Rhumatismes inflammatoires

- Spondylarthropathies
- Les autres rhumatismes inflammatoires
 - **La pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR)**
 - **La polyarthrite œdémateuse du sujet âgé**
 - **Un rhumatisme inflammatoire paranéoplasique.**
 - **La maladie de Whipple**
 - **Le purpura rhumatoïde de l'adulte**
 - **Les rhumatismes intermittents**
 - **La sarcoïdose, la maladie de Behçet ou l'amylose primitive**

peuvent donner un tableau clinique proche de celui de la PR mais l'atteinte articulaire est exceptionnellement isolée.

3-Connectivites : La plupart des connectivites comportent des manifestations articulaires inflammatoires qui sont fréquemment inaugurales.

- **Maladie lupique** est l'un des principaux diagnostics différentiels de la PR, en particulier chez la femme jeune.

- **Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif** est fréquent. Le diagnostic différentiel avec la PR est souvent difficile puisque celle-ci peut également comporter un syndrome sec secondaire. Les polyarthralgies inflammatoires sont

habituelles, de même que la positivité du FR et la présence d'anticorps antinucléaires. Par contre un tableau de polyarthrite est beaucoup plus rare.

- **Sclérodémie systémique** et les **connectivites mixtes** peuvent au début donner un tableau clinique de polyarthrite proche de la PR.

4- Arthropathies métaboliques

- **Goutte polyarticulaire**
- **Chondrocalcinose**

5- L'arthrose : arthrose érosive, notamment digitale, s'accompagne parfois de poussées congestives simulant une PR. La localisation des atteintes articulaires et les signes radiographiques permettent de corriger le diagnostic.

III.4.2 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE A LA PHASE D'ETAT

III.4.2.1 MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

La PR une fois installée tend progressivement vers l'aggravation et l'extension des atteintes articulaires. Cette extension se fait souvent à l'occasion des poussées évolutives au cours desquelles des articulations jusqu'alors indemnes sont atteintes tandis que celles déjà intéressées s'aggravent. Les articulations touchées sont le siège d'une inflammation permanente et cela se traduit par une tuméfaction articulaire avec hydarthrose et parfois un épaissement considérable de la synoviale et secondairement des lésions ligamentaires et ostéo-cartilagineuses et des déformations irréversibles. Les déformations articulaires de la PR sont prévisibles. Toutes ces lésions, initialement réversibles, se fixent secondairement entraînant un handicap fonctionnel parfois majeur et des déformations inesthétiques [6,181]. Seuls le rachis dorsal, lombaire et les sacro-iliaques ne sont jamais touchés.

III.4.2.2 MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRES

Les manifestations extra-articulaires de la PR traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde qui peut toucher de nombreux tissus (cœur, poumon, rein...). Elles sont parfois au premier plan et la gravité de certaines localisations peut mettre en jeu le pronostic vital. Ces manifestations systémiques s'observent surtout dans les polyarthrites érosives, nodulaires, anciennes, fortement séropositives, ayant des anticorps antinucléaires. Les gènes HLADRB1*0401 et 404 sont souvent présents de manière homozygote [181].

III.5 SIGNES RADIOLOGIQUES

L'exploration radiographique standard est primordiale pour le suivi des patients atteints de PR. Elle fournit des renseignements diagnostiques et pronostiques. Elle permet en effet d'apprécier la sévérité de la dégradation articulaire.

Les signes radiologiques caractéristiques de la PR sont rarement visibles avant six mois d'évolution d'où l'intérêt de l'échographie et l'IRM articulaire à ce stade. Par contre à la phase d'état, des anomalies radiographiques typiques sont observées dans 80% des cas. Ils permettent de suivre l'évolution de la pathologie et de juger de l'efficacité des traitements de fond. Par ailleurs on estime que 30% des PR auront moins d'une érosion visible sur les radiographies au cours des trois premières années de la maladie. L'évolution radiographique est relativement linéaire mais progresserait plus rapidement pendant les 3 premières années de la maladie [182,183]. Les signes caractéristiques de la PR sont les érosions périarticulaires puis des géodes intra-osseuses juxta-articulaires et secondairement le pincement de l'interligne articulaire qui traduit la destruction du cartilage. L'association des érosions et des géodes osseuses et du pincement de l'interligne articulaire va contribuer à la destruction de l'articulation qui fait toute la gravité de la PR, notamment dans les formes sévères. Les signes débutent généralement aux mains, poignets et pieds et les radiographies de ces articulations doivent être systématiques dès le début de la maladie. La gravité de l'atteinte articulaire distale est souvent le reflet de l'atteinte des grosses articulations [6].

Il est recommandé d'effectuer un bilan radiologique dès le début de la maladie puis tous les six mois la première année et tous les ans au cours des trois années suivantes [184,185].

III.6. ANOMALIES BIOLOGIQUES

➤ **Un syndrome inflammatoire** non spécifique, avec augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (**VSG**), et/ou de la C Réactive Protéine (**CRP**), existe dans 90% des cas. Dix pour cent des PR ont une VS normale.

➤ **Les Facteurs Rhumatoïdes (FR)** est un anticorps-anti-gammaglobulinique qui appartient le plus souvent à la classe des IgM. Il peut être aussi de type IgA, IgG, IgD ou IgE [6]. Ces autoanticorps sont toujours dirigés contre les immunoglobulines G humaines ou animales. Au début de la PR, la recherche du FR est classiquement souvent négative et se positiviserait secondairement (six mois à un an en moyenne). La présence d'un taux significatif de FR à ce stade est un élément de mauvais pronostic [186,187]. A la **phase d'état**, le FR est présent dans **70 à 85 %** des cas, ce qui correspond aux PR dites "séropositives" par opposition aux PR "séronégatives" chez lesquelles il n'y a pas de FR décelable (20 - 30 %). Il semble qu'il y ait une certaine corrélation entre le titre de positivité du FR et la progression radiologique de la PR. De plus les PR graves ayant des signes extraarticulaires sont presque toujours très fortement séropositives [187,188, 189].

Les méthodes sérologiques classiques de détection des FR (**La réaction de Waaler-Rose** et le **test au latex**) ne mettent pratiquement en évidence que les FR de type IgM agglutinants. Ces 2 tests « historiques » sont de moins en moins utilisés, et ils sont remplacés par une des 2 techniques suivantes qui ont une bonne sensibilité et une meilleure spécificité :

La détection du FR par néphélométrie laser est une technique d'agglutination rapide, automatisée d'une bonne précision.

La détection du FR par ELISA, est une méthode très sensible de détection des FR qui peut déterminer les différents isotypes (IgM, IgA, IgG).

L'interprétation convenable des résultats de la détection du FR nécessite que le laboratoire précise la technique utilisée et exprime la réponse, si elle est positive, de manière quantifiée en unités internationales (UI).

➤ **ANTICORPS ANTI-PEPTIDES CITRULLINÉS :**

Les anticorps anti peptides citriques citrullinés (anti-CCP) sont un marqueur sérologique de la PR, présents dans 70% des cas dans les PR anciennes et 40% dans les PR débutantes dans la cohorte ESPOIR [190]. Ce marqueur n'est pas influencé par l'ancienneté de la maladie ni par les biothérapies mais celles-ci diminuent leur taux de 20 à 30 % [191]. On les trouve chez 6 à 40 % des patients souffrant de PR séronégatifs pour les FR, ce qui prouve l'indépendance entre FR et CCP [192].

Les anti-CCP ou ACPA (anti-citrullinated peptides antibodies) ont été décrit depuis plus de 40 ans (1964) comme étant le facteur anti-périnucléaire (APF) dans les cellules épithéliales humaines de la muqueuse jugale [193]. Suivi quinze ans plus tard par l'apparition des anticorps anti-Kératine (AKA) recherchés par **IFI** sur coupe d'œsophage de rat qui est kératinisé [194]. Cette terminologie prête à confusion. En effet, ces anticorps ne sont pas véritablement dirigés contre la kératine mais contre le stratum corneum. G. SERRE et son équipe [195] ont montré qu'il s'agit d'auto-anticorps de type IgG dirigés contre une protéine, la filaggrine (produit de clivage de la profilaggrine stockée dans les granules périnucléaires des kératinocytes du stratum corneum), qui joue un rôle dans l'assemblage des filaments intermédiaires des kératinocytes (anticorps anti-filaggrine : AFA). Cet anticorps reconnaît aussi la filaggrine épidermique humaine des kératinocytes. Bien que leur spécificité soit très élevée (95-100%), leur sensibilité était faible (36 à 55%) et les tests étaient difficilement reproductibles d'un laboratoire à un autre. Plus récemment on a montré que la filaggrine subissait d'importantes modifications sous l'effet d'une enzyme PADI4 (isoforme 4 de la peptidylarginine déiminase) et que les anticorps «anti-filaggrine» étaient dirigés contre des protéines déiminées (perte d'un résidu NH₂ d'un ou plusieurs de ses acides aminés arginine) dont les résidus arginines étaient transformés en citrulline (figure 28) [196-198].

La citrullination d'une protéine induirait donc une rupture de la tolérance immunologique avec production d'auto-anticorps, mais la réponse auto-immune en résultant ne serait pas spontanément arthritogène. Ce sont les peptides cycliques citrullinés synthétiques qui sont utilisés pour les identifier [199]. Ces autoanticorps ont ainsi rebaptisés peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) ou ACPA.

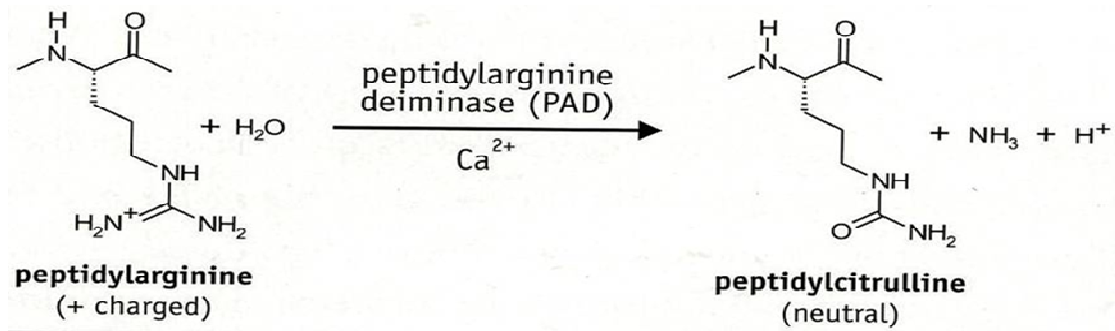


Figure 28. Citrullination des protéines

Pour le développement de la première génération ELISA commerciale, ce sont les peptides citrullinés cycliques extraits de la filaggrine humaine qui ont conduit à l'élaboration des « tests Elisa anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) de première génération» (anti-CCP1) [199]. La cible synoviale majeure de ces ACPAs était la fibrine citrullinée [200]. Puis de nombreuses autres protéines citrullinées ont été décrites (la vimentine : protéine entrant dans la constitution du cytosquelette, l' α -enolase : enzyme de la glycolyse ainsi qu'EBNA-1 : protéine du virus Epstein Barr [201-203]. Cela a donné lieu à la commercialisation de tests recherchant des anticorps dirigés spécifiquement contre ces peptides ; tests VPC (Astra, Milan, Italie) et MCV (Orgentec, Mainz, Allemagne) utilisant respectivement le peptide 1 d'EBNA et la vimentine citrullinée) ; De nouvelles Séquences peptidiques issues des protéines chaperonnes et d'enzymes de la voie glycolytique, complémentaires des précédentes. Actuellement, le **test Elisa anti-CCP de deuxième génération (anti-CCP2)**, contient un mélange de différents peptides citrullinés, conférant à ce test une sensibilité nettement plus élevée avoisinant les 90 % que le premier test tout en conservant une spécificité de pratiquement 100% (94-99 %) pour la PR [204,205]. Ce test représente la technique de référence qui est largement utilisé dans la littérature internationale. La détermination associée des anticorps anti-CCP et du FR pourrait augmenter la valeur prédictive positive par rapport à la détermination d'un seul test.

Les anticorps anti-CCP ont également une valeur pronostique car ils sont associés aux érosions articulaires [206-209]. Enfin, on a mis en évidence des anticorps anti-CCP dans le sérum de patients des mois et même des années avant le début de la PR (marqueur précoce)

ce qui appuie l'importance du rôle joué précocement par la citrullination des protéines [210]. La recherche d'ACPA au même titre que celle du FR doit actuellement faire partie du bilan biologique initial de tout rhumatisme inflammatoire périphérique débutant [211,212] tout en sachant que ces autoanticorps ne sont pas détectés dans plus de 30% des PR débutantes [213]. Un test anti-CCP3 est également commercialisé. La sensibilité de ce test serait équivalente à celle des tests VPC et MCV [214], mais sa spécificité pour la PR, de l'ordre de 88%, serait moindre que celle des anti-CCP2 [215]. A noter que les ACPA ont certainement un rôle pathogénique dans la PR en lien avec le tabac et les gènes HLA-DRB1 [216].

Autres pathologies pouvant induire la production d'ACPA :

La déimination des protéines survient lors de la mort cellulaire et au cours du stress oxydatif [217], deux évènements observés dans le tissu synovial rhumatoïde mais qui ne lui sont pas exclusifs. La présence des ACPAs n'est donc pas pathognomonique de la PR. Un taux très élevé d'anti-CCP (>50 UI) oriente fortement vers le diagnostic. En revanche, un taux plus faible doit être interprété en fonction du contexte clinique et peut orienter vers d'autres pathologies comme la maladie de Lyme [218], la sclérose en plaque [219], l'arthrite juvénile idiopathique [220], 5,7% des cas de syndrome de Sjögren primitif [221], particulièrement dans les formes cliniques latentes de PR, dans 7,8% des cas de lupus [222], et dans 8,5% des cas du rhumatisme Psoriasique [223]. Très rarement détectée au cours des infections par le virus de l'hépatite C (VHC) [224].

➤ Anticorps anti-nucléaires(AAN)

Ils sont présents dans 15 à 30% des cas, à un titre généralement assez faible. Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-RNP, anti-SSA ou anti-SSB) sont exceptionnels dans la PR sauf en cas de syndrome de chevauchement. Les PR ayant des AAN s'accompagnent plus fréquemment de manifestations extra-articulaires (en particulier d'un syndrome de Gougerot-Sjögren).

III.7. EVOLUTION ET PRONOSTIC

III.7.1 EVOLUTION

La PR est une maladie très hétérogène dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Il existe, des formes bénignes (20-30%), non destructrices, incluant même des cas de rémissions et des formes sévères (10 à 20%) avec soit des atteintes viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital, soit des destructions articulaires rapides sources d'un handicap fonctionnel important pouvant conduire à des degrés élevés d'invalidité dont les conséquences médico-économiques sont importantes pour la société [12,13]. La diminution de l'espérance de vie de la PR par rapport à la population générale de même âge varie en moyenne de 5 à 10 ans (essentiellement pour les formes sévères). Il s'agit donc non pas d'une maladie bénigne mais d'une maladie grave, handicapante et conduisant à un décès prématuré [6, 181,225]. Généralement, la mortalité est associée aux complications viscérales et/ou générales de la maladie combinées aux effets secondaires toxiques des traitements anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs.

III.7.2 FACTEURS PRONOSTIQUES

Cette grande hétérogénéité évolutive rend nécessaire, l'identification dès le début de la maladie, les formes ayant un risque d'évoluer vers une forme sévère afin d'adapter au mieux, les stratégies thérapeutiques [22,185, 186,226]. En 2010, la sévérité d'une PR est définie à la phase de début par une atteinte structurale (érosions radiographiques), un titre élevé de FR ou anti-CCP et /ou un syndrome inflammatoire biologique [227]. L'importance des lésions radiologiques initiales est considérée comme l'un des meilleurs marqueurs pronostiques de sévérité à moyen terme [186,228-235]. Les paramètres biologiques de l'inflammation sont actuellement parmi les meilleurs facteurs pronostiques de l'évolution radiologiques d'une PR débutante (VS, CRP). Pour la majorité des auteurs, le FR sérique est également un bon marqueur pronostic [229, 232,233, 236,237]. Plusieurs études montrent que les ACPAs sont associés à l'évolution radiologique ultérieure de la PR [206, 207, 209,238]. Par ailleurs, la combinaison des paramètres tels que la VSG ou la CRP, le FR, les ACPAs, le score radiologique initial voire les gènes HLA permettent d'estimer avec une précision de l'ordre de 80 à 90 % l'évolution ultérieure de la PR [232,233].

IV. PROTOCOLE D'ETUDE

IV.1 BUT DE L'ETUDE

De nombreuses études ont confirmé le rôle des allèles HLA-DRB1 et en particulier le rôle de l'EP dans la susceptibilité et la sévérité de la PR, mais cette association n'est pas universelle et elle ne se retrouve pas dans certaines populations. Il nous a paru donc intéressant d'étudier le rôle des allèles HLA classe II et celui de l'EP chez des patients Algériens atteints de PR.

Pour ce faire, nous avons analysé la distribution des allèles HLA-DRB1, de l'EP selon l'ancienne et la nouvelle classification et la distribution des allèles HLA-DQ chez des patients atteints de PR et les avons comparé à un groupe contrôle, à la recherche d'une éventuelle association entre les allèles HLA classe II et la PR, et d'une éventuelle corrélation avec la sévérité de la maladie et présence d'ACPAs.

IV.2 OBJECTIFS

IV.2.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Etudier l'association entre les allèles HLA classe II (DRB1 et DQ) et la susceptibilité à la PR.

IV.2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

Etudier l'association entre les allèles HLA classe II et les formes cliniques.

Etudier l'association entre les allèles HLA classe II et les anticorps anti-CCP.

IV.3 PATIENTS & METHODES

IV.3.1 TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une **étude cas – témoins**, prospective et uni centrique. Les patients ont été recrutés au service de rhumatologie de l'EHS de Douéra d'avril 2007 à décembre 2008.

IV.3.2 POPULATION D'ETUDE

CRITERES D'INCLUSION:

- **Identification des cas** : patient âgé de 16 ans et plus, remplissant au moins 4 des 7 critères pour la PR, tels que définis par l'ACR en 1987_[173], quel que soit le stade évolutif de la maladie et les traitements utilisés.
Consentement éclairé.
- **Identification des témoins** : sujet âgé de 16 ans et plus, sains, sans antécédent personnel ou familial de rhumatisme inflammatoire ou maladie systémique, volontaire et consentant.

CRITÈRES DE NON INCLUSION:

- Les patients ayant une PR à début juvénile
- PR associée à une autre connectivite en dehors du syndrome de Gougerot Sjögren secondaire.

TAILLE MINIMALE DE L'ÉCHANTILLON

Selon la littérature _[6], la fréquence de l'allèle à risque (DRβ1*01) est de 30% dans la population générale. En prenant 1 cas pour 1 témoin, un risque d'erreur de 1^{ère} espèce $\alpha = 5\%$, une puissance de 90%, les calculs donnent une taille minimale de l'échantillon de 152 sujets au total avec 76 cas et 76 témoins.

INSTRUMENT DE MESURE

Questionnaire : Une **fiche technique** (annexe 1) a été établie pour chaque patient au moment du recrutement. Elle comporte :

- Identification
- Données socio-démographiques
- Antécédents personnels et familiaux

- Données sur la maladie: date de début des symptômes, date du diagnostic, la durée de la raideur matinale, le nombre de réveils nocturnes, le nombre d'articulations douloureuses (NAD), le nombre d'articulations gonflées (NAG), évaluation globale douleur (0-10), évaluation globale patient, évaluation globale médecin, manifestations extra-articulaires, les différents traitements symptomatiques et de fond.
- L'auto-questionnaire HAQ (annexe 2) a été rempli par le médecin recruteur en interviewant le patient car la grande majorité avait un niveau d'instruction faible.
- Des radiographies standards des 2 mains et des deux poignets de face, des deux avants pieds de face et de 3 /4, du thorax et des radiographies des articulations cliniquement atteintes sont réalisées.
- Bilan biologique comportant une VSG, un hémogramme (FNS), une fonction rénale (créatinémie, urée sanguine) et transaminases hépatiques sont effectués.
- Bilan immunologique : l'étude immunosérologique à la recherche des autoanticorps (FR, ACPA et AAN), dosage de la CRP et le **typage HLA** sont effectués au laboratoire d'immunologie de l'institut Pasteur d'Alger

CRITERES D'EVALUATION DE LA MALADIE

▪ **L'activité de la maladie** est évaluée par le **DAS28** (Disease Activity Score) : il s'agit d'un indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR dans la version simplifiée de 1996 [239,240]. L'analyse se fait sur 28 sites articulaires (deux poignets, dix MCP, dix IPP, deux coudes, deux épaules et les deux genoux). Il est calculé à l'aide d'une calculette à partir de trois indices composites (NAD, NAG, VSG) à l'aide (annexe2).

▪ **Destruction ostéo-cartilagineuse** est évaluée par le **score de Sharp modifié** par Van Der Heijde (annexe 2) [241].

Le score global= score d'érosions + score de pincement ;

La valeur du score global s'étend de 0 à 448.

- **La capacité fonctionnelle** est évaluée par l'indice **HAQ** (Health Assessment Questionnaire): Cette échelle de qualité de vie explore la capacité à effectuer les gestes de la vie courante durant les huit derniers jours. Le score HAQ varie de 0 à 3_[242].

IV.3.3 ETUDE IMMUNO-SÉROLOGIQUE

- **Dosage de la CRP** : le taux de la CRP a été déterminé par Laser Néphélométrie en utilisant le BN200 Nephelometer Analyzer (Behring- BMD). **Un taux supérieur ou égal à 5mg/l est considéré comme élevé.**

- **Dosage du FR** : la recherche du FR a été effectuée par **laser néphélométrie** (LN), technique d'agglutination rapide, automatisée d'une bonne précision, permettant le dosage du FR d'isotypes IgM. Cependant, si la recherche revenait négative, on complète par la technique ELISA à la recherche des autres isotypes des FR. Le **FR est positif** si le taux est **supérieur ou égal à 40 UI/ml** (UI : unités internationales/millilitre).

ELISA : la technique immunoenzymatique simple sandwich quantitative, est une méthode très sensible de détection des FR d'isotypes IgA, IgG et IgM monomériques (TRITURUS). Cette technique a été utilisée après la technique de LN pour les sérums des patients dont la recherche des FR a été négative. Le **FR est positif** si le taux est **supérieur 18 UI/ml** (UI : unités internationales/millilitre).

- **Dosage des anticorps anti-peptides citrullinés cycliques de 2^{ème} génération (anti-CCP2) par test ELISA:**

Principe : La technique ELISA (**Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay**) est une technique **immunoenzymatique** de détection, quantitative qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps (EURO-IMMUN). L'antigène spécifique est un peptide cyclique citrulliné synthétique. Elle permet le dosage des autoanticorps humains d'isotype IgG anti-CCP2.

Le résultat était considéré **positif** quand le **taux est supérieur ou égale à 5 UR/ml** (UR : Unité relative/ millilitre).

▪ **Identification des AAN**

La recherche des AAN est faite par une technique IFI (immunofluorescence indirecte) sur frottis de cellules Hep2000 (Immunoconcept).

Principe : les échantillons dilués au 1/80 sont incubés, sur un frottis de cellules Hep2000. En cas d'échantillon positif, les anticorps spécifiques se lient à l'antigène. La fraction non fixée est éliminée par lavage au tampon PBS. Révélation des anticorps fixés à un conjugué « anti-Ig humaines (lapin) couplé à la FITC (Isothiocyanate de fluorescéine). Le conjugué non fixé est éliminé par lavage. Puis lecture au microscope à fluorescence permettant d'identifier l'aspect de la fluorescence obtenue et de donner un titre en cas de positivité, le titrage se faisant comme suit : 1/80, 1/160, 1/320, 1/1000 et >1/1000. L'identification parallèle des anticorps anti-ENA (Extractible Nuclear Antigens), pour les échantillons revenus positifs en AAN à un titre supérieur ou égal à 1/160, a été réalisée à l'aide d'une technique immunoenzymatique : ENA-LISA (BMD).

IV.3.4 Typage HLA

Extraction de l'ADN a été faite par une procédure standard (traitement par protéinase K pour hydrolyser les protéines, extraction au phénol et précipitation à l'éthanol 100% glacial (conservé à -20°C). Récupérer la méduse d'ADN à l'aide d'une pipette Pasteur et laisser sécher pendant 24 heures à température ambiante puis la mettre dans un tube Eppendorf et conserver le tube à +4°C.

Typage du HLA classe II par technique de réaction d'amplification en chaîne ou « polymerase chain reaction » (PCR) [243] spécifique d'allèle ou PCR « séquence spécifique » = PCR-SSP. Cette technique PCR a augmenté la sensibilité, la spécificité et la simplicité des méthodes d'étude des gènes. Elle implique la succession de cycles (une trentaine en général) comportant chacun trois étapes :

- Dénaturation de l'ADN double brin à tester en ADN mono-brin à 94°C ;
- Accolement des amorces spécifiquement sélectionnées et délimitant la zone génique à amplifier ;
- Extension à partir de ces amorces, c'est-à-dire copiage du brin matrice par action de l'enzyme Taq-polymérase thermostable, avec incorporation progressive mais rapide des nucléotides mis en excès dans le milieu réactionnel.

Au total, après 30 cycles, l'augmentation exponentielle du nombre de copies conduit à l'obtention d'environ 1.10^6 copies de gènes (figure 23). Selon le positionnement des amorces, la séquence amplifiée pourra être très spécifique ou non. Ainsi, l'on définit habituellement deux types d'amplifications :

- La **PCR dite générique** : les deux amorces de délimitation de zone à Amplifier sont positionnées dans des zones conservées non polymorphes ;
- La **PCR dite spécifique** : l'une des amorces (voir les deux) est sélectionnée quant à sa zone de complémentarité de séquence pour ne s'hybrider qu'avec une séquence déterminée spécifique d'un allèle ou d'un groupe d'allèles (PCR spécifique d'allèles ou PCR « séquence spécifique »= PCR-SSP).

On comprend tout l'intérêt de cette technique PCR dès lors que sont connues les séquences des différents allèles à évaluer. La sélection des amorces permettra l'amplification d'un fragment d'un gène qui sera identifié dans un second temps.

A ces variantes opératoires portant sur l'amplification elle-même, s'ajoutent des variantes portant sur l'identification du produit d'amplification. Ainsi, l'on distingue au moins trois groupes de méthodes.

- ✓ On peut utiliser des oligosondes spécifiques d'allèles ou de séquences (PCR-SSO) marquées radioactivement [244] ou par des enzymes [243], voir des produits fluorescents.
- ✓ Une autre méthode consiste en la digestion du fragment d'amplification : PCR-RFLP [245].
- ✓ L'électrophorèse peut également révéler la présence ou l'absence de produits d'amplification des réactions de PCR-séquences spécifiques ou PCR-SSP [246].

Le typage HLA dans cette étude, a été réalisé selon cette dernière méthode c'est-à-dire en utilisant la méthode des amorces spécifiques d'allèles : PCR-SSP (kits commerciaux MICRO SSP™ HLA DNA typing trays de One Lambda, kits Olerup SSP™ DQ-DR SSP Combi Tray et SSP AB).

$$\text{fréquence phénotypique} = (\text{nombre d'individu exprimant A} / \text{N}) * 100$$

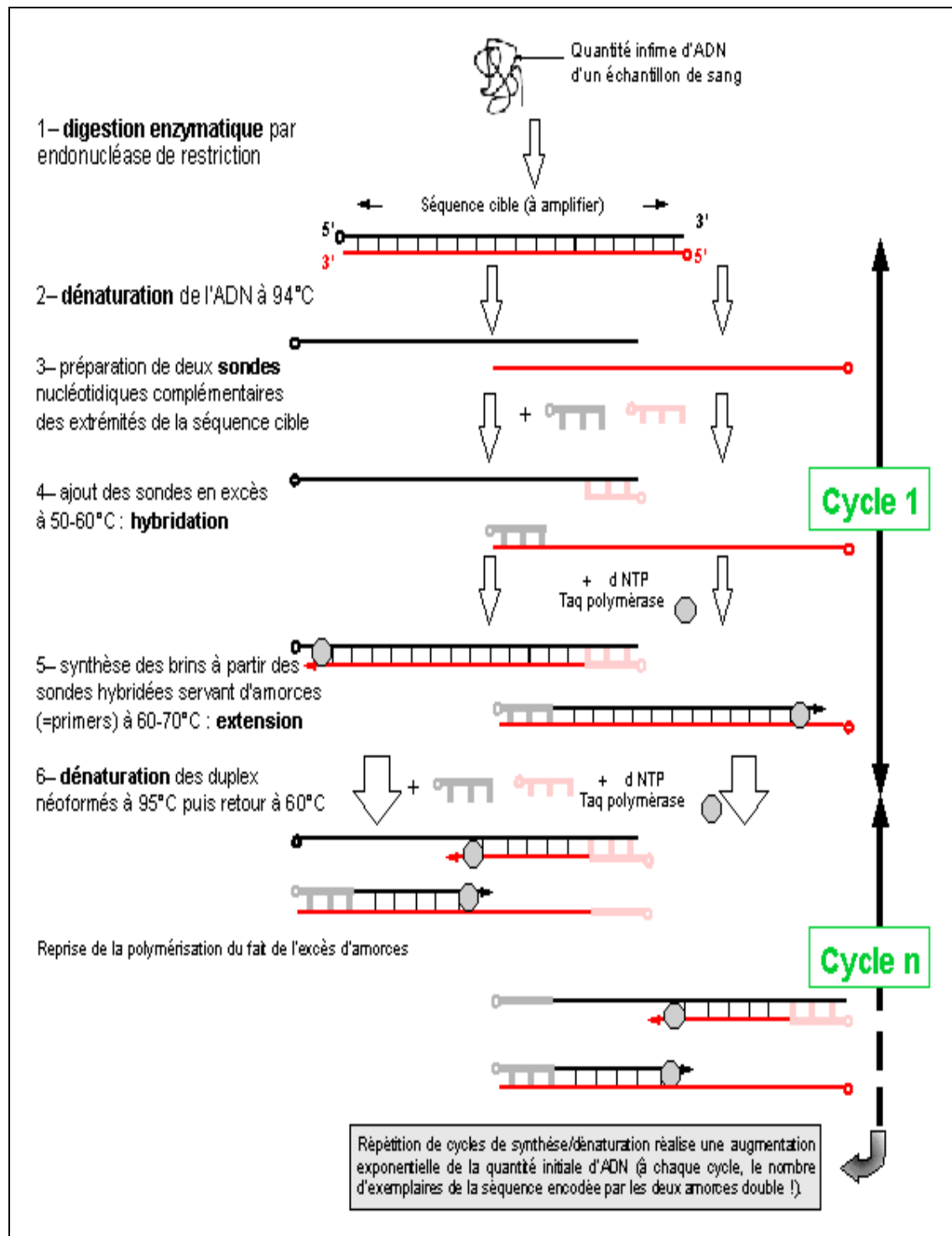


Figure 29. Principe de la PCR-SSP

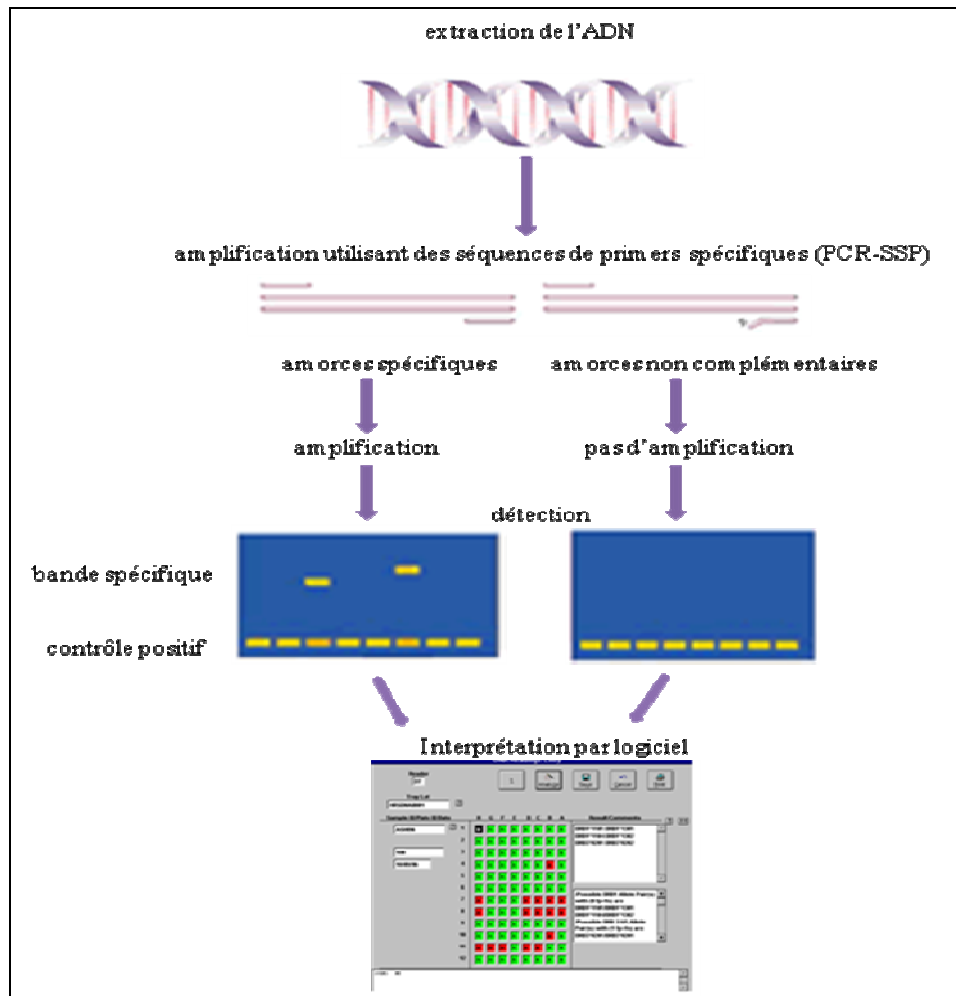


Figure 29 bis. Méthode des amorces spécifiques d'allèles : PCR-SSP

IV.3.5 ANALYSE STATISTIQUE

- **Analyse descriptive :**

Elle a fait appel à l'estimation de la moyenne, de l'écart type pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives.

- **Analyse des facteurs de risques potentiels**

Afin d'identifier les facteurs de risques pour la survenue d'une PR ainsi que les facteurs protecteurs, nous avons comparé un groupe de patients atteints de PR à un groupe contrôle, en analysant les phénotypes HLA qui sont hypothétiquement liés à la susceptibilité de développer une PR. La force de l'association entre le marqueur génétique et le risque de PR a été obtenue par le calcul des **odds ratios** selon la formule de Woolf. Par exemple, un odds ratio de 2 signifie que le risque de PR est doublé chez les porteurs du marqueur concerné, un odds ratio de 1 indique que le risque de PR n'est pas influencé par le marqueur, et un odds ratio de 0.5 signifie que le risque de PR est réduit de moitié. La comparaison des fréquences entre les patients et les témoins, a été faite avec le test de chi-carré corrigé par Yates ou par un test exact de Fischer. Les valeurs corrigées de p ont été calculées en multipliant p par le nombre d'allèles HLA testés (correction de Bonferroni). Les valeurs de p inférieures à 0.05 sont considérées statistiquement significatives. Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Compare 2.

IV.4 RESULTATS

IV.4.1 ANALYSE DESCRIPTIVE

1. Caractéristiques générales de la population

Sur un total de 257 patients atteints de PR et 200 témoins, non apparentés, recrutés, **159 patients** et **110 sujets sains** ont été retenus.

Les caractéristiques générales des patients et des sujets témoins sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques générales de la population étudiée

CARACTERISTIQUES	PATIENTS n=159	TEMOINS n = 110
Age (moyenne ±DS)	50,15 ± 13,25	27,3 ± 7,8
Sujet de sexe féminin n (%)	136 (85,6)	82 (74,5)
Sujet de sexe masculin n (%)	23 (14,5)	28 (25,5)
Sex- ratio	6	3

2. Caractéristiques démographiques des cas

▪ Age :

Au moment du recrutement, l'âge moyen des malades est de **50.15 ± 13.25 ans** avec des extrêmes de 22 et 79 ans.

Au début de la maladie, l'âge moyen des patients est de **38,6 ± 13,7 ans** avec des extrêmes de 17 et 73 ans. Pic de fréquence de la maladie se situe entre 17 et 39 ans.

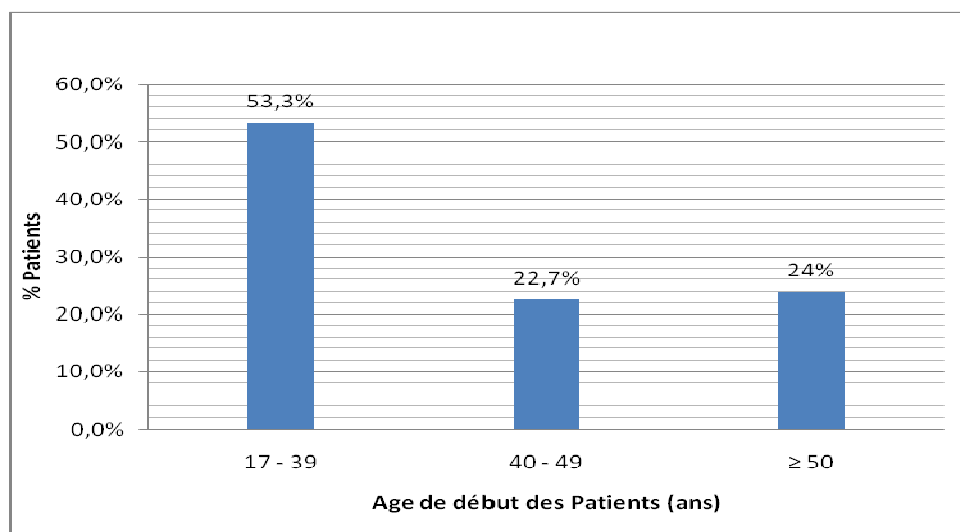


Figure 30. Répartition des PR selon l'âge de début

▪ **Sexe** : Les PR féminines représentaient **85,5 %** (136/159) des cas avec un **sex-ratio** de **6/1** (figure 31).

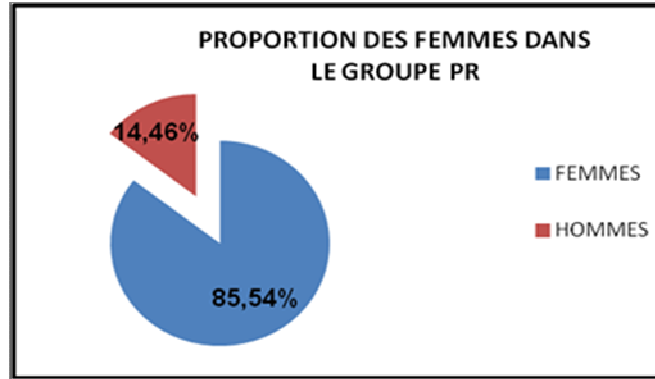


Figure 31. Répartition des PR selon le sexe

▪ **Lieu d'origine**

120 (75.47%) patients sont originaire de la région centre (Alger, Tipaza, Blida, Chlef, Ain defla, Média, M'sila, Tizi-Ouzou, Boumerdas, Bouira), 32 (20.13%) sont de l'Est, 6 (3.77%) sont originaire du Sud et 1patient (1%) de l'Ouest (tableau 8, fig 32).

Tableau 8. Répartition des patients selon le lieu d'origine

Lieu d'origine	Effectif n	Pourcentage (%)
Région centre	120	75,47
Est	32	20,13
Ouest	1	0,63
Sud	6	3,77

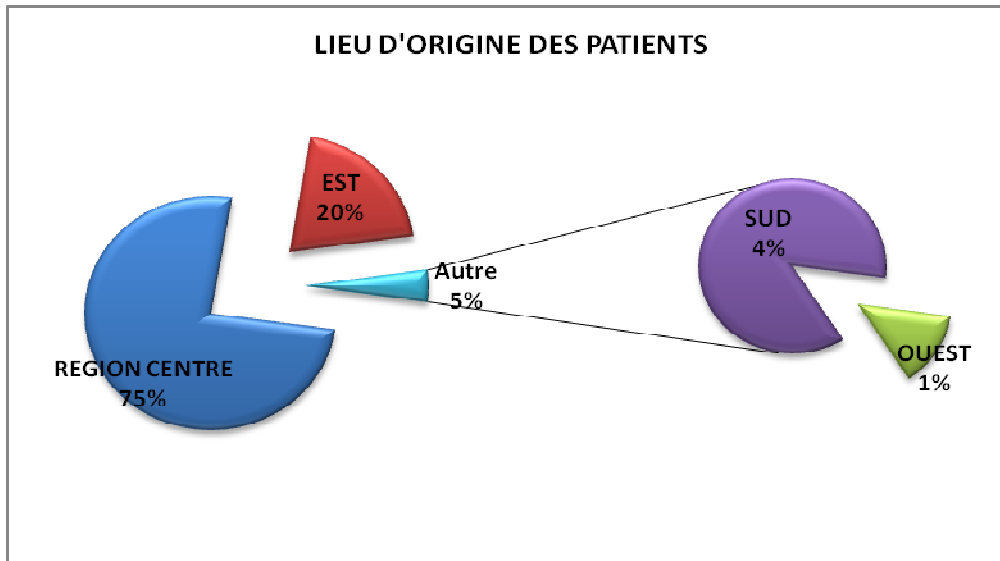


Figure 32. Répartition des patients selon le lieu d'origine

▪ **Antécédents personnels :**

- Fumeurs : 15(5.8%)
- Affections cardio-vasculaires : 56 (21.6%)
- DNID : 25(9.7%), DID : 3 (1.2%)
- Affections Thyroïdiennes: 14(5.4%)
- Tuberculose : 4 (1.6%) ;
- VHC (virus de l'hépatite C): 1(0.4%) ;
- Kyste hydatique opéré: 1(0.4%) ;
- DDB : 1(0.4%)

3. Caractéristiques cliniques

▪ **Durée d'évolution de la maladie :**

La durée moyenne d'évolution de la PR est de **11,7 ± 9.6 ans**.

15,1% des patients avaient une PR récente (évoluant depuis deux ans), tandis que 15.72% avaient une PR dont l'évolution ne dépassait pas cinq ans. Par contre, la majorité, soit 40%, avaient une affection ancienne évoluant depuis plus de dix ans (tableau 9, figure 33).

Tableau 9. Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution de l'affection

Durée d'évolution de la PR (années)	Effectif n	Pourcentage (%)
≤ 2	24	15,1
> 2 ≤ 5	25	15,72
> 5 ≤ 10	46	28,93
> 10	64	40,25

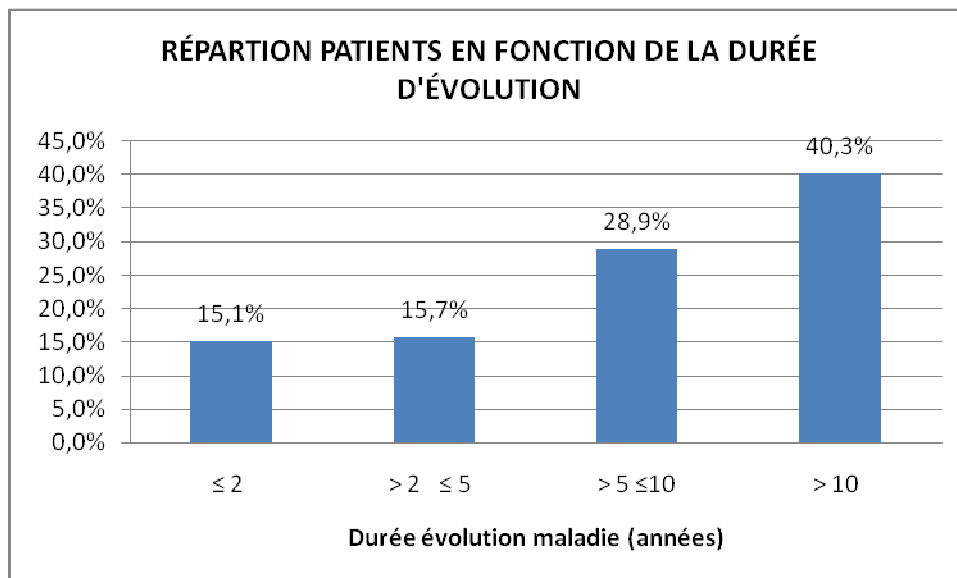


Figure 33. Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution de l'affection

• **Activité de la maladie :**

Le score moyen du **DAS 28** est de 4.14 ± 1.24 .

11.3% des PR sont en rémission et 88.8 % sont actives (tableau 10, figure34).

Tableau 10. Répartition des PR en fonction de l'activité de la maladie

Activité de la PR	Effectif n	Pourcentage(%)
<i>DAS 28 < 2,6</i>	18	11,32
<i>DAS 28 ≤ 3,2</i>	20	12,58
<i>3,2 > DAS 28 ≤ 5,1</i>	78	49,1
<i>DAS 28 > 5,1</i>	43	27,10

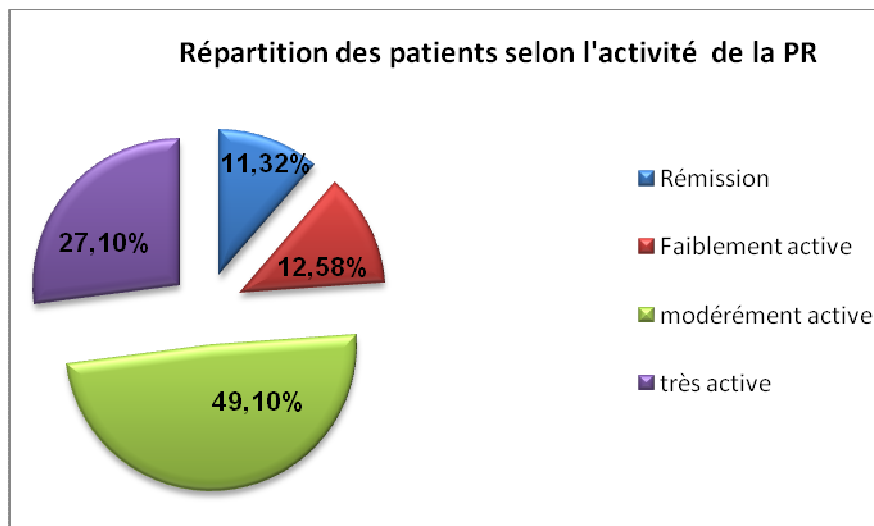


Figure 34. Répartition des PR en fonction de l'activité de la maladie

- **Evaluation du handicap fonctionnel :**

Le **HAQ moyen** est de **1.03 ± 0.77**. La majorité des patients, soit 78 % (124), présentent un handicap fonctionnel sévère (HAQ ≥ 0.5). Cependant, 13.2 % (21) présentent un handicap mineur (HAQ < 0.5) et environ 9%(14) ne présentent aucune gêne fonctionnelle (Figure 35).

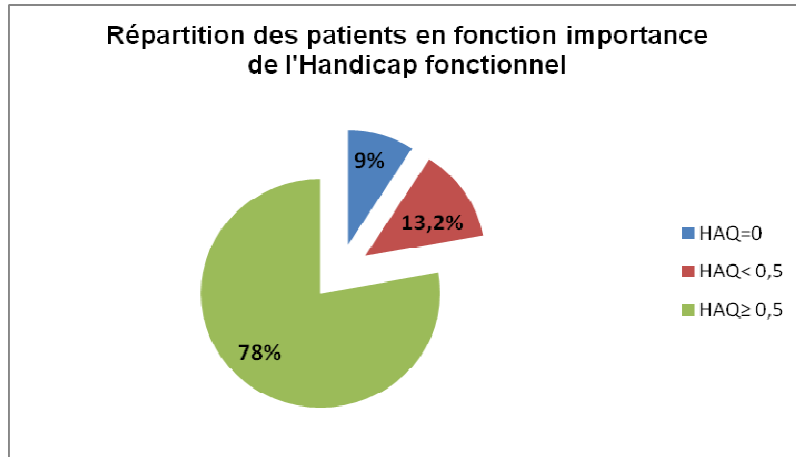


Figure 35. Répartition des malades en fonction de l'importance du handicap fonctionnel

4. Caractéristiques radiologiques

Nous avons utilisé le **score global de Sharp modifié** pour évaluer l'importance de la destruction ostéo-cartilagineuse.

La PR était érosive dans **74%** avec une **médiane** et **interquartile** de 45 [4 - 144] (fig 36).

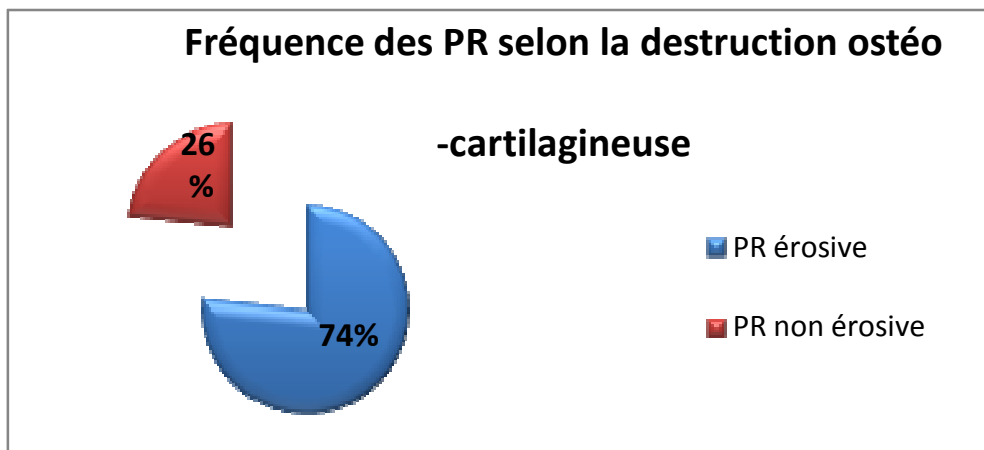


Figure 36. Répartition des malades en fonction du statut radiologique

5. Caractéristiques biologiques

- **VSG moyenne** est de 38.4 ± 26.2 mm à la 1^{ère} heure.
- **CRP** : Le taux moyen est de 22.9 ± 24.4 mg/l avec des extrêmes variant entre 3.1 et 136.3 mg/l.

6. Caractéristiques immunologiques

▪ Facteurs rhumatoïdes :

Le **FR** était retrouvé chez 118 patients soit **74,2 %** (Tableau 11). Le LN a détecté des FR chez 96 /159 patients (60,4 %) ; tandis que chez les PR séronégatives, la méthode ELISA a révélé 22/63 patients séropositifs donnant un total de 118 PR séropositives (74.2%).

Isotypes : IgM : 64,2%

IgA : 7,5%

IgG : 2,51%

▪ Anticorps anti-CCP2 :

Les ACPAs étaient **positifs** dans **81,02%** des cas (128/158) ; la recherche des Anti-CCP n'a pas été effectuée chez une patient (Tableau 11).

87,4% des PR, ont au moins un des deux autoanticorps (FR ou ACPAs).

▪ Anticorps Anti-Nucléaires:

Les AAN étaient positifs chez 38 patients (**23,3%**) (Tableau 11) à des titres variant entre $1/80^e$ et $1/320^e$ sauf dans deux cas où le titre était $>1/1000^e$ mais sans identification de cibles antigéniques. L'aspect homogène était prédominant, retrouvé chez 25 patients (15,7%), puis le moucheté chez 5 patients (3,1%), le nucléolaire dans un cas (0,63%), le membranaire dans deux cas (1,3%), le centromère dans trois cas (1,9%). L'identification d'association d'aspects, notamment homogènes et mouchetés dans deux cas (1,3%).

Tableau 11. Fréquence des FR, des ACPAs et les AAN chez les cas

Auto- Anticorps	Positif n (%)	Négatif n (%)
FR (UI/ml)	118 (74,2)	41 (25,8)
ACPA (UR/ml)	128(81,02)	30 (18,98)
FR et/ ou ACPA	139(87.4)	
AAN	37 (23, 3)	

7. Traitements

- **Corticoïdes :**

146 (91,8%) patients étaient sous prednisone à faible dose $6 \pm 3,6$ mg /jour.

- **Traitements de fond :**

La majorité des patients (139) étaient sous traitement de fond soit 87,4%.

92% étaient sous méthotrexate et 8% sous léflunomide.

- **Traitement chirurgical :**

La chirurgie a été pratiquée chez 10,7% des patients.

PTH bilatérale : 29.4%

PTH unilatérale : 23.5%

PTG : 17.6%

Synovectomie: 29.4%

IV.4.2 ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUES POTENTIELS

IV.4.2.1 Répartition des allèles DRB1 chez les patients atteints de PR et Chez les témoins

IV.4.2.1.1. Résultats du typage générique chez les patients et les témoins :

Les résultats sont représentés dans le tableau 12. Il existe une augmentation statistiquement significative de l'allèle **HLA-DRβ1*04** chez les patients atteints de PR en comparaison avec ce qui a été trouvé chez les témoins (30.5% vs 12.8%, $p < 2.10^{-6}$, OR = 2.98, IC 95% : 1,84 – 4,9).

De plus, 18 patients atteints de PR étaient homozygotes pour DRB1*04, contre un sujet sain (tableau 12).

La fréquence phénotypique de **DRβ1*04** était de 49.7% chez les patients atteints de PR et de 25.7% chez les témoins ($p < 10^{-4}$, OR= 2.89, IC95% [1.703 to 4.945]).

Par ailleurs, la fréquence des allèles **HLA-DRβ1*07** et ***08** était diminuée dans le groupe PR par rapport au groupe témoin et la différence était statistiquement significative ([7,6% vs 14,7%, $p < 8.10^{-3}$, OR=0.47, IC 95%:0,26-0,86] ; [0,6% vs 3,7%, OR=0,17, IC95% : 0,01- 0,85]).

Les allèles DRB1*01 et DRB1*10 étaient surreprésentés chez les patients, mais aucun n'atteignait le seuil significatif de 0.05 (tableau 12).

Pour les autres allèles DRB1*03, DRB1*09, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15 et DRB1*16, leurs fréquences respectives étaient identiques dans les deux groupes.

Tableau 12. Fréquences des allèles HLA-DRβ1 et DQβ1 chez les patients atteints de PR et chez les témoins

Allèles HLA-DRβ1 et DQβ1	PR 2n=318		Témoins 2n=220		P values	OR	IC 95%
	n	Fréquence allélique%	n	Fréquence allélique%			
DRβ1*01	25	7,9	12	5,5	0.37		
DRβ1*03	38	11.9	32	14.5	0.5		
DRβ1*04	97	30.5	28	12,8	2 .10⁻⁶	2,98	1,84 – 4,91
DRβ1*07	24	7,6	32	14,7	0,008	0,47	0,26 – 0,8
DRβ1*08	2	0,6	8	3,7	0,01	0,17	0,017 – 0,85
DRβ1*09	4	1,3	6	2,8	0,2		
DRβ1*10	13	4,1	6	2,8	0,4		
DRβ1*11(5)	35	11	33	15	0,15		
DRβ1*12(5)	5	1,6	1	0,9	0,4		
DRβ1*13(6)	7	2,2	5	2,3	1		
DRβ1*14(6)	7	2,2	5	2,3	1		
DRβ1*15(2)	27	8,8	25	11,5	0,31		
DRβ1*16(2)	12	3,8	8	3,7	0,95		
DQβ1*02	61	19.8	53	27.9	0.04	0.64	0.41 - 0.99
DQβ1*03	144	46.7	60	31.6	10 ⁻³	1.90	1.28 - 2.84
DQβ1*04	7	2.3	7	3.7	0.5		
DQβ1*05	62	20.1	33	17.4	0.5		
DQβ1*06	34	11	37	19.5	0.01	0.51	0.29 – 0.88

OR : odds ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%

fréquence allélique = (nombre d'allèles A / 2N) * 100

IV.4.2.1.2. Résultats du typage allélique à haute résolution des allèles DRB1 Chez les patients et les témoins

Le typage à haute résolution n'a pu être effectué que chez 154 patients atteints de PR et 95 sujets sains et les résultats sont représentés dans le tableau 13.

Nous retrouvons que seule l'allèle **DRB1*0405** était fortement **associé à la maladie** ($p < 6,8 \cdot 10^{-5}$, OR=4.30, IC95% : 1.95 - 10.75). Quatre patients étaient homozygotes pour **DRB1*0405** et aucun sujet parmi les contrôles.

Une association avec l'allèle DRB1*0401 était suggérée [2.6% chez les malades et 0% chez les témoins, $p < 0.02$, OR ajusté=10.78] (tableau 13). Cependant, la correction de Bonferroni aboutit à une valeur non significative de p ($p < 0.32$). Un patient était homozygote pour **DRB1*0401** et aucun sujet parmi les contrôles.

Les autres sous-types de l'allèle DRB1*04 (0404, 0402 ...), de l'allèle DRB1*01 (0101, 0102) ainsi que l'allèle DRB1*1001, étaient plus fréquents chez les cas que chez les témoins mais sans atteindre le seuil de la signification (tableau 13).

Les autres allèles DRB1 connus pour porter l'EP, DRB1*01 et *10 n'étaient pas associés à la PR bien que leurs fréquences soient nettement augmentées dans le groupe PR par rapport au groupe de sujets sains (tableau 13).

IV.4.2.1.3. L'épitope partagé et la susceptibilité à la PR (voir tableau 14)

La fréquence des allèles **HLA-DRB1*SE+** (*0101,*0102,*0401,*0404,*0405,*0410,*0413,*1001), était significativement augmentée dans le groupe PR par rapport au groupe des sujets sains (59.1% vs 25.3%, $p < 2 \cdot 10^{-7}$, OR=4.27, IC95% : 2.43-7.56). Ceci résulte d'une augmentation significative du sous-type HLA-DRB1*0405 (tableau 14, fig 37).

De plus, il existe une nette prédominance d'« homozygotes » (SE/SE) chez les PR (9.1% vs 1.05%, $p < 0.01$, OR=9.4, IC95% : 1.37 - 401.61) par rapport aux témoins sains (tableau 14, fig 37).

Tableau 13. Fréquences des allèles HLA-DRβ1 chez les patients atteints de PR et chez les témoins

Allèles HLA-DRβ1*	PR 2n=308		Témoins n=190		P values	OR	IC 95%
	n	Fréquence allélique%	n	Fréquence allélique%			
0101	5	1,6	0	0	0,1		
0102	19	6,2	7	3,7	0,3		
0113	1	0,32	0	0	1		
0118	0	0	1	0,53	0,2		
03	38	12,4	28	14,74	0,5		
0401	8	2,6	0	0	0,02		
0402	15	4,9	10	5,3	0,8		
0403	5	1,6	2	1,05	0,7		
0404	7	2,3	4	2,1	1		
0405	49	15,9	8	4,2	6,8.10 ⁻⁵	4,30	1,95-10,75
0406	2	0,65	2	1,05	0,6		
0407	1	0,32	0	0	0,1		
0410	2	0,65	0	0	0,2		
0412	0	0	1	0,53	0,2		
0413	2	0,65	0	0	0,2		
0415	1	0,32	0	0	0,1		
0448	2	0,65	0	0	0,2		
0450	1	0,32	0	0	0,1		
0451	1	0,32	0	0	0,1		
0453	1	0,32	0	0	0,1		
0466	0	0	1	0,53	0,2		
07	23	7,5	28	14,7	0,01	0,47	0,24 - 0,87
08	2	0,65	7	3,7	0,03	0,17	0,01 - 0,91
0901	4	1,3	5	2,6	0,4		
1001	13	4,2	6	3,2	0,6		
1101	16	5,2	7	3,7	0,5		
1102	4	1,3	6	3,2	0,1		
1104	11	3,6	12	6,3	0,2		
1118	1	0,32	0	0	0,1		
1119	0	0	1	0,53	0,2		
1134	1	0,32	0	0	0,1		
12	5	1,6	1	0,53	0,5		
1301	2	0,65	2	1,05	0,9		
1302	6	1,9	9	4,73	0,1		
1303	13	4,2	5	2,6	0,4		
1311	1	0,32	0	0	0,1		
1333	2	0,65	0	0	0,2		
1359	0	0	1	0,53	0,2		
1381	1	0,32	0	0	0,1		
1401	0	0	2	1,05	0,2		
1430	0	0	1	0,53	0,2		
1438	1	0,32	0	0	0,1		
1440	2	0,65	0	0	0,2		
1442	2	0,65	0	0	0,2		
1446	1	0,32	1	0,53	1		
1470	0	0	1	0,53	0,1		
1501	14	4,6	14	7,4	0,2		
1502	8	2,6	6	3,2	0,9		
1503	2	0,65	4	2,1	0,3		
1507	1	0,32	0	0	0,1		
15	2	0,65	0	0	0,2		
16	11	3,6	6	3,2	1		

Cinq patients atteints de PR et quinze sujets sains n'ont pas eu de typage allélique à haute résolution par manque de réactifs.

Tableau 14. Distribution de l'EP chez les patients atteints de PR et chez les témoins

GENOTYPES	PR	Témoins	P values	OR	IC 95%
	n=154	n=95			
	n(%)	n(%)			
SE/X	77(50)	23(24.2)	6.10⁻⁵	3.13	1.72- 5.78
*0101/X	5	0			
*0102/X	16	6			
*0401/X	3	0			
*0404/X	5	4			
*0405/X	37	7			
*0410/X	1	0			
*1001/X	10	6			
SE/SE	14(9.1)	1(1.05)	0.01	9.4	1.37 -401.61
*0401/*0401	1	0			
*0401/*0413	2	0			
*0401/*1001	1	0			
*0404/*0404	1	0			
*0405/*0405	4	0			
*0405/*0102	3	1			
*0405/*1001	1	0			
*0410/*1001	1	0			
SE+	91(59.1)	24(25.3)	2.10⁻⁷	4.27	2.43- 7.56
SE-(X)	63(40.9)	71(74.7)	2.10⁻⁷	0.23	0.12-0.42

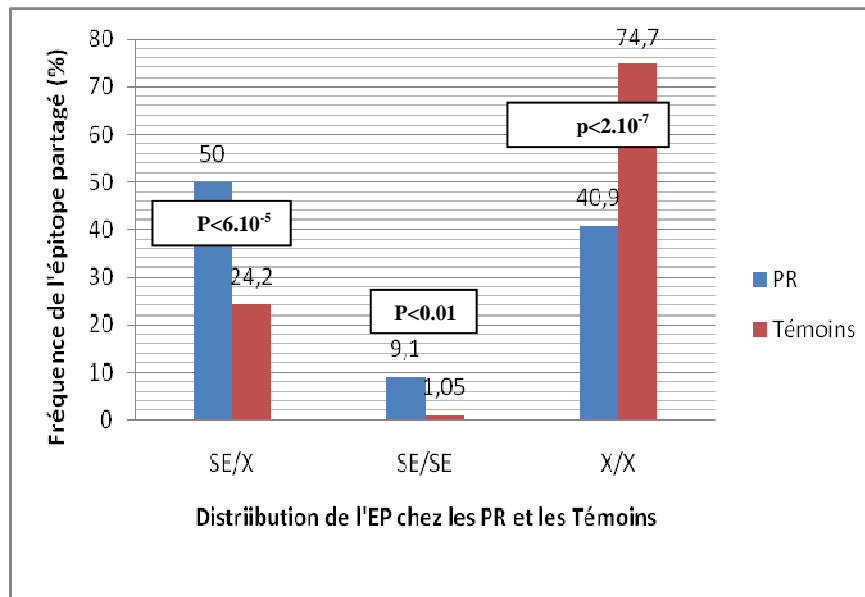


Figure 37. Distribution de l'épitope partagé chez les patients atteints de PR et chez les témoins

- **Comparaison des formes PR/SE+ et PR/SE- :**

Le tableau 15 résume les caractéristiques des PR/SE+ et PR/SE- . En comparant les deux formes, on constate qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre l'âge, le sexe, l'âge de début de la maladie, la durée d'évolution et le taux de la CRP.

Egalement, on ne retrouve pas d'association entre l'EP et l'existence d'érosions osseuses, du handicap fonctionnel et des manifestations extra-articulaires (tableau 15). Concernant la production d'autoanticorps, seule la présence des ACPAs était liée d'une façon statistiquement significative à l'EP [$p < 0.04$, **OR=2.39** (1.052-5.491)] (tableau 15).

Tableau 15. Comparaison des PR associées à l'épitope partagé (PR/SE+) à celles qui ne le sont pas (PR/SE -)

CARACTERISTIQUES	PR/SE+ n=91	PR/SE- n=63	P values	OR (IC95%)
Age (ans)	48.7±13	51.5 ±13.5	0.09	
Sexe F(%)	88	82.5	0.3	
Age de début (ans)	38.3 ± 13.2	38.4 ±14.4	0.7	
Durée d'évolution (ans)	11 ± 8	13 ± 11.2	0.18	
CRP m (mg/l)	22.6 ± 24.6	22 ± 24.1	0.8	
Erosion +(%)	70	85.7	0.07	
FR+ (%)	58.2	60.3	0.7	
ACPAs (%)	83.3	69.8	0.04	2.39 (1.052-5.491)
AAN (%)	28.6	21	0.2	
HAQ m	0.98 ±0.82	1.07 ± 0.68	0.5	
Manifestations extra articulaires (%)	29.7	28.6	0.8	

PR/SE+= PR associée à l'épitope partagé, PR/SE- = PR non associée à l'épitope partagé

IV.4.2.1.4. Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ selon la nouvelle classification du Montcel et al :

Les classes d'allèles **S₂** et **S_{3P}** apparaissent associées à la susceptibilité à la PR ; ces deux classes sont plus fréquentes chez les patients atteints de PR comparativement au groupe des sujets sains [(6.8% vs 2.6%, $p < 0.04$, OR=2.71, IC95% : 1.05 – 8.17) ; (30.8% vs 13.2%, $p < 7.10^{-5}$, OR=2.94, IC95% : 1.82 – 4.84)] (tableau 16).

Dix patients étaient homozygotes pour les allèles **S_{3P}** et 1 sujet parmi les contrôles. Deux patients étaient homozygotes pour les allèles **S₂** et aucun sujet parmi les contrôles.

Les classes d'allèles **S₁** et **X** sont significativement moins fréquentes dans le groupe des PR puisque protectrices en terme de susceptibilité [(17.5% vs 26.8%, $p < 0.01$, OR=0.58, IC95% : 0.37- 0.89) ; (30.8% vs 43.2%, $p < 5.10^{-3}$, OR= 0.59, IC95% : 0.40 – 0.86)] (tableau 16).

Sept patients étaient homozygotes pour les allèles **S₁** et 8 sujets parmi les contrôles. Dix patients étaient homozygotes pour les allèles **X** et dix neuf sujets parmi les contrôles.

Cependant, la fréquence des allèles **S_{3D}** était plus augmentée chez les cas que chez les témoins mais sans atteindre le seuil de la signification (30.8 % vs 13.2%, $p < 0.93$) (tableau 16). Cinq patients étaient homozygotes pour les allèles **S_{3D}** et aucun sujet parmi les contrôles.

Tableau 16. Fréquence des allèles HLA-DRB1 selon la nouvelle classification du Tazenas du Montcel et al

Classes	Allèles DRB1	70	71	72	73	74	Patients 2n=308		Témoins 2n=190		p	OR	IC95%
							n	Fq allélique %	n	Fq allélique %			
S1	*0103 *0404 *1102 *1103 *1301 *1302 *1304 *1323	D	E	R	A	A	54	17.5	51	26.8	0.01	0.58	[0.37-0.89]
	*15	Q	A	R	A	A							
S2	*0401	Q	k	R	A	A	21	6.8	5	2.6	0.04	2.71	[1.047-8.17]
	*1303	D	K	R	A	A							
S_{3D}	*1101 *1104 *1112 *12 *1305 *1306 *1325 *1422 *16	D	R	R	A	A	43	14	27	14.2	0.93	0.98	[0.58- 1.66]
	*0101 *0102 *0404 *0408 *0405 *0410	Q	R	R	A	A							
S_{3P}	*0101 *0102 *0404 *0408 *0405 *0410	Q	R	R	A	A	95	30.8	25	13.2	7.10 ⁻⁵	2.94	[1.82- 4.84]
	*1001	R	R	R	A	A							
X	*03	Q	K	K	G	R	95	30.8	82	43.2	5.10 ⁻³	0.59	[0.40-0.86]
	*0403 *0406 *0407 *0411	Q	R	R	A	E							
	*07	D	R	R	G	Q							
	*08	D	R	R	A	L							
	*0901 *1401 *1404	R	R	R	A	E							

Fq = fréquence allélique

IV.4.2.2. Répartition des allèles DQB1 chez les patients atteints de PR et chez les témoins

Le typage générique des allèles **DQB1** révélait une augmentation significative de la fréquence des allèles DQB1*03 chez les patients atteints de PR comparativement au groupe témoins. Le tableau 12 résume les résultats de la répartition des allèles DQB1 chez les patients atteints de PR et chez les témoins.

Par contre, la fréquence des allèles DQB1*06 était diminuée d'une façon significative dans le groupe PR par rapport au groupe témoins (tableau 12). L'allèle DQB1*02 semble être protecteur contre la maladie ($p < 0.04$, OR = 0.64, IC95% : 0.41-0.999), mais la correction de Bonferroni aboutit à une valeur non significative de p ($p < 0.2$) (tableau 12).

La fréquence de l'haplotype DRB1*04-DQB1*03 était significativement plus élevée chez les patients atteints de PR que chez les témoins (23,7% vs 10%, $p < 10^{-4}$, OR= 2.80, IC 95% : 1.59-5.08) (tableau 17).

En revanche, l'haplotype DRB1*07-DQB1*02 était diminué d'une façon significative chez les malades par rapport au groupe témoins (2.6% vs 10%, $p < 10^{-3}$, OR=0.24, IC95% : 0.09- 0.59) (tableau 17).

Le typage à haute résolution des allèles DQB1 n'a pu être réalisé.

Tableau 17. Répartition des haplotypes HLA DR-DQ les plus fréquents chez les patients atteints de PR et les témoins

Haplotypes HLA DRB1-DQB1	PR n=154	Témoins n=95	P values	OR	IC95%
	n (fréquence allélique %)	n (fréquence allélique %)			
04-03	73(23,7)	19(10)	10 ⁻⁴	2.80	1.59-5.08
03-02	30(9.7)	21(11)	0.7		
11-03	24(7.8)	15(7.9)	1		
15-06	19(6.2)	20(10.5)	0.07		
13-03	14(4.6)	4(2.11)	0.16		
07-03	12(3.9)	5(2.6)	0.4		
04-02	11(3.6)	5(2.6)	0.7		
04-05	10(3.3)	4(2.1)	0.6		
10-05	10(3.3)	3(1.6)	0.4		
07-02	8(2.6)	19(10)	0.001	0.24	0.09- 0.59
01-02	8(2.6)	3(1.6)	0.6		
01-03	8(2.6)	3(1.6)	0.6		
16-05	8(2.6)	5(2.6)	1		
13-06	7(2.3)	9(4.7)	0.2		
01-05	6(1.9)	1(0.5)	0.3		
11-05	6(1.9)	4(2.1)	1		
15-03	6(1.9)	1(0.5)	0.3		
03-05	4(1.3)	3(1.6)	1		
14-05	4(1.3)	5(2.6)	0.6		
04-04	3(0.97)	0(0)	0.4		
07-05	3(0.97)	2(1.05)	1		
10-03	3(0.97)	3(1.6)	0.8		
12-03	3(0.97)	1(0.5)	0.6		
13-05	3(0.97)	4(2.1)	0.3		

IV.4.3 RELATION ENTRE LES ALLELES HLA CLASSE II ET LES FORMES CLINIQUES.

Pour établir de possibles liaisons entre les formes cliniques à savoir les formes érosives ainsi que les formes séropositives et les allèles HLA-classe II, nous avons étudié la distribution des allèles DRB1 et de l'EP dans la population malade en fonction du score radiologique et du statut sérologique (FR et ACPA).

IV.4.3.1 RELATION ENTRE LES ALLELES HLA-DRB1*SE+ ET DESTRUCTION OSTEO-CARTILAGINEUSE

Les allèles HLA-DRB1 et en particulier les allèles HLA-DRB1*SE+ ne semble pas être associés à l'atteinte ostéo-cartilagineuse (tableaux 18 et 19).

L'allèle **DRB1*0405** est significativement associé aussi bien aux PR érosives qu'aux PR non érosives par rapport aux sujets sains respectivement [($p < 4.10^{-4}$, OR=3.74, IC95% : 1.63 – 9.58 ; $p < 2.10^{-5}$, OR=5.99, IC95% : 2.23 -17.05)] (tableau 18).

Par ailleurs, la fréquence de l'allèle **DRB1*0701** est significativement plus élevée dans le groupe de sujets sains que dans le groupe PR érosives ($p < 0.04$). Mais, bien que cet allèle soit plus fréquent dans le groupe PR érosives que dans le groupe PR non érosives, le seuil de signification n'étant pas atteint (8.6% vs 4.8%, $p < 0.3$).

L'allèle **DRB1*1302** (appartient à la classe d'allèles S1) semble être protecteur contre les destructions ostéocartilagineuses car sa fréquence est significativement plus basse dans le groupe PR érosives que chez le groupe témoins ($p < 4.10^{-3}$, OR=0.09, IC95% : 0.002 – 0.656). En effet, cet allèle est plus fréquent dans le groupe PR non érosive que dans le groupe PR érosive ($p < 3.10^{-3}$, OR= 0.06, IC95% : 0.001 – 0.532).

L'application de la classification de du Montcel et al .n'objective aucune association entre les différentes classe d'allèles et l'atteinte structurale (tableau 20).

**Tableau 18. Répartition des allèles HLA-DRB1 en fonction de l'atteinte ostéo-
Cartilagineuse**

Allèles HLA-DRβ1*	Témoins 2n=190	PR Erosive 2n=222	PR non Erosive 2n=84	p Témoins/ PR EROSIVE	OR IC 95%
	n (fréquence allélique %)	n (fréquence allélique %)	n (fréquence allélique %)		
0101	0(0)	4(1.7)	1(1.4)	0.1	
0102	7(3,7)	17(7.3)	2(2.8)	0.1	
0113	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0118	1(0,5)	0(0)	0	0.8	
03	28(14,7)	28(12)	9(12.5)	0.4	
0401	0(0)	6(2.6)	2(2.8)	0.03	
0402	10(5,3)	12(5.4)	3(3.6)	1	
0403	2(1,05)	3(1.3)	2(2.8)	1	
0404	4(2,1)	2(0.8)	5(6.9)	0.4	
0405	8(4,2)	33(14.1)	15(20.8)	4.10 ⁻⁴	3.74 1.63 – 9.58
0406	2(1,05)	2(0.85)	0(0)	1	
0407	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0410	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0412	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.4	
0413	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0415	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0448	0(0)	1(0.44)	1(1.4)	1	
0450	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0451	0(0)	1(0.44)	0(0)	1	
0453	0(0)	1(0.44)	0(0)	1	
0466	1(0,53)	0	0	0.4	
0701	28(14,7)	19(8.6)	4(4.8)	0.04	0.51 0.26 – 0.98
0801	7(3,7)	2(0.85)	0(0)	0.09	
0901	5(2,6)	4(1.7)	0(0)	0.5	
1001	6(3,2)	7(3)	6(8.3)	1	
1101	7(3,7)	14(7.4)	2(2.4)	0.1	
1102	6(3,2)	4(1.7)	0(0)	0.3	
1104	12(6,3)	8(3.6)	3(3.6)	0.2	
1119	1(0,53)	0(0)	0	0.4	
12	1(0,53)	5(2.1)	0(0)	0.5	
1301	2(1,05)	2(0.85)	0(0)	1	
1302	9(4,73)	1(0.43)	5(6.9)	4.10⁻³	0.09 0.02- 0.63
1303	5(2,6)	9(4.3)	4(4.8)	0.4	
1333	0(0)	2(0.85)	0(0)	1	
1359	1(0,53)	0	0	0.4	
1381	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
1401	2(1,05)	0	0	0.2	
1430	1(0,53)	0	0	0.4	
1438	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
1440	0(0)	2(0.88)	0(0)	0.5	
1442	0(0)	2(0.85)	0(0)	1	
1446	1(0,53)	0(0)	1(1.4)	0.4	
1470	1(0,53)	0	0	0.2	
1501	14(7,4)	10(4.7)	4(4.2)	0.3	
1502	6(3,2)	6(3)	2(1.4)	1	
1503	4(2,1)	0(0)	2(2.3)	0.1	
1507	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
15	0(0)	2(0.85)	0(0)	0.5	
16	6(3,2)	8(3.4)	3(4.2)	1	

**Tableau 19. Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction de l'atteinte ostéo-
Cartilagineuse**

EPITOPE PARTAGE	PR Erosive n=111		PR non Erosive n=42		Témoins n=95		p Values	OR	IC95%
	n	Fréquence %	n	Fréquence%	n	Fréquence %			
SE+	61	54.9	29	69	24	25.3	0.1		
SE-	50	45.1	13	31	71	74.7	0.1		

L'EP n'est pas associé aux destructions ostéocartilagineuses (tableau 19).

Tableau 20. Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ selon la nouvelle classification

En fonction de l'atteinte ostéo-cartilagineuse

			p	OR IC95%
Porteurs de S1	Oui, 46 (30.1)	Non, 107 (60.9)		
Erosion plus, n(%)		79/107(73.8)	0.5	
Erosion moins, n (%)	32/46 (69.6) 14/46(30.4)	28/107(26.2)		
Porteurs de S2	Oui, 19	Non ,134		
Erosion plus, n(%)	15/19 (78.9)	96/134 (71.6)	0.6	
Erosion moins, n(%)	4/19 (21.1)	38/134 (28.4)		
Porteurs de S3p	Oui, 84	Non ,69		
Erosion plus, n(%)	57/84 (67.9)	54/69 (78.3)	0.2	
Erosion moins, n(%)	27/84 (32.1)	15/69 (21.7)		
Porteurs de S3D	Oui ,38	Non ,115		
Erosion plus, n(%)	31/38 (81.6)	80/115(69.6)	0.2	
Erosion moins, n(%)	7/38 (18.4)	35/115(30.4)		
Porteurs de X	Oui ,10	Non ,143		
Erosion plus, n(%)	8 /10 (80)	103/143(72)	0.8	
Erosion moins, n(%)	2/10 (20)	40/143 (28)		

Erosion NEG= PR non érosives ; EROSION PLUS= PR érosives

IV.4.3.2 RELATION ENTRE LES ALLELES HLA-DRB1 ET LA CAPACITE FONCTIONNELLE

Les allèles HLA-DRB1 et en particulier les allèles HLA-DRB1*SE+ ne semble pas être associés à l' handicap fonctionnel (tableau 21).

L'allèle **DRB1*0405** était significativement associé aussi bien aux PR avec handicap minime (HAQ< 0.5) qu'aux PR avec handicap sévère (HAQ≥ 0.5) par rapport aux sujets sains respectivement [(p<10⁻⁴, OR=5.78, IC95% : 2.16 – 16.5 ; p<4.10⁻⁴, OR=3.87, IC95% : 1.69 - 9.90)].

L'allèle **DRB1*08** était plus fréquent dans le groupe de sujets sains que dans le groupe PR avec handicap sévère (p<0.03, OR=0.11, IC95% : 0.002 -0.89), et la fréquence de cet allèle était identique dans les deux groupes de PR (p<0.4).

Les allèles **HLADRB1*SE+** étaient significativement associés aux PR avec handicap minime et aux PR avec handicap sévère, par rapport aux sujets sains [(64.9% vs 25.3%, p<4.10⁻⁵, OR=5.46, IC95% :2.24- 13.51) ; (57.3% vs 25.3%, p<3.10⁻⁶, OR= 3.96, IC95% : 2.11 – 7.50)] (tableau 22). Ces allèles étaient plus fréquents dans le groupe PR avec HAQ>0.5 que dans le groupe PR avec HAQ<0.5, mais sans atteindre le seuil de signification.

Tableau 21. Distribution des allèles HLA-DRB1 en fonction de la capacité Fonctionnelle

Allèles HLA-DRβ1*	Témoins n=95	PR /HAQ<0.5 n=37	PR / HAQ>0.5 n=117	p TM/PR /HAQ>0.5	OR IC 95%
	n (%)	n(%)	n(%)		
0101	0(0)	0(0)	5(2.14)	0.1	
0102	7(3,7)	5(6.8)	14(5.98)	0.3	
0113	0(0)	0(0)	1(0.4)	1	
0118	1(0,5)	0(0)	0(0)	0.8	
03	28(14,7)	10(13.5)	27(11.5)	0.4	
0401	0(0)	2(2.7)	6(2.6)	0.07	
0402	10(5,3)	4(5.4)	11(4.7)	0.9	
0403	2(1,05)	1(1.4)	4(1.7)	0.8	
0404	4(2,1)	1(1.4)	6(2.6)	1	
0405	8(4,2)	15(20.3)	34(14.5)	4.10 ⁻⁴	3.87 1.69-9.90
0406	2(1,05)	1(1.4)	1(0.4)	0.8	
0407	0(0)	0(0)	1(0.4)	1	
0410	0(0)	1(1.4)	1(0.4)	1	
0412	1(0,53)	0(0)	0(0)	1	
0413	0(0)	1(1.4)	1(0.4)	1	
0415	0(0)	0(0)	1(0.4)	1	
0448	0(0)	0(0)	2(0.85)	0.6	
0450	0(0)	0(0)	1(0.4)	1	
0451	0(0)	0(0)	1(0.4)	1	
0453	0(0)	0(0)	1(0.4)	1	
0466	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.8	
07	28(14,7)	0(0)	20 (8.6)	0.06	
08	7(3,7)	1(1.4)	1(0.4)	0.03	0.11 0.002- 0.89
0901	5(2,6)	0(0)	4(1.7)	0.7	
1001	6(3,2)	3(4.05)	10(4.3)	0.7	
1101	7(3,7)	3(4.05)	13(5.6)	0.3	
1102	6(3,2)	0(0)	4(1.7)	0.5	
1104	12(6,3)	2(2.7)	9(3.8)	0.3	
1118	0(0)	0(0)	1(0.4)	1	
1119	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.8	
12	1(0,53)	0(0)	5(2.14)	0.3	
1301	2(1,05)	1(1.4)	1(0.4)	0.8	
1302	9(4,73)	3(4.05)	3(1.3)	0.06	
1303	5(2,6)	5(6.8)	8(3.4)	0.8	
1333	0(0)	1(1.4)	1(0.4)	1	
1359	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.4	
1381	0(0)	1(1.4)	0(0)	1	
1401	2(1,05)	0(0)	0(0)	0.2	
1430	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.4	
1438	0(0)	0(0)	1(0.4)	0.1	
1440	0(0)	1(1.4)	1(0.4)	0.1	
1442	0(0)	1(1.4)	1(0.4)	0.1	
1446	1(0,53)	0(0)	1(0.4)	1	
1470	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.4	
1501	14(7,4)	4(5.4)	10(4.3)	0.2	
1502	6(3,2)	0(0)	8(3.4)	1	
1503	4(2,1)	0(0)	2(0.85)	0.5	
1507	0(0)	0(0)	1(0.4)	0.1	
15	0(0)	0(0)	2(0.85)	0.6	
16	6(3,2)	3(4.05)	8(3.4)	1	

Tableau 22. Distribution des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction de la capacité Fonctionnelle

GENOTYPES	PR/HAQ>0.5	PR/HAQ<0.5	P	OR	IC95%
	n=117 n (%)	n=37 n (%)			
SE	67(57.3)	24(64.9)	0.5		
SE/X	57(48.7)	20(54.1)			
SE/SE	10(8.6)	4(10.8)			
X/X	50(42.7)	13(35.1)	0.4		

IV.4.3.3 RELATION ENTRE LES ALLELES HLA-DRB1 ET SEROLOGIE RHUMATOIDE

Les résultats de l'analyse de l'étude sont représentés dans le tableau 23.

L'analyse du typage HLA-DRB1 ne montre aucune différence statistiquement significative entre les patients atteints de PR séropositives et les témoins, il en est de même pour les patients atteints de PR séronégatives (tableau 23).

L'EP est associé aussi bien aux PR séropositives qu'aux PR séronégatives respectivement par rapport aux sujets sains ($p < 1,2 \cdot 10^{-7}$, OR=3.69, IC95% : 2.18 – 6.34 ; $p < 3 \cdot 10^{-3}$, OR= 2.73, IC95% : 1.37 – 5.40) (Tableau 24).

Le groupe d'allèles S3p était associé aussi bien aux PR séropositives qu'aux PR séronégatives respectivement par rapport aux sujets sains (Tableau 25).

En résumé, on ne retrouve pas d'association entre les allèles HLA-DRB1 et la sérologie rhumatoïde.

Tableau 23. Répartition des allèles HLA-DRB1 en fonction de la sérologie Rhumatoïde

Allèles HLA-DRβ1*	Témoins	PR/FR+	PR/FR-	P values	OR IC 95%
	n=95	n=113	n=41		
	n (%)	n(%)	n(%)		
0101	0(0)	2(0.88)	3(3.7)	0.2	
0102	7(3,7)	17(7.52)	2(2.4)	0.1	
0113	0(0)	0(0)	1(1.2)	0.5	
0118	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.5	
03	28(14,74)	23(10.2)	14(17.1)	0.15	
0401	0(0)	5(2.2)	3(3.7)	0.7	
0402	10(5,3)	13(5.7)	2(2.4)	0.3	
0403	2(1,05)	4(1.8)	1(1.2)	1	
0404	4(2,1)	6(2.6)	1(1.2)	0.8	
0405	8(4,2)	36(15.9)	13(15.8)	1	
0406	2(1,05)	1(0.44)	1(1.2)	0.9	
0407	0(0)	1(0.44)	0(0)	1	
0410	0(0)	2(0.88)	0(0)	1	
0412	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.5	
0413	0(0)	2(0.88)	0(0)	1	
0415	0(0)	1(0.44)	0(0)	0.5	
0448	0(0)	1(0.44)	1(1.2)	0.9	
0450	0(0)	1(0.44)	0(0)	1	
0451	0(0)	1(0.44)	0(0)	1	
0453	0(0)	1(0.44)	0(0)	1	
0466	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.5	
0701	28(14,7)	16(7.1)	7(8.5)	0.8	
0801	7(3,7)	1(0.44)	1(1.2)	0.9	
0901	5(2,6)	4(1.8)	0(0)	1	
1001	6(3,2)	11(4.9)	2(2.4)	0.5	
1101	7(3,7)	12(5.3)	4(4.9)	1	
1102	6(3,2)	3(1.3)	1(1.2)	1	
1104	12(6,3)	8(3.5)	3(3.7)	1	
1118	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
1119	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.2	
1134	0(0)	0(0)	1(1.2)	0.1	
12	1(0,53)	5(2.2)	0(0)	0.2	
1301	2(1,05)	2(0.88)	0(0)	0.3	
1302	9(4,73)	5(2.2)	1(1.2)	0.5	
1303	5(2,6)	10(4.4)	3(3.7)	1	
1311	0(0)	0(0)	1(1.2)	1	
1333	0(0)	2(0.88)	0(0)	0.9	
1359	1(0,53)	0(0)	0(0)	1	
1381	0(0)	1(0.4)	0(0)	0.5	
1401	2(1,05)	0(0)	0(0)	0.3	
1430	1(0,53)	0(0)	0(0)	1	
1438	0(0)	1(0.4)	0(0)	0.1	
1440	0(0)	2(0.88)	0(0)	0.4	
1442	0(0)	1(0.4)	1(1.2)	1	
1446	1(0,53)	1(0.4)	0(0)	1	
1470	1(0,53)	0(0)	0(0)	1	
15	24(12,6)	19(8.4)	8(9.7)	0.8	
16	6(3,2)	5(2.2)	6(7.3)	0.5	

PR/FR+ : PR séropositive, PR/FR- : PR séronégative

Tableau 24. Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction de la sérologie Rhumatoïde

EPITOPE PARTAGE	PR/FR+ n=113	PR/FR- n=41	P Values	OR IC 95%
	n (%)	n (%)		
SE+	69 (61.1)	22(53.6)	0.5	
X	44(38.9)	19(46.4)	0.4	

TM= témoins

Tableau 25. Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ selon la nouvelle Classification en fonction de la sérologie rhumatoïde

			p	OR IC95%
Porteurs de S1	Oui, 47	Non, 107		
FR plus, n(%)	35/47 (74.5)	78/107(72.9)	0.8	
FR moins, n(%)	12/47(25.5)	29/107(27.1)		
Porteurs de S2	Oui, 19	Non ,135		
FR plus, n(%)	13/19 (68.4)	100/135 (70.1)	0.5	
FR moins, n(%)	6/19 (31.6)	35/135 (25.9)		
Porteurs de S3p	Oui, 85	Non ,69		
FR plus, n(%)	50/85 (58.8)	63/69 (91.3)	10 ⁻³	0.17 [0.06-0.43]
FR moins, n(%)	35/85 (41.2)	6/69 (8.7)	10 ⁻³	3.94 [1.86-8.72]
Porteurs de S3D	Oui ,38	Non ,116		
FR plus, n(%)	24/38 (63.2)	89/116(76.7)	0.1	
FR moins, n(%)	14/38 (36.8)	27/116(23.3)		
Porteurs de X	Oui ,10	Non ,144		
FR plus, n(%)	8 /10 (80)	105/144(72,9)	0.9	
FR moins, n(%)	2/10 (20)	39/144(27.1)		

IV.4.3.4 RELATION ENTRE LES ALLELES DRB1 ET LES ACPAs

L'allèle HLA-DRB1*0405 est significativement associé aux PR avec ACPA (PR/ACPA+) ainsi qu'aux PR sans ACPA (PR/ACPA-), en comparaison avec les témoins [(p<2.10⁻⁷, OR=9.03, IC95% : 3.16 – 35.3) ; p<5.10⁻⁴, OR= 8.21, IC95% : 2.15 – 37.55] (tableau 26). La fréquence de cet allèle était identique dans les deux groupes (PR/ACPA+ et PR/ACPA-).

La fréquence de l'allèle HLA-DRB1*0701 est plus élevée dans le groupe témoin que dans le groupe PR/ACPA+ (p<6.10⁻³, OR= 0.40, IC95% : 0.197 – 0.801) ; cependant la fréquence de cet allèle n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes (PR/ACPA+ et PR/ACPA-) (tableau 26).

La fréquence des allèles **HLA-DRB1*SE+** est nettement plus élevée dans les formes ACPA+ que dans les formes ACPA- (37% vs 21.7% p<0.03, OR= 2.12, IC95% : 1.057 – 4.504) (tableau 27).

L'application de la nouvelle classification des allèles HLA-DRB1*SE+ objective une fréquence plus élevée des allèles S3_p dans le groupe PR /ACPAs positifs avec tendance à la signification, en faveur d'un rôle dans la production de ces autoanticorps. A l'opposé, la fréquence de la classe d'allèles S1 était plus augmentée dans le groupe PR/ ACPAs négatif avec tendance à la signification, en faveur de la protection contre la production des ACPAs (tableau 28). Cependant, le regroupement des classes S2 et S3_p favorisaient la production des ACPAs, alors que les classes S1, S3_D et X étaient corrélés à l'absence de ces auto-anticorps.

Tableau 26. Répartition des allèles HLA-DRB1 en fonction de la présence des ACPA

Allèles HLA- DRβ1	Témoins	PR/ACPA+	PR/ACPA-	P	OR IC 95%
	n=95 n (%)	n=123 n(%)	n=30 n(%)	Values ACPA+/TM	
0101	0(0)	5(2)	0(0)	0.6	
0102	7(3,7)	15(6.1)	4(6.7)	1	
0113	0(0)	0(0)	1(1.7)	0.3	
0118	1(0,53)	0(0)	0(0)	1	
03	28(14,74)	30(12.2)	7(11.7)	0.3	
0401	0(0)	8(3.3)	0(0)	0.02	
0402	10(5,3)	8(3.3)	7(11.7)	0.5	
0403	2(1,05)	3(1.2)	2(3.3)	0.5	
0404	4(2,1)	6(2.5)	0(0)	0.9	
0405	8(4,2)	40(16.3)	9(15)	2.10 ⁻⁷	9.03 3.16 – 35.3
0406	2(1,05)	1(0.4)	1(1.7)	1	
0407	0(0)	1(0.4)	0(0)	0.4	
0410	0(0)	2(0.81)	0(0)	1	
0412	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.4	
0413	0(0)	2(0.81)	0(0)	1	
0415	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0448	0(0)	2(0.81)	0(0)	0.7	
0450	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0451	0(0)	0(0)	1(1.7)	0.4	
0453	0(0)	1(0.4)	0(0)	1	
0466	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.4	
07	28(14,7)	16(6.5)	6(10)	6.10 ⁻³	0.40 0.19-0.80
08	7(3,7)	2(0.81)	0(0)	0.08	
0901	5(2,6)	4(1.6)	0(0)	0.5	
1001	6(3,2)	13(5.3)	0(0)	0.2	
1101	7(3,7)	14(5.7)	2(3.3)	0.3	
1102	6(3,2)	2(0.8)	2(3.3)	0.08	
1104	12(6,3)	9(3.7)	2(3.3)	0.2	
1118	0(0)	0(0)	1(1.7)	0.3	
1119	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.3	
1134	0(0)	0(0)	1(1.7)	0.1	
12	1(0,53)	5(2)	0(0)	0.2	
1301	2(1,05)	2(0.8)	0(0)	1	
1302	9(4,73)	5(2)	1(1.7)	0.1	
1303	5(2,6)	12(4.9)	1(1.7)	0.5	
1311	0(0)	0(0)	1(1.7)	1	
1333	0(0)	2(0.8)	0(0)	0.5	
1359	1(0,53)	0(0)	0(0)	1	
1381	0(0)	1(0.4)	0(0)	0.5	
1401	2(1,05)	0(0)	0(0)	0.6	
1430	1(0,53)	0(0)	0(0)	0.1	
1438	0(0)	1(0.4)	0(0)	0.1	
1440	0(0)	2(0.8)	0(0)	0.6	
1442	0(0)	2(0.8)	0(0)	0.6	
1446	1(0,53)	1(0.4)	0(0)	1	
1470	1(0,53)	0(0)	0(0)	1	
15	24(12.6)	20(8.1)	7(11.7)	0.4	
16	6(3,2)	7(2.8)	4(6.7)	0.2	

Tableau 27. Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction de la présence des ACPAs

EPITOPE PARTAGE	PR/ACPA+	PR/ACPA-	P Values ACPA+/ ACPA-	OR IC 95%
	n=123 n (%)	n=30 n (%)		
SE+	79(64.2)	12(40)	0.02	2.69 [1.18 – 6.22]
X	44(35.8)	18 (60)	0.02	0.37 [0.16 – 0.94]

**Tableau 28. Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ selon la nouvelle classification en
Fonction de la présence des ACPAs**

			p	OR IC95%
PORTEURS DE S1, n (%)	Oui, 47	Non, 106		
ACPA plus, n (%)	34/47 (72.3)	89/106 (84)	0.09	0.50 [0.20-1.25]
ACPA moins, n (%)	13/47(27.7)	17/106 (16)		
PORTEURS DE S2, n (%)	Oui, 19	Non ,134		
ACPA plus, n (%)	18/19 (94.7)	105/134 (78.4)	0.1	4.97 [0.71-214.16]
ACPA moins, n (%)	1/19 (5.3)	29/134 (21.6)		
PORTEURS DE S3P, n (%)	Oui, 84	Non ,69		
ACPA plus, n (%)	72/84 (85.7)	51/69 (73.9)	0.06	2.12 [0.87- 5.25]
ACPA moins, n (%)	12/84 (14.3)	18/69 (26.1)		
PORTEURS DE S3D, n (%)	Oui ,38	Non ,115		
ACPA plus, n (%)	31/38 (81.6)	92/115(80)	0.8	1.11 [0.40-3.33]
ACPA moins, n (%)	7/38 (18.4)	23/115(20)		
PORTEURS DE X, n (%)	Oui ,10	Non ,143		
ACPA plus, n (%)	8 /10 (80)	115/143(80.4)	1	0.97 [0.18-9.91]
ACPA moins, n (%)	2/10 (20)	28/143 (19.6)		

**Tableau 28bis. Impact des classes d'allèles de susceptibilité S2 / S3p et les allèles
Protecteurs S1/ S3D / X sur la production des ACPAs**

			p	OR OR IC95%
Porteurs de S2 / S3p	Oui	Non		
	98	55		
ACPA plus, n(%)	82(83.5)	37(67.3)	0.03	2.49 [1.13-5.47]
ACPA moins, n(%)	16(16.5)	18(32.7)		
Porteurs de S1, S3D et X	Oui	Non		
	55	98		
ACPA plus, n(%)	37(67.3)	82(83.5)	0.03	0.40 [0.18-0.88]
ACPA moins, n(%)	18(32.7)	16(16.5)		

V.DISCUSSION

A- ALLELES HLA-DRB1

A.1 ALLELES HLA-DRB1 ET SUSCEPTIBILITE A LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

Le locus HLA contribue à hauteur de 30 à 50% à l'ensemble de la composante génétique de la susceptibilité à la PR [5,260]. Au sein de la région HLA, la majeure partie de la contribution génétique est issue du loci HLA-DRB1, dont les allèles encodent la chaîne bêta des molécules HLA-DR. Les deux gènes HLA-DRB1 qu'exprime chaque individu interagissent de façon synergique ou antagoniste pour déterminer le risque de développer la maladie [294].

L'association entre PR et différents allèles HLA-DRB1 a été largement rapportée par plusieurs auteurs dans diverses populations [104,247-252,265], notamment avec les allèles HLA-DRB1*01,*04,*10,*14.

L'association HLA-DRw4 (HLA-DRB1*04) et PR, décrite voilà maintenant plus de 30 ans par Stasny, demeure l'une des plus connues à ce jour entre un allèle HLA- classe II et maladie [79]. Dans les populations caucasiennes, 70 % des patients atteints de PR et 28% des sujets sains sont porteurs d'au moins un allèle à risque [79].

Notre présente étude confirme l'association de la PR avec l'allèle HLA-DRB1*04 dont la fréquence phénotypique était significativement augmentée par rapport au groupe témoins (49.7% vs 24.8%, $p < 4.10^{-5}$, OR=3 IC95% : 1.70-5.33). Cette fréquence est inférieure à celle décrite dans les populations européennes caucasoïdes [109], mais corrobore des études antérieures effectuées au Maghreb [247, 249,250].

Une étude algérienne antérieure réalisée en 1987, a retrouvé des fréquences phénotypiques similaires, de l'ordre de 50% chez les patients, et de 28.4% chez les témoins respectivement [247].

Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude tunisienne, réalisée par Ayed et al [249]. Il retrouve une fréquence de 50% chez les patients et 27% chez les témoins [249].

Une étude marocaine récente a été réalisée par Atouf et al, retrouve une association de l'allèle DRB1*04 uniquement avec les formes séropositives (fréquence allélique de 30.9% dans les PR-FR+ vs 17.2% chez les témoins). Ce résultat pourrait être expliqué par la taille réduite de l'échantillon (n=49 PR et 183 témoins) [250].

En Afrique du sud, la fréquence de l'allèle HLA-DRB1*04 chez les patients est de 42.7% et de 3.7% chez les témoins (p<0.01, OR=19.3) [300], elle est nettement inférieure à celle retrouvée dans notre population. La même observation a été notée au Koweït, la fréquence de l'allèle HLA-DRB1*04 chez les patients est de 42.5% et de 22.8% chez les témoins (p<0.01, OR=1.83) [253].

Les autres allèles de susceptibilité connus (DRB1*01,*10 et*14) n'étaient pas associés avec la PR chez nos patients. Des résultats identiques ont été rapportés par d'autres travaux chez des tunisiens [249], des marocains [250], des Koweïtiens [253], des Liguriens et des Pakistanais [257].

L'ensemble de ces données font ressortir que la fréquence des allèles HLA-DRB1*01,*04,*10 et *14 est significativement variable en fonction des ethnies. Une augmentation de la fréquence de DRB1*04 existe dans diverses populations, on la retrouve chez les caucasiens d'Europe (57.6%), les autres caucasiens (56.4%), les Asiatiques (51.7%) et chez les Hispaniques (47.5%) [109,259].

L'allèle DRB1*01 est également associé à la PR chez les caucasiens d'Europe et d'Amérique du Nord [87, 115,271, 272]. En revanche, l'association entre l'allèle HLA-DRB1*10 et la PR à été largement démontrée en Europe du sud [248, 261,262] et dans les populations orientales [254, 264, 265,266].

Génotypage du gène HLA-DRB1 :

La susceptibilité à développer une PR est associée à certains allèles HLA-DRB1 (allèles à risque), lesquels peuvent varier en fonction des ethnies. il s'agit des sous- types de DRB1*01 et DRB*04(*0101, *0102, *0401,*0404, *0405,*0408,*0410, *0413) et parfois DRB1*1001 ou DRB1*1402 [105].

L'analyse des sous-groupes HLA-DRB1 dans cette cohorte de patients algériens a montré une nette prédominance de l'allèle **DRB1*0405**. La fréquence de ce dernier était élevée d'une façon significative chez les cas par rapport aux témoins (15.9% vs 4.2, $p < 10^{-5}$) suggérant ainsi son rôle dans la susceptibilité à développer la maladie.

Les autres allèles DRB1 : *0101, *0102, *0401,*0404, *0410, *0413 et *1001 n'étaient pas associés à la PR dans notre population, bien que les sous-types DRB1*0102 et *1001 étaient plus fréquents dans le groupe PR, mais sans atteindre le seuil de signification.

Des résultats identiques ont été rapportés dans une étude effectuée à l'ouest du pays en 2008. L'auteur a retrouvé le même type d'allèle DRB1*0405 et dont la fréquence était de 16.5% chez les patients, et de 5.1% chez les témoins respectivement [291].

En Tunisie, la fréquence de l'allèle HLA-DRB1*0405 chez les patients était de 55.5% et de 6% chez les témoins ($p < 10^{-3}$), elle est nettement supérieure à celle retrouvée dans notre population [249].

Cet allèle de susceptibilité a été également rapporté dans certains pays méditerranéens tel que l'Espagne [86,115], et chez les caucasiens d'Israël [92]. L'allèle HLA-DRB1*0405 est plus répandu en Asie [88-91, 113, 254,292].

Parmi les allèles décrits comme étant protecteurs vis-à-vis du développement de la maladie (DRB1*0103, *0402, *0701, *0801, *1102,*1103,*1301,*1302, *1304 et 1323) [251, 294,295 ,296] seuls les allèles DRB1*0701 et *0801 semblent jouer ce rôle dans notre série, car leurs fréquences étaient significativement élevées chez les témoins par rapport aux malades.

Cependant, à l'ouest du pays [291], en Tunisie [249] et au Maroc [250], seul l'allèle DRB1*0701 était retrouvé protecteur contre la maladie. Cette différence pourrait -être expliquée par l'effectif réduit de l'échantillon.

L'ÉPITOPE PARTAGE ET SUSCEPTIBILITE A LA PR

La susceptibilité à développer une PR est liée uniquement aux allèles encodant l'épitope partagé ou « shared epitope ». Le lien entre ces allèles est expliqué par la présence au niveau du site de liaison d'une séquence conservée de 5 acides aminés (QKRAA, QRRAA, RRRAA) entre les positions 70 et 74, sur la 3^{ème} région hypervariable du 1er domaine de la chaîne β des molécules HLA-DR [80]. Ce site interviendrait dans la reconnaissance antigénique selon trois hypothèses: (i) en fixant de façon spécifique des peptides antigéniques de la PR, encore inconnu(s) ou les peptides citrullinés expliquant ainsi la forte spécificité diagnostique des anticorps (Ac) anti-protéines/peptides citrulliné(e)s (*Anticitrullinated protein/peptide antibodies* ou ACPA) [7]; (ii) en favorisant la persistance d'un clone lymphocytaire T autoréactif dans le thymus, qui serait à l'origine d'une réponse immune spécifique développée contre un peptide du soi; (iii) par mimétisme moléculaire, en interagissant avec un peptide exogène très proche d'un peptide du soi. Un tel mimétisme moléculaire a été observé avec la protéine gp110 de l'*Epstein Barr Virus* (EBV), la protéine DnaJ d'*Escherichia Coli* (*E. Coli*) et certaines protéines du stress (les *heat shock proteins* ou HSP) [294].

L'association EP et PR a été largement rapportée dans les populations caucasoïdes [87, 108, 109,113]. La fréquence de l'EP semble être plus importante (deux tiers environ) chez les PR d' Europe du Nord, du sud et chez les caucasiens d'Amérique du Nord que dans les pays méditerranéens [86, 109, 258, 259,275]. Chez les afro-américains, l'EP est associé à la PR dans moins de 50% des cas, dont 7% en ont une double dose [109,306].

La force de l'association entre l'EP et la PR est clairement dose dépendant. Les génotypes susceptible/ susceptible « double dose » transmettent le plus grand risque, suivis par les génotypes susceptible /neutre. Les génotypes susceptible /protecteur ou neutre /neutre n'ont pas d'effet. Les génotypes neutre / protecteur et protecteur/ protecteur protègent vis-à-vis du développement de la PR [82].

Dans ce travail nous confirmons l'association de la PR aux allèles contenant l'EP (HLA-DRB1*SE+). En effet, la fréquence de ces allèles était significativement plus élevée chez les PR par rapport aux témoins (59.1 % vs 25.3%, $p < 2.10^{-7}$), résultant d'une augmentation significative de l'allèle HLA-DRB1*0405, soulignant ainsi leur rôle dans la

susceptibilité à la maladie. Le risque de développer la PR était encore plus marqué chez les patients porteurs de double dose d'EP qui sont dits homozygotes (9.1% vs 1.05% , $p < 0.01$, odds ratio [OR]=**9.4** ,IC95% [1.37- 401.61]) que chez les individus porteurs d'un seul allèle HLA-DRB1*SE+ qui sont dits hétérozygotes (50% vs 24.2% , $p < 6.10^{-5}$, odds ratio [OR]=**3.13**, IC95% [1.72- 5.78]).

Dans la population de l'ouest du pays (94 PR et 97 sujets sains), la fréquence de l'EP était un peu plus faible que celle retrouvée dans notre étude [291]. Elle était de 50 % chez les PR et de 23.7% chez les témoins, alors que le taux d'homozygotie était presque identique à nos résultats (10.6 % chez les PR vs 1.03% chez les témoins, OR=11.4).

L'étude tunisienne a objectivé une association entre l'EP et la PR dans 41.1% [249].

La nouvelle classification de du Montcel

La théorie de l'EP repose sur une association entre PR et présence de 3 acides aminés communs en position 72-74 de la 3^e région hypervariable de la chaîne bêta des molécules DR. Mais il existe de nombreux allèles porteurs de la séquence RAA qui n'ont pas été pris en compte dans l'hypothèse initiale de l'EP.

De nombreuses études ont été depuis consacrées à l'évaluation de cette association, notamment en termes de sévérité structurale [118,298]. En 2005, une attention a été portée sur le rôle que pouvaient jouer les acides aminés en position 70 et 71.

Tzenas du Montcel et al, ont ainsi proposé une refonte de la classification des allèles codant l'EP [116]. Ces auteurs ont démontré que le risque conféré par l'EP est modulé par le type d'acide aminé présent en position 70 et 71. Il a défini que les classes d'allèles S₂ et S_{3P} sont fortement associées à une grande susceptibilité à la PR, par contre les groupes d'allèles S_{3D}, S₁ et X (représentant le groupe L) sont des facteurs plutôt « **protecteurs** » [116,117]. Le génotype S₂/S_{3p} confère le risque le plus élevé (RR= 6.6) suivi par S₂/S₂ (RR=5.9), S_{3p}/S_{3p} (RR=3.3), S₂/L (RR=2.7), et S_{3p}/L (RR=1.9) [116].

En ce qui concerne la sévérité structurale, celle-ci est liée à la séquence KRAA (S₂) ; par contre, la séquence DERRAA (S_{3D}) joue un rôle protecteur [118].

En appliquant cette nouvelle classification de du Montcel et al [116], les résultats de notre étude concordent bien avec un rôle différentiel des allèles **HLA-DRB1*SE+** par rapport à la susceptibilité à la PR. En effet, les classes d'allèles **S2** et **S3_P** étaient associées à la susceptibilité à la maladie alors que les classes **S1** et **X** étaient protectrices. Le groupe **S3_D** ne semble pas être protecteur car aucune association n'a pu être mise en évidence.

À l'ouest du pays, Fodil et al, ont retrouvé que seul le groupe d'allèles **X** était protecteur contre la maladie [291], alors que les classes d'allèles **S2** et **S3_P** étaient associées à la susceptibilité de la PR.

Par ailleurs, nos résultats concordent avec les données de la littérature [117,298, 299,300].

A.2 ALLELES HLA-DRB1 ET SEVERITE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

De plus en plus d'études s'attachent désormais à tenter de mettre en évidence des facteurs génétiques pronostiques de la sévérité de la PR. Cet outil serait essentiel pour le clinicien dans l'optique d'instituer des traitements personnalisés pour chaque patient et ainsi permettre un meilleur contrôle de l'évolution de la maladie.

Plusieurs travaux ont objectivé une relation entre la sévérité clinique et structurale de la PR et la présence de l'allèle HLA-DRB1*04, ou d'un autre allèle codant l'EP (HLA-DRB1*SE+) [98-101] avec un effet-dose [109- 113].

Néanmoins, il apparaît que l'impact de la présence d'allèles HLA-DRB1*SE+ sur la sévérité de la maladie diffère d'une population à l'autre [113]. Parmi les allèles « à risque », c'est surtout le gène DRB1*0401 puis le gène DRB1*0404 qui semble être associés à la sévérité structurale de la PR.

Le risque maximum d'avoir une PR sévère (atteinte structurale et /ou manifestations extra-articulaires) est observé chez les homozygotes DR4 (DRB1*0401/ *0401) et chez les hétérozygotes DR4 (DRB1*0401/ *0404) et DR4-DR1 (DRB1*0401/ *0101) particulièrement, les caucasiens de l'Europe du nord et du sud [109,105,274]. Par contre, cette association n'a pas été retrouvée chez les patients d'origine grecque [275].

De même plusieurs études ont apporté des résultats discordants à cette association entre HLA-DR4, HLA-DRB1*SE+, et la sévérité de la maladie [106-108].

Dans notre série, on ne retrouve pas d'association entre les allèles HLA-DRB1*SE+ et la sévérité de la PR caractérisée par les destructions ostéo-cartilagineuses, contrairement à ce que a été décrit en Asie [109,301] et dans l'étude de Kazkaz L et coll. [113]. Dans cette dernière, l'auteur compare une population de PR d'origine syrienne à une cohorte de PR française, et a démontré une plus forte association entre les allèles DRB1*0101,*0404 ou *0405, *0401 et l'atteinte structurale dans le groupe de patients français que dans le groupe Syrien où les allèles DRB1*0101,*0404 et *0405 étaient plus fréquents. Ce résultat pourrait être expliqué par la fréquence plus élevée de l'allèle DRB*0401chez les patients français (21.6%) que chez les patients syriens (2.6%).

Cependant, il est toujours difficile de mettre en évidence une association entre les dommages structuraux et l'EP en raison des limites méthodologiques de notre travail (étude transversale sur population de PR anciennes, différences dans le mode de sélection des patients dans les études et la taille réduite de l'échantillon). De plus, ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par la faible prévalence de l'allèle DRB*0401 dans notre série, l'implication d'autres facteurs génétiques autres que le locus HLA-DRB1 et de facteurs environnementaux en particulier le tabac (seulement 5, 8% des patients sont fumeurs).

Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans l'étude tunisienne [249], dans la population afro-américaine [306] et dans de nombreuses études antérieures [302-305].

Selon la classification proposé par du Montcel et al. nous ne retrouvons aucune association entre les différents groupes d'allèles et la sévérité de la maladie (atteinte structurale, handicap fonctionnel et manifestations extra-articulaires).

Par ailleurs, l'allèle DRB1*1302 codant la séquence DERAA et appartenant au groupe d'allèles S1 de la nouvelle classification du Montcel, était associé aux PR non érosives, d'une manière isolée; celui-ci semble être protecteur contre les destructions ostéo-cartilagineuses expliquant ainsi le rôle modulateur du locus DRB1dans la susceptibilité et la sévérité de la PR [307-309].

A.3 Allèles HLA-DRB1 et production des auto- anticorps (ACPAs et FRs)

Plusieurs travaux ont montré que le risque de développer une PR avec FR est majoré chez les patients porteurs d'au moins un allèle ayant l'EP en cas d'exposition au tabac, qu'il s'agisse d'un tabagisme actif ou ancien. Le risque relatif se situe entre 3 et 7,5 selon les études [147-150] et peut atteindre 15 en cas d'homozygotie pour l'EP. Ces données suggèrent une interaction entre le tabagisme et l'EP pour la production de FR. Celle-ci est particulièrement évidente lorsque l'on étudie l'impact de cette interaction sur le développement d'une PR avec ACPA. Alors que le risque relatif de développer des ACPA se situe aux environs de 5 en cas de portage d'une seule copie de l'EP [147-150], celui-ci est de 15 à 21 fois plus important chez les sujets fumeurs, homozygotes pour l'EP, comparativement aux malades ne fumant pas et n'ayant pas d'allèle à risque [146, 147]. L'interaction entre l'intoxication tabagique et l'EP joue un rôle pivot dans l'initiation de la PR associée à la présence d'anti-CCP.

L'association entre la production d'ACPAs et les allèles HLA - DRB1*SE+ a été décrite dans différents pays [263, 272,276-278, 299,300].

Dans notre série, nous retrouvons des résultats variables en fonction de la classification adoptée ; en effet, l'usage de la définition classique des allèles HLA-DRB1*SE+ a objectivé une augmentation significative de la fréquence de l'EP dans le groupe PR avec ACPA par rapport au groupe PR sans ACPA soulignant ainsi une association entre ces allèles et la production des ACPAs mais pas avec la production des FRs.

Nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans l'étude coréenne, laquelle a montré que les allèles contenant l'EP étaient associés aussi bien aux PR séropositives qu'aux PR séronégatives (FR et ACPA) [152].

L'application de la nouvelle classification de du Montcel a objectivé une association de la classe d'allèles S3p aussi bien aux PR avec FR qu'aux PR sans FR.

L'évaluation de cette classification en termes de production d'ACPAs a montré des résultats discordant aux données de la littérature [299,300]. Aucune classe d'allèle prise isolément n'était associée à la présence d'ACPAs. Cependant, le regroupement des

classes d'allèles, nous a permis de mettre en évidence une liaison entre les groupes S2/S3p et la production des ACPAs, par contre les groupes S1/S3D /X avaient un effet protecteur.

Nos résultats sont proches de ceux de Gourraud PA et al [119]. Ces derniers ont évalué l'impact de la classification de Tzenas du Montcel sur la production des auto-anticorps (FR et ACPA) dans une cohorte de 160 patients atteints de PR débutantes issus de Rangueil Midi-Pyrénées. Ces auteurs ont conclu que celle-ci permet de différencier deux effets contradictoires de prédisposition (S2et S3p) et de protection (S1 et S3D) par rapport à la production des FR et des ACPAs.

La variation des résultats pourraient être expliqués par l'implication de facteurs environnementaux en particulier le tabac et génétiques différents en fonction des ethnies. En effet, chez les caucasiens, l'allèle de susceptibilité est le HLA-DRB1*0401 (QKRAA) et dans notre série c'est le * 0405 (QRRAA).

La fréquence de l'allèle DRB1* 0401 chez les patients Algériens est nettement inférieure (2.6%) à celle observée chez les caucasiens atteints de PR (18-26%) [83,108]. Ces deux allèles ont des séquences d'acides aminés différentes pouvant influencer ainsi le développement des anticorps anti-CCP.

Hill et al [139] ont démontré dans un modèle de souris transgénique pour la molécule HLA-DRβ1*0401, qu'un peptide de vimentine interagissant avec l'EP, lorsqu'il était sous forme citrulliné était capable de se lier aux molécules HLA-DR avec une affinité supérieure (de 10 à 100 fois) et d'induire l'activation de lymphocytes T CD4 spécifiques. L'affinité de liaison à l'allèle DRB1* 0405 n'a pas été mesurée. La variation des influences génétiques des allèles HLA-DRB1*SE+ sur la production des anti-CCP en fonction des ethnies pourrait être expliquée par des effets différents de l'allèle DRB1* 0405 à ceux de l'allèle DRB1* 0401 sur l'affinité de liaison peptidique.

En résumé, il existe donc, parmi les allèles porteurs de l'EP une grande hétérogénéité des propriétés qui explique leur contribution différente à la PR. L'allèle DRB*0401, associé aux formes les plus sévères, a une propriété originale : c'est un super « apprêteur d'antigène » [82].

B. Allèles HLA-DQB1

Nous constatons une élévation significative de la fréquence des allèles DQB1*03 chez les patients atteints de PR suggérant ainsi un rôle dans la prédisposition à la maladie. Par contre la fréquence des allèles DQB1*06 était plus élevée chez les sujets sains. Toutefois, il est difficile de conclure de façon définitive compte tenu de la proximité des locus DRB1 et DQB1, source d'un fort déséquilibre de liaison [297].

Deux marqueurs génétiques en déséquilibre de liaison sont en général très proches sur le même chromosome. Il est important de souligner que la mise en évidence d'une association n'est pas synonyme de relation de causalité.

La susceptibilité ou la protection vis-à-vis de la maladie est également liée à certains haplotypes [296,311]. Nous avons comparé les haplotypes DR-DQ chez les patients et témoins inclus dans cette étude. Chez les patients, l'analyse des résultats révèle que l'haplotype DRB*04-DQB1*03 confère une susceptibilité à la PR alors que l'haplotype DRB*07-DQB1*02 protège contre la maladie. Les résultats de notre étude confirment donc ce que d'autres auteurs avaient déjà publiés en 2001 et 2004[311,312].

Dans l'étude marocaine, ce sont les haplotypes DRB*04-DQB1*02 et DRB*04-DQB1*04 qu'étaient associés à la susceptibilité à la PR alors que les haplotypes DRB*07-DQB1*02 et DRB*13-DQB1*06 protégeaient contre la maladie, mais cette étude intéressait un petit nombre de patients [250].

Les allèles HLA-DQB1 n'étaient pas corrélés aux formes cliniques.

VI.CONCLUSION

Notre travail, montre que l'âge de survenu de la polyarthrite rhumatoïde est précoce. Elle est séropositive dans 87.4% des cas et érosive dans 74 % des cas.

L'allèle HLA-DRB1*0405 est le principal facteur de prédisposition à la polyarthrite rhumatoïde et les allèles HLA-DRB1*07 et *08 protègent contre la maladie. Par ailleurs, l'épitope partagé est deux fois plus fréquent chez les malades que chez les sujets sains, et joue un rôle important dans la susceptibilité à la PR chez les patients algériens.

Il n'existe pas de corrélation entre les allèles HLA-DRB1*SE+ et les formes cliniques de la maladie (âge, sexe, érosions, handicap fonctionnel, présence de facteur rhumatoïde et manifestations extra-articulaires). Cependant, ils sont associés à la production des anticorps anti-CCP.

L'usage de la classification de Tzenas du Montcel, objective que les groupes S2 et S3P prédisposent à la maladie ainsi qu'à la production des ACPAs, alors que les groupes S1 et X sont protecteurs. Aucune classe d'allèles n'est corrélée aux formes cliniques.

L'allèle HLA-DRB1*1302 codant DERAA semble protéger contre l'apparition de destructions ostéo-cartilagineuses.

L'haplotype DRB*04-DQB1*03 confère une susceptibilité à la PR alors que l'haplotype DRB*07-DQB1*02 protège contre la maladie.

Ces résultats devront toutefois être confirmés par des études longitudinales, prospectives et / ou par une étude cas-témoins appariée sur un grand échantillon.

VII. ANNEXES

Annexe 1

Questionnaire

N° d'ordre :
Date du prélèvement:

Nom :
Prénom :
Date de naissance :
Lieu de naissance :
Sexe :
Adresse :

N° de téléphone:
Origine familiale :
Milieu : rural semi rural citadin
Situation familiale : Marié célibataire divorcé veuve
Niveau de vie : mauvais moyen bon
Assurée : oui non%

ANTECEDANTS :

* Personnels

.....
.....

* Familiaux:

Rhumatisme inflammatoire chronique:

- PR
- SPA
- CONNECTIVITE
- VASCULARITE

AUTRES:

- Diabète
- HTA
- Hypercholestérolémie

INTERROGATOIRE :

- Date de la 1^{re} manifestation :
- Date du diagnostic :
- Mode de début : brutal progressif
- Facteur déclenchant :
- Durée de la raideur matinale :
- réveil nocturne :
- Signes généraux : fièvre
Amaigrissement
Asthénie

Mode de début :

- Mono arthrite :
- Oligoarthrite :
- Polyarthrite :
- Ténosynovite :
- Temporo-mandibulaire :
- Rachis cervical:

EXAMEN CLINIQUE :

- Etat général :
- Température :

Examen ostéo-articulaire :

droite		Articulations	gauche	
Douloureuses	gonflées		Douloureuses	gonflées
		Epaules		
		Coudes		
		poignets		
		1 ^e MCP		
		2 ^e MCP		
		3 ^e MCP		
		4 ^e MCP		
		5 ^e MCP		
		1 ^e IPP		
		2 ^e IPP		
		3 ^e IPP		
		4 ^e IPP		
		5 ^e IPP		
		Genoux		
		Hanches		
		Chevilles		
		1 ^e MTP		
		2 ^e MTP		
		3 ^e MTP		
		4 ^e MTP		
		5 ^e MTP		
		1 ^e IPP		
		temporo-mandibulaire		

Rachis cervical:

Déformations articulaires:

-Membres supérieurs:

- déviation cubitale des doigts :
- doigts en boutonnière:
- doigts en col de cygne:
- déformation du doigt en maillet ou en marteau :
- pouce en z pouce adductus
- luxation dorsale de la styloïde ulnaire en touche de piano :
- aspect en dos de chameau

-Membres inférieurs:

- Orteils en griffes:
- Avant-pieds plats triangulaires avec hallux valgus et un quintus varus :
- Avant-pieds rond ou convexe:
- Pied plat valgus:

MANIFESTATIONS EXTRA ARTICULAIRES:

- Signes généraux :
Fièvre amaigrissement anorexie asthénie
- Nodules rhumatoïdes :
Nombre : Sièges :
- Adénopathies :
- SPM :
- Atteinte pleuro pulmonaire :
- pleurésie - EFR :
- Pneumopathie interstitielle diffuse : - DDB:
- Manifestations cardiaque : TA : FC : ECG :
- Vascularite rhumatoïde : - Purpura - Ulcère de jambe

- Manifestations nerveuses :
- Manifestations musculaires :
- Atteinte oculaire :
- Atteinte rénale :
- amylose :

Ténosynovites	droite	gauche
Extenseurs des doigts		
Fléchisseurs des doigts		
Cubital post		
Péroniers latéraux		
Jambier antérieur		

EXAMENS BIOLOGIQUES:

- FNS:
- VS:
- CRP:
- Profil protéique et/ou électrophorèse des protéines sériques :
- Recherche de FR : IgM
Fait le : titre :
- AAN :
Fait le: négatif: positif: Titre: Aspect:
- ADN: Fait le: titre:
- Ac Anti-CCP : Fait le: titre:
- Autres auto-Ac :
- HLA :

EXAMENS RADIOLOGIQUES:

- Radiographie des 2 mains + poignets de face :
- Radiographies des avant-pieds de face
- Radiographies des pieds de ¾

**Evaluation du pincement articulaire =
Evaluation des érosions osseuses=
Score total de Sharp modifié :**

AUTRES ARTICULATIONS SYMPTOMATIQUES:

Articulations	droite	gauche
Epaules		
Coudes		
Genoux		
Hanches		
Chevilles		

DAS 28=

Evaluation de l'état du malade:

- ☞ Douleur globale (mm) :
Appréciation de la douleur par le patient au cours des 48 dernières heures
- ☞ Appréciation globale du malade (mm) :
- ☞ Appréciation globale du médecin (mm) :
Maladie peu active à maladie très active

TRAITEMENT:

1-traitement symptomatique:

Type du produit	DCI	DOSE	Durée
AINS			
ANTALGIQUE			
Corticoïdes			
Autres			

2-traitement de fond:

TYPE	DATE		DOSES	EFFET			Cause d'arrêt : Echappement, intolérance, inefficacité
	début	fin		bon	moyen	nul	
PLAQUENIL®							
SEL D'OR							
SALAZOPYRINE							
MTX							
Leflunomide ARAVA®							
AUTRES							

3-ASSAUT CORTISONIQUE : METHYLPREDNISOLONE EN IV

DATE	DOSES	DUREE	EFFET			Durée d'action	intolérance
			bon	moy	nul		

4-TRAITEMENTS LOCAUX:

INFILTRATIONS	DATE	PRODUIT	EFFET			SUITES
			bon	moyen	nul	
Articulations						
SYNOVIORTHESES						

5-CHIRURGIE:

ARTICULATIONS OPERÉES	DATE	LIEU	TYPE D'INTERVENTION	SUITES

Fiche technique « témoins »

Date :

N° D'ordre :

NOM :

Prénom :

Date et lieu de naissance :

Sexe :

Origine :

ANNEXE 2

OUTILS D'EVALUATION

Calcul du DAS28

1. CALCUL DU NOMBRE D'ARTICULATIONS DOULOUREUSES

Épaule
 Coude
 Poignet
 MCP
 IPP
 Genou

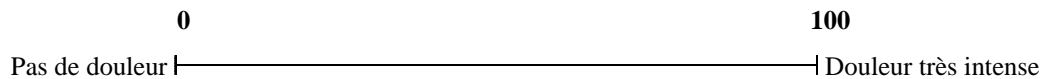
Cochez les articulations concernées.

2. CALCUL DU NOMBRE D'ARTICULATIONS GONFLEES

Épaule
 Coude
 Poignet
 MCP
 IPP
 Genou

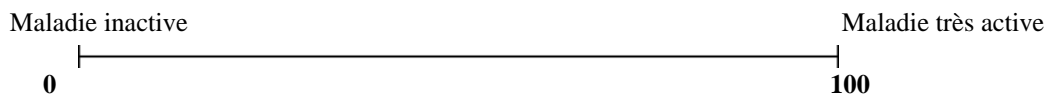
Evaluation globale de la douleur

De manière globale, comment évalueriez-vous l'intensité de votre douleur durant ces deux derniers Jours sur une échelle où 0 représente l'absence totale de douleur et 100 une douleur très intense ?

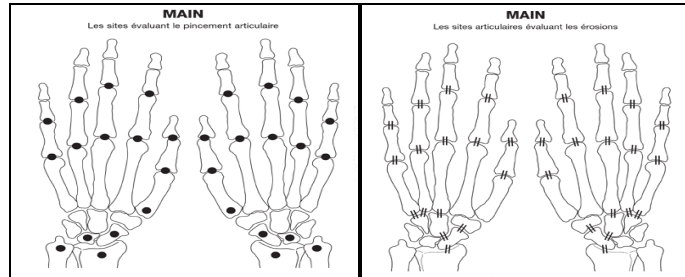


Evaluation globale de la maladie par le patient

En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant ces deux derniers jours sur cette échelle où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ?



SCORE RADIOLOGIQUE DE SHARP MODIFIE PAR VAN DER HEIJE

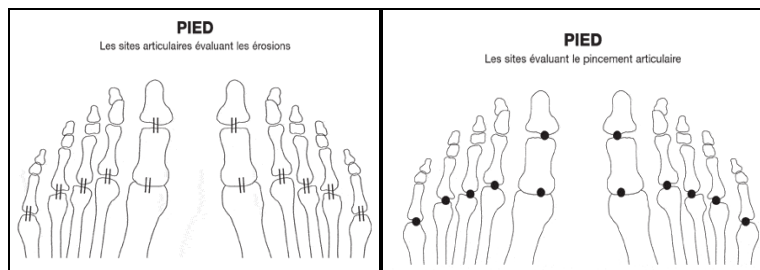


Note d'érosion: Une note de 0 à 5 est donnée pour chacune des articulations en fonction de leur taille

- 0 : pas d'érosion
- 1 : interruption discrète de la corticale
- 2 : une érosion unique
- 3 : deux érosions
- 4 : trois érosions
- 5 : plus de 4 érosions ou présence d'érosions entraînant la destruction de l'articulation d'au moins 50%

Note de pincement :

- 0 = absence de pincement artériel
- 1 = pincement localisé
- 2 = pincement de moins de 50 %
- 3 = pincement de plus de 50 % ou subluxation
- 4 = disparition totale de l'interligne artériel ou luxation complète



IL est important de noter que pour les articulations des pieds, les érosions sont comptabilisées pour chaque berge de l'articulation. Ainsi pour une articulation des mains, la note maximale d'érosion est égale à 5 alors que pour les articulations des pieds, elle est égale à 10.

- Le score d'érosion peut donc aller de 0 à 160 ($16 \times 5 = 80 \times 2$ cotés) pour les mains et de 0 à 120 ($6 \times 10 = 60 \times 2$ cotés = 120) pour les pieds.

- Le score de pincement peut donc aller de 0 à 120 ($15 \times 4 = 60 \times 2$ cotés = 120) pour les mains et de 0 à 48 ($6 \times 4 = 24 \times 2$ cotés) pour les pieds.

Présentation des résultats :

Il est habituel de fournir trois chiffres :

- Le score d'érosion qui est égal à la somme des notes obtenues pour chaque articulation des mains et des pieds (0 à 280).
- Le score pincement artériel qui est égal à la somme des notes obtenues pour chaque articulation des mains et des pieds (de 0 à 168).
- Enfin, le score global qui est la somme des 2 scores précédents (0 à 448).

INDICE FONCTIONNEL : HAO
(Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se lever				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous mettre au lit et vous lever du lit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les repas				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La marche				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter 5 marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- prendre un bain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Attraper				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préhension				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<i>Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :</i>			
Canne	<input type="checkbox"/>	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)	<input type="checkbox"/>
Déambulateur	<input type="checkbox"/>	Ustensiles spécialement adaptés	<input type="checkbox"/>
Béquilles	<input type="checkbox"/>	Chaise spécialement adaptée	<input type="checkbox"/>
Fauteuil roulant	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Autres, préciser.....		Autres, préciser.....	
<i>Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :</i>			
S'habiller et se préparer	<input type="checkbox"/>	Manger	<input type="checkbox"/>
Se lever	<input type="checkbox"/>	marcher	<input type="checkbox"/>
<i>Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :</i>			
Siège de WC surélevé	<input type="checkbox"/>	Poignée ou barre de baignoire	<input type="checkbox"/>
Siège de baignoire	<input type="checkbox"/>	Instrument à long manche pour attraper les objets	<input type="checkbox"/>
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	<input type="checkbox"/>	Instrument à long manche	<input type="checkbox"/>
Autres, préciser.....			
<i>Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :</i>			
Hygiène	<input type="checkbox"/>	Saisir et ouvrir des objets	<input type="checkbox"/>
Atteindre et attraper	<input type="checkbox"/>	Courses et tâches ménagères	<input type="checkbox"/>

Méthode de calcul :
A chaque question est allouée la note suivante :
0 = sans aucune difficulté
1 = avec quelque difficulté
2 = avec beaucoup de difficulté
3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

ANNEXE 3

TABLE DES FIGURES

Figure 1	Cartographie génique du CMH.....	6
Figure 2	Locus HLA-I.....	7
Figure 3	Locus HLA- II.....	8
Figure 4	Principe de nomenclature des allèles HLA-DRB1.....	9
Figure 5	Structure des gènes humains HLA-A (MHC-Ia), HLA-DRA et HLA-DRB1 (MHC-IIa).....	11
Figure 6	Structure des molécules HLA de classe I et II.....	12
Figure 7	Structure Tridimensionnelle de la molécule HLA-A2 de classe I.....	13
Figure 8	Sillon des protéines MHC-I présentant des peptides.....	14
Figure 9	Interaction entre molécules HLA et peptides.....	15
Figure 10	Voie de présentation et d'apprêtement (processing) des antigènes de CMH de classe I.....	17
Figure 11	Interaction entre le récepteur du lymphocyte T(TcR) et le complexe HLA-peptide.....	18
Figure 12	Représentation schématique des cinq haplotypes HLA-DR.....	20
Figure 13	Structure de la molécule HLA de classe II.....	21
Figure 14	Sillon des protéines MHC-II présentant des peptides.....	21
Figure 15	Site fonctionnel de la molécule de CMH II/peptides.....	22
Figure 16	Voies de Synthèse et de Chargement en peptide des molécules CMH-I.....	24
Figure 17	Voie de présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe II.....	25
Figure 18	Nombre d'allèles pour les différents locus de la région HLA.....	27
Figure 19	Les zones polymorphes de variabilité des molécules HLA-I et II.....	28
Figure 20	Transmission parentale des haplotypes HLA.....	30
Figure 21	Représentation schématique d'une articulation normale et synovite Rhumatoïde	36
Figure 22	Bases de la classification de Tazena du Montcel et al.....	42
Figure 22bis	Interaction entre la prise du tabac et l'épitope partagé pour la production ACPAs.....	47
Figure 23	Activation des lymphocytes T.....	49
Figure 24	Lymphocyte B : une cellule présentatrice.....	50
Figure 25	Rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires.....	51
Figure 26	Cellules et médiateurs impliquées dans l'inflammation rhumatoïde	53

Figure 27	Déviation cubital ,Doigt en boutonnière ,Déformation du pouce« en Z ».....	55
Figure 28	Citrullination des protéines.....	63
Figure 29	Principe de la PCR-SSP.....	73
Figure 29bis	Méthodes des amorces spécifiques d'allèles : PCR- SSP.....	74
Figure 30	Répartition des PR selon l'âge de début.....	76
Figure 31	Répartition des PR selon le sexe.....	77
Figure 32	Répartition des PR selon lieu d'origine.....	78
Figure 33	Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution de l'affection.....	79
Figure 34	Répartition des PR en fonction de l'activité de la maladie.....	80
Figure 35	Répartition des malades en fonction de l'importance du handicap fonctionnel.....	81
Figure 36	Répartition des malades en fonction du statut radiologique.....	81
Figure 37	Distribution de l'épitope partagé chez les patients atteints de PR et chez les témoins.....	89

ANNEXE 4

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1	Nomenclature du système HLA établie en 1997.....	9
Tableau 2	Les Acides aminés de la 3 ^e région hypervariable des groupes DRB1 associés à la PR.....	27
Tableau 3	Fréquences géniques (en %) de différents allèles HLA-DRB1 en fonction des Populations.....	28
Tableau 3 bis	Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction des ethnies.....	39
Tableau 4	Classification des allèles HLA-DRB1 codant l'épitope partagé selon la nouvelle classification de Tazena du Montcel et al.....	43
Tableau 5	Critères de classification d'une PR selon l'ACR 1987	56
Tableau 6	Les nouveaux critères ACR/EULAR 2010 de prédiction de l'instauration d'un traitement de fond de PR.....	57
Tableau 7	Caractéristiques générales de la population étudiée.....	76
Tableau 8	Répartition des patients selon le lieu d'origine.....	77
Tableau 9	Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution de l'affection.....	79
Tableau 10	Répartition des PR en fonction de l'activité de la maladie.....	80
Tableau 11	La fréquence des FR, des ACPAs et les AAN chez les cas.....	83
Tableau 12	Fréquences des allèles HLA-DRβ1 et DQB1 chez les patients atteints de PR et chez les témoins.....	85
Tableau 13	Résultat de l'analyse à haute résolution des allèles HLA-DRβ1 chez les patients atteints de PR et Chez les témoins.....	87
Tableau 14	Distribution de L'épitope partagé chez les patients atteints de PR et chez les témoins.....	88
Tableau 15	Comparaison des PR associées à l'épitope partagé (PR/SE+) à celles qui ne le sont pas ((PR/SE-).....	90
Tableau 16	Distribution des allèles HLA-DRB1 selon la nouvelle classification du Montcel et al.....	92
Tableau 17	Répartition des haplotypes HLA DR-DQ les plus fréquents chez les patients atteints de PR et les témoins sains.....	94
Tableau 18	Répartition des allèles HLA-DRB1 en fonction de l'atteinte ostéo-cartilagineuse.....	96
Tableau 19	Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction de l'atteinte ostéo-cartilagineuse.....	97
Tableau 20	Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ selon la nouvelle classification en fonction de l'atteinte ostéo-cartilagineuse.....	98

Tableau 21	Distribution des allèles HLA-DRB1 en fonction de la capacité fonctionnelle.....	100
Tableau 22	Distribution des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction de la capacité fonctionnelle.....	101
Tableau 23	Répartition des allèles HLA-DRB1 en fonction de la sérologie Rhumatoïde.....	102
Tableau 24	Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction de la sérologie Rhumatoïde.....	103
Tableau 25	Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ selon la nouvelle classification en fonction de la sérologie Rhumatoïde	104
Tableau 26	Répartition des allèles HLA-DRB1 en fonction de la présence des ACPA.....	106
Tableau 27	Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ en fonction de la présence des ACPA.....	107
Tableau 28	Répartition des allèles HLA-DRB1*SE+ selon la nouvelle classification en fonction de la présence des ACPA.....	108
Tableau 29	Impact des groupes d'allèles de susceptibilité S2/S3p et les groupes protecteurs S1/S3D/X sur la production d'ACPAs	108

VIII. Glossaire

- **Antigène** toute substance étrangère (peptides, protéines) à l'organisme capable de déclencher une réponse immunitaire visant à l'éliminer
- **L'ADN** est le constituant intime des chromosomes, qui permettent ainsi de transmettre les propriétés héréditaires de tous les êtres vivants.
- **Un allèle** est chacun des deux gènes d'une paire de chromosomes. Leur emplacement, que l'on appelle locus, est identique sur chacun de ces deux chromosomes et ils possèdent tous les deux la même fonction.
- **Un gène** est une séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui spécifie la synthèse d'une chaîne de polypeptides ou d'un acide ribonucléique (ARN) fonctionnel. C'est l'unité d'information génétique.
- **Un gène candidat** est un gène qui est soupçonné d'avoir la capacité d'entraîner une maladie héréditaire.
- **Un gène d'histocompatibilité** est un gène qui, quand il se trouve simultanément chez 2 personnes, conditionne le succès d'une greffe de l'une ou de l'autre personne.
- **Un gène de réponse immunitaire** est un gène qui est transmis de manière autosomique dominante (transmis par un seul des deux parents) qui règle la réponse immunitaire de l'organisme à un antigène par la production d'anticorps ou par le développement d'une hypersensibilité retardée de type immunité cellulaire.
- **Un gène de structure** est un gène qui règle l'ordre dans laquelle les divers acides aminés seront combinés afin de constituer les protéines de la cellule.
- **Exon** : Fragment de gène dont la séquence d'ADN, après transcription se retrouve dans les ARNm maturés. Cette partie du gène est le plus souvent codante. Pour fabriquer une protéine, le gène délivre à la cellule un code de fabrication, composé en partie de « briques » appelées exons, lesquels doivent être assemblés bout à bout. Dans le cas de maladies génétiques, ce code est erroné (il y a une anomalie sur un ou plusieurs exons) et la cellule empêchée de produire la protéine. Le saut d'exon a pour but de supprimer la partie du code comportant l'erreur afin de rétablir le cadre de lecture et de permettre à la cellule de synthétiser la protéine manquante.
- **Intron** : Fragment d'un gène situé entre deux exons. Les introns sont présents dans l'ARNm immature et absents dans l'ARNm mature. Fragment "non codant" du gène.

- Le **génotype** d'un individu (qu'il soit animal, végétal, bactérien ou autre) est la somme des gènes qu'il possède.
- Le **phénotype** correspond à la somme des caractères morphologiques, physiologiques ou comportementaux qui sont identifiables de l'extérieur .
- L'**ubiquitine** est une protéine de 76 acides aminés servant, elle-même, de marqueur de protéines à éliminer. Elle est ainsi appelée parce qu'elle est localisée dans tous les compartiments subcellulaires de toutes les cellules des organismes, elle est dite ubiquitaire. L'ubiquitination désigne la fixation (covalente, ATP dépendante grâce à une cascade d'enzymes E1, E2, E3) spécifique et régulée d'une ou plusieurs ubiquitines sur une protéine cible (il faut 4 ubiquitines pour qu'une protéine soit lysée). Cette modification post-traductionnelle à pour principale fonction la reconnaissance puis la destruction de la protéine ainsi marquée, par le complexe protéolytique du protéasome.

IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **SILMAN AJ**. Epidemiology of rheumatic diseases. In: Silman AJ, Hochberg MC, editors. Rheumatoid arthritis. Oxford: Oxford University Press: 2001. p 31- 71.
2. **CORNELIS F**. Génétique de la polyarthrite rhumatoïde: un tournant décisif. Rev Rhum monographies 2010; 77:279-282.
3. **DEIGHTON CM**, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. Clin Genet 1989; 36:178–82.
4. **WORDSWORTH PB**, Bell JI. The immunogenetics of rheumatoid arthritis. Springer Semin Immunopathol 1992; 14:59- 78.
5. **SELDIN MF**, Amos CI, Ward R, Gregersen PK. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42(6):1071-9.
6. **SANY J**. La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, John Libbey Eurotext Ed, 2003, pp 298.
7. **IMBODEN JB**. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Annu Rev Pathol 2009; 4:417- 34.
8. **WEYAND CM**, MacCarthy TG, Goronzy J. correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 1995; 95:2120-6.
9. **WWW .has-santé.fr/portail/jcms/c_606479 / Polyarthrite-rhumatoïde-diagnostic- et- prise- en- charge- initiale. RECOMMANDATION HAS 2007**
10. **KHAN M F**, Meyer O, Peltier A P, Piette J C. Maladies et syndromes systémiques. Tome I. 4^e Edition 2000. Flammarion Médecine Sciences.
11. **SANY J**, Combe B, et al. Polyarthrite rhumatoïde (I). Aspects cliniques. Encyclopédie Médico-chirurgicale. Appareil locomoteur .Paris: Elsevier, 1997: 14-220-A-10.
12. **POUCHOT J**, Le Parc JM , et al. Perceptions in 7700 patients with rheumatoid arthritis compared to their families and physicians. Joint Bone Spine. 2007; 74 (6):622-6.
13. **KOBELT G**, Woronoff AS, et al. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. Joint Bone Spine. 2008; 75 (4):804-812.
14. **DAUSSET J**, Nenna A and Brecy H. Leuko-agglutinins V: Leuko-agglutinins in chronic idiopathic or symptomatic pancytopenias and in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1954; 9: 696-720.
15. **DAUSSET J**. Iso-leuco-anticorps. Acta Haematol 1958; 20:156-60.
16. **CESBRON GAUTIER A**, Gagne K., Retière C, Devys A, Bignon JD. Système HLA EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-000-M-53, 2007.
17. **MADDEN D R**. The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. Annu Rev Immunol 1995; 13: 587-622.
18. **MORTON C C**, Kirsch IR, Nance WE, Evans G A, Korman A J, and Strominger J. Orientation of loci within the human major histocompatibility complex by chromosomal in situ hybridization. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 2816-2820.
19. **RHODES DA**, Trowsdale J. Genetics and molecular genetics of the MHC. Rev Immunogenet 1999; 1:21-31.
20. **PAMER E**, Creswell P. Mechanisms of CMH I- restricted antigen processing. Annual reviews 1998, 16:323-358.

21. **LI P**, Morris D.L, Willcox B.E, Steinle A, Spies T, Strong R.K. Complex structure of the activating immunoreceptor NKG2D and its MHC class I-like ligand MICA. *Nat Immunol* 2001; 2:443-451.
22. **HORTON R**, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 2004; 5:889-99.
23. **KLEIN J**, Sato Akie, et al. The HLA System. *N Engl J Med* 2000; 343:702-709.
24. **RAMMENSEE H G**, Falk K, and Rötzschke O. Peptides Naturally Presented by MHC Class I Molecules. *Annual Review of Immunology* 1993, 11: 213-244.
25. **LEFRANC MP**, Duprat E, Kaas Q, Tranne, M, Thiriou A and Lefranc G. IMGT unique numbering for MHC groove G-DOMAIN and MHC superfamily (MhcSF) G-LIKE-DOMAIN, *Dev. Comp. Immunol* 2005; 29: 917-938.
26. **BJORKMAN PJ**, Strominger JL, Wiley DC. Crystallization and X-ray diffraction studies on the histocompatibility antigens HLA-A2 and HLA-A28 from human cell membranes. *J Mol Biol* 1985; 186(1):205-10.
27. **BJORKMAN PJ**, Saper M. A, Samraoui B, Bennett W. S, et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987; 329: 506 – 512.
28. **BIGNON JD**. Système HLA. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Hématologie, 13-000-M-53, 2000 :16p.
29. **GARCIA KC** et al. Emerging principles for T cell receptor recognition of antigen in cellular Immunity. *Rev Immunogenet* 1999; 1: 75-90.
30. **BOUVIER M** and Wiley D C. Importance of peptide amino and carboxyl termini to the stability of MHC class I molecules. *Science* 1994; 265: 398-402.
31. **GARBI N**, Hämmerling G, and Tanaka S. Interaction of ERp57 and tapasin in the generation of MHC class I-peptide complexes. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 99-10.
32. **GACZYNSKA M**, Rock KL, Goldberg AL et al. IFN δ and expression of MHC genes regulate peptide hydrolysis by proteasome. *Nature* 1993; 365: 246-267.
33. **BOSE S**, Stratford FL, Broadfoot KI, et al. Phosphorylation of 20S proteasome alpha subunit C8 (alpha7) stabilizes the 26S proteasome and plays a role in the regulation of proteasome complexes by gamma-interferon. *Biochem J* 2004; 378: 177-184.
34. **YORK IA**, Mo A X, Lemeris K, Zeng W, Shen Y, Abraham C R, Saric T, et al. The cytosolic endopeptidase, thimet oligopeptidase, destroys antigenic peptides and limits the extent of MHC class I antigen presentation. *Immunity* 2003; 18: 429-440.
35. **YORK IA** and Rock K L. Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 369-396.
36. **BROWN JH**, Jardetzky TS, Gorga JC, Stern LJ, Urban RG, Strominger JL, et al. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 1993; 364:33-9.
37. **CHICZ RM**, Urban R. G, Gorga J. C, Vignali D. A, Lane W. S, and Strominger JL. Specificity and promiscuity among naturally processed peptides bound to HLA-DR alleles. *J Exp Med* 1993; 178: 27-47.
38. **RUDENSKY A**, Preston-Hurlburt P, Hong S. C, Barlow A, and Janeway C. A. Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules. *Nature* 1991; 353: 622-627.

39. **HAMMERLING GJ**, Vogt AB, Kropshofer H. Antigen processing and presentation—towards the millennium. *Immunol Rev* 1999; 172: 5-9.
40. **BJORKMAN PJ**. MHC restriction in three dimensions: a view of TCell. Receptor / ligand interactions. *Cell*, 1997, 89: 167-170.
41. **CHARRON DJ**, Lotteau V, Turmel P. Hybrid HLA-DC antigens provide molecular evidence for gene trans-complementation. *Nature* 1984; 312: 157 – 159.
42. **ANDERSSON G**, Andersson L, Larhammar D, Rask L, and Sigurdardottir S. Simplifying genetic locus assignment of HLA-DRB genes. *Immunol Today* 1994; 15: 58-62.
43. **JENSEN PE**. Antigen processing: HLA-DO – a hitchhiking inhibitor of HLA-DM. *Curr Biol*, 1998; 8:128-131.
44. **LEE C**, Mc Connell HM. A general model of invariant chain associated with class II histocompatibility complex proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995, 92:8269-73.
45. **ELLIOTT EA**, Drake JR, Amigorena S., Elsemore J., Webster P., Mellman I., Flavell RA. The invariant chain is required for intracellular transport and function of major histocompatibility complex class II molecules. *J Exp Med*. 1994;179(2):681-94.
46. **CRESSWELL P**. Invariant chain structure and MHC class II function. *Cell* 1996; 84:505-7.
47. **GHOSH P**, Amaya M, Mellins E, Wiley DC. The structure of an intermediate in class II MHC maturation: CLIP bound to HLA-DR3. *Nature* 1995; 378: 457 – 462.
48. **ROCHE PA**. HLA-DM: An in vivo facilitator of MHC class II peptide loading. *Immunity*, 1995; 3: 259-262.
49. **COLOMBANI J**. HLA. Fonctions immunitaires et applications médicales. Ed. John Libbey Eurotext. 1993 : 23-30.
50. **KERZERHO J**. Evaluation des protéines midkine et survivine surexprimées dans les cellules tumorales comme cibles de l'immunité cellulaire anti-tumorale. Thèse de doctorat de l'université PARIS XI 2009.
51. **SHIOZAWA S**, Hayashi S, Tsukamoto Y et al. identification of the gene loci that predispose to rheumatoid arthritis. *International Immunol* 1998; 10: 1991-5.
52. **BICKEBÖLLER H**, Clerget-Darpoux F. Statistical properties of the allelic and genotypic transmission/disequilibrium test for multiallelic markers. *Genet Epidemiol* 1995; 12: 865- 70.
53. **LANDRE-BEAUVAIS A.J** : Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la dénomination de goutte asthénique primitive ? De l'imprimerie de J.A. Brosson, à Paris, an VIII, Edition Louis Pariente, Paris.
54. **CHARCOT J.M.** : Leçons cliniques sur les maladies des vieillards. Paris Delahaye 2^{ème} éd. 1874, 260 p.
55. **MARSH SG**. Nomenclature for factors of the HLA system, update September/October 1997. *Tissue Antigens* 1998; 51(3):315-6.
56. **LECA A.P** : Histoire illustrée de la Rhumatologie. Goutte, rhumatisme et rhumatisants. Roger Dacosta éd. Paris 1984, 517 p.
57. **AMOR B**, Awada H. Polyarthrite rhumatoïde. EMC. Paris, 1986. App Loc, 14-220- A- 10.
58. **SPECTORT D**. "Rheumatoid arthritis" .*Rheum Dis Clin North Am*. 1990; 16: 513-37.

59. **SARAUX A.** Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. *La Lettre du Rhumatologue*, 2000, 1999, 253, 18-21.
60. **GUILLEMIN F,** Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, Cantagrel A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(10):1427-30.
61. **ALAMANOSY and Drosos.A.** "Epidemiology of adult rheumatoid arthritis." *Autoimmun Rev* 2005, 4(3): 130-6.
62. **ROUX C,** Saraux A, Le Bihan E, Fardellone P, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol* 2007; 34(1):117-22.
63. **COMBE B.** progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2007 ; 74 :14-21.
64. **TIWARI J,** Terasaki PI. HLA and disease associations. New York: Springer-Verlag; 1985, 32-48.
65. **LARSEN CE,** Alper C A. The genetics of HLA-associated disease. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 660-7.
66. **DEL JUNCO D,** Luthra HS, Annegers JF, Worthington JW, Kurland LT. The familial aggregation of rheumatoid arthritis and its relationship to the HLA-DR4 association. *Am J Epidemiol* 1984; 119:813-29.
67. **DEIGHTON CM,** Walker DJ. The familial nature of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(1): 62-5.
68. **LYNN AH,** Kwoh CK, Venglish CM, Aston CE, Chakravarti A. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1995; 57(1):150-9.
69. **NAMEKAWA T,** Wagner VG, Goronzy JJ, et al. functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2108-16.
70. **RADSTAKE TR,** Barrera P, Albers JM, Swinkels HL, van de Putte LB, van Riel PL. Familial vs sporadic rheumatoid arthritis (RA). A prospective study in an early RA inception cohort. *Rheumatol (Oxford)* 2000; 39(3):267-73.
71. **THOMAS DJ,** Young A, Gorsuch AN, Bottazzo GF, Cudworth AG. Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:297- 300.
72. **DEL JUNCO D,** Luthra HS, Annegers JF, Worthington JW, Kurland LT. The familial aggregation of rheumatoid arthritis and its relationship to the HLA-DR4 association. *Am J Epidemiol* 1984; 119:813-829.
73. **RISCH N.** Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet* 1990; 46(2):222-8.
74. **LAWRENCE J.** Heberden Oration 1969. Rheumatoid arthritis – nature or nurture? *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 357-79.
75. **AHO K,** Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986; 13(5):899-902.
76. **SILMAN AJ,** MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32(10):903-7.
77. **PLENGE RM.** Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21:262-271.

78. **STASTNY P.** Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1976; 57:1148-1157.
79. **STASTNY P.** Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978; 298 (16):869-71.
80. **GREGERSEN PK,** Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205-13.
81. **AUGER I,** Roudier J. HLA-DR and the development of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 1997; 26:123-128.
82. **REVIRON D,** Perdriger A, Toussiro E, Wendling D, Balandraud N, Guis S, et al. Influence of shared epitope-negative HLA-DRB1 alleles on genetic susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:535-40.
83. **AUGER I,** Roudier J. Interaction between HSP73 and HLA-DRB1*0401: implications for the development of rheumatoid arthritis. *Immunol Res* 2005; 31(3):261-6.
84. **NEPOM G T,** Byers, P, Seyfried, C, Healey L, et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis: identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 15-21.
85. **WORDSWORTH BP,** Lanchbury JS, Sakkas LI, Welsh KI, Panayi GS, Bell JI. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 10049-10053.
86. **YELAMOS J,** Garcia-Lozano JR, Moreno I, Aguilera I, Gonzalez MF, Garcia A, Nuñez-Roldan A, Sanchez B. Association of HLA-DR4-Dw15 (DRB1*0405) and DR10 with rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Arthritis Rheum* 1993; 36:811-4.
87. **BENAZET J,** Reviron D, Mercier P, Roux H, Roudier J. HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in southern France. Absence of extraarticular disease despite expression of the shared epitope. *J rheumatol* 1995; 22:607-10
88. **FURUYA T,** Hakoda M, Ichikawa.N, Higami.K et al. Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin and Exp Rheumatol* 2007; 25 : 219-224.
89. **Ling Lin,** Yongsong Chen, Zhengyu Xiao, Shaobi Huang, Ze Yang. The association of HLA-DRB1 alleles with rheumatoid arthritis in the Chinese Shantou population: a follow-up study. *Bioch Cell Bio* 2007, 85 (2), 227-238.
90. **Kim HY,** Kim TG, Park SH, et al. Predominance of HLA-DRB1*0405 in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 988-990.
91. **TANEJA V,** Giphart MJ, Verduijn W, Naipal A, Malaviya AN, Mehra NK: polymorphism of HLA-DRB-DQA1 y DQB1 in rheumatoid arthritis in Asian Indians: association with DRB1*0405 and DRB1*1001. *Hum Immunol* 1996; 46:35-41.
92. **GAO X,** Brautbar C, Gazit E, Segal R, Naparstok Y, Livneh A, Stastny P: A variant to HLA-DR4 determines susceptibility to rheumatoid arthritis in a subset of Israeli Jews. *Arthritis Rheum* 1991, 34:547-551.
93. **DE VRIES N,** Ronningen KS, Tilanus MGJ, Bouwens-Rombouts A, Segal R, Egeland T, et al. HLA-DR1 and rheumatoid arthritis in Israeli Jews: sequencing reveals that DRB1*0102 is the predominant HLA-DR1 subtype. *Tissue Antigens* 1993, 41(1): 26-30.

94. **WILKENS RF**, Nepom GT, Marks J, Nettles JW, Nepom BS. Association of HLA Dw16 with rheumatoid arthritis in Yakima Indians: further evidence for the shared epitope hypothesis. *Arthritis Rheum* 1991; 34:43-47.
95. **DEL RINCON I**, Escalante A. HLA-DR β 1 alleles associated with susceptibility or resistance to rheumatoid arthritis, articular deformities, and disability in Mexicana Americans. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1329-38.
96. **HALI FC**, Weeks D.E, Camilleri J.P et al. Influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis. *QJM* .1996, 89 (11): 821-830.
97. **TELLER K**, Budhai L, Zhang M, et al. HLA-DRB1 and DQB1 typing of Hispanic American patients with rheumatoid arthritis: the "shared epitope" hypothesis may not apply. *J Rheumatol* 1996; 23:1363-8.
98. **MCDANIEL DO**, Alarcon GS, Pratt PW, et al. Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (epitope). *Ann Intern Med* 1995; 123:181-7.
99. **WORDSWORTH P**. Progress in the immunogenetics of rheumatoid arthritis. *Hosp Pract (Off Ed)* 1995; 30(4):77-81.
100. **REVEILLE JD**. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(3):187-200.
101. **JOHN S**, Worthington J. Genetic epidemiology. Approaches to the genetic analysis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001; 3(4):216-20.
102. **YOUNG A**, Jaraquemada D, Awad J, Festenstein H, Corbett M, Hay FC, Roitt IM. Association of HLA-DR4/Dw4 and DR2/Dw2 with radiologic changes in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. Preferential relationship with HLA-Dw rather than HLA-DR specificities. *Arthritis Rheum* 1984; 27(1):20-5.
103. **WEYAND CM**, Hicok KC, Conn DL, et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992; 117(10):801-6.
104. **GOUGH A**, Faint J, Salmon M, Hassell A, Wordsworth P, Pilling D, Birley A, Emery P. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(8):1166-70.
105. **COMBE B**, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8):1736-43.
106. **MOTTONEN T**. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47(8):648-53.
107. **MOTTONEN T**, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, et al. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "sawtooth" strategy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(9):533-9.
108. **FRIES JF**, Wolfe F, Apple R, Erlich H, Bugawan T, Holmes T, Bruce B. HLA-DRB1 genotype associations in 793 white patients from a rheumatoid arthritis inception cohort: frequency, severity, and treatment bias. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9):2320-9.
109. **GORMAN JD**, Lum RF, Chen JJ, Suarez-Almazor ME, Thomson G, Criswell LA. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2):400-12.

110. **CONSTANTIN A**, Lauwers-Cances V, Navaux F, Abbal M et al. Stromelysin 1 (matrix metalloproteinase 3) and HLADRB1 gene polymorphisms: Association with severity and progression of rheumatoid arthritis in a prospective study. *Arthritis Rheum* 2002; 46(7):1754-62.
111. **CONSTANTIN A**, Lauwers-Cances V, Navaux F, Abbal M et al. Collagenase-1 (MMP-1) and HLA-DRB1 gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2002; 29(1):15-20.
112. **TURESSON C**, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(6):R1386-93.
113. **KAZKAZ L**, Marotte H, Hamwi M, Angeliqne Cazalis M, et al. Rheumatoid arthritis and genetic markers in Syrian and French populations: different effect of the shared epitope. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):195-201.
114. **VAN DER HELM-VAN MIL AH**, Wesoly JZ, Huizinga TW. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(3):299-304.
115. **ZANELLI E**, Breedveld.F.C, et al. HLA class II association with rheumatoid arthritis: Facts and interpretations. *Human Immunology* 2000; 61, 1254-61.
116. **TEZENAS DU MONTCEL S**, Michou L, Petit-Teixeira E, et al. New classification of HLA- DRB1 alleles support the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2005;52:1063-8.
117. **MICHOU L**, Croiseau P, Petit-Teixeira E, et al. Validation of the reshaped shared epitope HLA-DRB1 classification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*; 2006 8(3):R79.
118. **GOURRAUD PA**, Boyer JF, Barnetche T, Abbal M, et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for rheumatoid arthritis structural severity. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2):593-9.
119. **GOURRAUD PA**, Dieudé P, Boyer JF, et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(2):R27.
120. **VOS K**, Visser H, Schreuder GM, de Vries RR, Zwinderman AH, Breedveld FC, HazesJM, Zanelli EH. Human leukocyte antigen-DQ and DR polymorphisms predict rheumatoid arthritis outcome better than DR alone. *Hum Immunol* 2001; 62(11):1217-25.
121. **MOLENAAR ET**, Voskuyl AE, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Influence of HLA polymorphism on persistent remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(4):351-3.
122. **BEGOVICH AB**, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75(2):330-7.
123. **GREGERSEN PK**. Pathways to gene identification in rheumatoid arthritis: PTPN22 and beyond. *Immunol Rev* 2005; 204:74-86.
124. **DIEUDI P**, Garnier S, Michou L, et al. rheumatoid arthritis seropositive for the rheumatoid factor is linked to the protein tyrosine phosphatase 620W allele. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R 1200-7.
125. **VANG T**, Congia M, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain -of-function variant. *Nat Genet* 2005; 37: 1317-9.
126. **MICHOU L**, Lasbleiz S, Rat AC, et al. Linkage proof for PTPN22, the new rheumatoid arthritis Susceptibility gene and a human autoimmunity gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:1649- 54.

127. **RIECK M**, Arechiga A, et al. genetic variation in PTPN22 corresponds to altered function of T and B lymphocytes. *J Immunol* 2007; 179:4704-10.
128. **KURREEMAN FAS**, Padyukov L, et al. A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis. *PLoS Med* 2007; 4: e278.
129. **PLENGE RM**, Seielstad M, et al. TRAF1/C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis- a genome wide study. *N Engl J Med* 2007; 357:1199- 209.
130. **KURREEMAN FAS**, Rocha D, et al. Replication of the TRAF1/C5 region as a susceptibility locus for rheumatoid arthritis in European family-based study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2670-4.
131. **THOMSON W**, Barton A, Ke X, et al. rheumatoid arthritis association at 6q23. *Nat Genet* 2007; 39: 1431-3.
132. **PLENGE RM**, Cotsapas C, Davies L, et al. Two Independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2007; 39: 1477-82.
133. **REMMERS EF**, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007; 357:977-86.
134. **LEE AT**, Lee HS, Remmers EF, et al. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis in Korean population. *Mol Med* 2007; 13:455-60.
135. **STAHL EA**, Raychaudhuri S, Remmers EF. Genome –wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. . *Nat Genet* 2010; 42: 508-14.
136. **PLANT D**, Flynn E, et al. investigation of potential non-HLA rheumatoid arthritis susceptibility loci in a European cohort increases the evidence for nine markers. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1548-53.
137. **OLIVER JE**, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35:169-74.
138. **LIAO K P**, Alfredsson L, and Karlsona E W. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(3): 279–283.
139. **HILL JA**, Southwood S, Sette A, et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171:538–41.
140. **PEDERSEN M**, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4): R133.
141. **PEDERSEN M**, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(5):1446-53.
142. **MICHOUL**, Teixeira VH, Pierlot C, et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4):466-70.
143. **MAHDI H**, Fisher BA, Kailberg H, et al. specific interaction between genotype smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2009; 41(12): 1319-24.
144. **STOLT P**, Bengtsson C, Nordmark B, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:835–41.

145. **COSTENBADER KH**, Feskanich D, Mandl LA, et al. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006; 119, 503 e1-e9.
146. **KLARESKOG L**, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to auto antigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54:38–46.
147. **VAN DER HELM-VAN MIL AH**, Verpoort KN, le Cessie S, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(2):425-32.
148. **LUNDSRÖM E**, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, and Padyuko L. Gene-environment interaction between DRB1 shared epitope and smokings regarding risk of ACPA-positive rheumatoid arthritis - all alleles are important. *Arthritis Rheum* 2009; 60(6):1597-1603.
149. **BANG SY**, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, and Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2):369-77.
150. **KARLSON EW**, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, et al. Gene- environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:54-60.
151. **ROSENSTEIN ED**, Greenwald RA, Kushner LJ, et al. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28: 311-8.
152. **SO-YOUNG Bang**, Kyoung-Ho Lee, Soo-Kyung Cho, et al. Smoking Increases Rheumatoid Arthritis Susceptibility in Individuals Carrying the HLA–DRB1 Shared Epitope, Regardless of Rheumatoid Factor or Anti–Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Status. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2010; 62: 369–377.
153. **TAKAHASHI Y**, Murai C, Ishii T, Sugamura K, Sasaki T. Human parvovirus B19 in rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol* 1998; 17(5-6):309-21.
154. **SMOLIK I**, Robinson D, EL-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent* 2009; 30: 188-90.
155. **MOLITOR JA**, Alonso A, Wener MH, et al. moderate to severe adult periodontitis increases risk of rheumatoid arthritis in non-smokers and is associated with elevated ACPA titers: the ARIC study. *Arthritis Rheum* 2009; 60(10):S433.
156. **NESSE W**, Westra J, Van der Wal JE, et al. The periodontium contains citrullinated proteins. PAD-2 enzymes and HC Gp-39. *Arthritis Rheum* 2009; 60(10):S434-5.
157. **BERTHELOT JM**, Le Goff B. Polyarthrites rhumatoïdes et parodontites. *Rev Rhum* 2010; 77:550-555.
158. **MERCADO FB**, Marshall RI, et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72:779-87.
159. **MAROTTE H**, Farge E, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:905-9.
160. **PIKWER M**, Bergstrom U, Nilsson JA, et al. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:526-30.

161. **FALGARONE G**, Jaen O, Boissier M-C, Breban M. Dialogue entre les lymphocytes et les cellules dendritiques au cours de l'inflammation rhumatoïde. *Rev du Rhum.* 2005; 72: 297-302.
162. **STRAND V**. Selective T-cell costimulation modulation: a new approach to treating rheumatoid arthritis. *Am J Orthop.* 2007; 36(Suppl.3): 13-4.
163. **SILVERMAN GJ** and Carson D A. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(suppl 4):S1-S6.
164. **AREND WP**. Physiology of cytokines pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 01-106.
165. **HOFBAUER LC**, Heufelder AE, Erben RG. Ostéoprotégérin, RANK and RANK ligand: the good, the bad and the ugly in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 685-7.
166. **MEYER O**. Cellules et médiateurs impliquées dans l'inflammation rhumatoïde. *FMC hebdo* 1999; 24:36-37.
167. **ANDERSON JJ**, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:22-29.
168. **LARD LR**, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111:446-451.
169. **VAN AKEN J**, Lard LR, le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW. Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:274-279.
170. **NELL VP**, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2004;43:906-914.
171. **COMBE B**, Traitement de la Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Masson*.Paris, 2006, 14-220-A-220.
172. **EMERY P**, McInnes I B, van Vollenhoven R, and Kraan M C. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2008; 47:392–398.
173. **ARNETT FC**, Edworthy SM, Block DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
174. **KAARELA K**, Kauppi MJ and Lehtinen KE. The value of the ACR 1987 criteria in very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 279–281.
175. **HARRISON BJ**, Symmons DP and Barrett EM et al. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2324–2330.
176. **SARAUX A**, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2485-91.
177. **JONES MA**, Silman AJ, Whiting S, Barrett EM, Symmons DP. Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population based inception cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:89-93.
178. **SILMAN AJ**. Developing new criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl.3):4

179. **SARAUX A**, Tobon G, Jousse-Joulin S and Devauchelle-Pensec V. Les critères de classification et/ou de prédiction de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum monographies* 2010; 77:12-16.
180. **ALETAHA D**, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010 69: 1580-1588.
181. **COMBE B**. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte I. Aspects cliniques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Masson*. Paris, 2007, 14-220-A-10.
182. **SHARP JT**, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 660-668.
183. **PLANT MJ**, Saklatavala J, Borg AA et al. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:1808-13.
184. **GOSSEC L**, Pham T, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P et al. Structural evaluation in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2005; 72:229-34.
185. **COMBE B**, Landewe R, Lukas C, Bolosiu H, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45.
186. **MOREL J**, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19:137-46.
187. **COMBE B**. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte I. Aspects cliniques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Masson*, Paris, 2007 ,14-220-A-10.
188. **AHO K**, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenic implications. *Seminars Arthritis Rheum* 1994; 23: 379-387.
189. **CARSON DA**, Chen PP, Kipps TJ et al. Roles for rheumatoid factor. *J Clin Invest* 1991; 87: 379-383.
190. **COMBE B**, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daurès JP, Dougados M et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine*. 2007; 74:440-5.
191. **MEYER O**, Quintin E, Compaore C. Anticorps anti protéines citrullinées : le point en 2010. Communication orale présentée au 55èmes Journées du centre Viggo Petersen. Paris, 25-26 mars 2010.
192. **VALLBRACHT I**, Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005; 4:389-94.
193. **NIENHUIS R L**, Mandema E, and Smids C. New Serum Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Antiperinuclear Factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 302-305.
194. **YOUNG BJ**, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2: 97-9.
195. **GIRBAL E**, Sebbag M, Gomès-Daudrix V, Simon M, et al. Characterisation of the rat oesophagus epithelium antigens defined by the so-called "antikeratin antibodies", specific for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 749-757.
196. **SEBBAG M**, Simon M, Vincent C, et al; The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995; 95: 2672-2679.

197. **GIRBAL-NEUHAUSER E**, Durieux JJ, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis – associated antifilaggrin autoantibodies are post –translationally generated on various sites of (pro) filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999; 162:585- 94.
198. **SEBBAG M**, Chapuy-Regaud S, Auger I, Petit-Teixeira I , Cyril C. Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2004; 71:493-502.
199. **SCHELLEKENS G A**, Visser H, de Jong B A W, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43: 155-163.
200. **MASSON-BESSIERE C**, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, et al. The Major Synovial Targets of the Rheumatoid Arthritis-Specific Antifilaggrin Autoantibodies Are Deiminated Forms of α - and -Chains of Fibrin. *J Immunol* 2001 ; 166: 4177-4184.
201. **VOSSENAAR ER**, Normand Després N, Lapointe E et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Research & Therapy* 2004; 6:R142-50.
202. **KINLOCH A**, Tatzer V, Wait R et al. Identification of citrullinated α -enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2005, 7:R1421-R1429.
203. **PRATESI F**, Tommasi C, Anzilotti C, et al. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:733-41.
204. **AVOUAC J**, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845-851.
205. **NIWOLD T B**, Harrison M J and Paget S A. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 2007; 100:193–201.
206. **MEYER O**, Nicaise-Roland P, Dougados M, Borsali E, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, Sibilia J et Combe B. Antifilaggrin and anticitrullinated cyclic peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting 5-year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:120-12.
207. **VENCOVSKY J**, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:427-30.
208. **FORSLIND K**, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1090-5.
209. **KASTBOM A**, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1085-9.
210. **VITTECOQ O**, Goëb V, Le Loët X, et al. The preclinical phase of rheumatoid arthritis and lupus. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 443-6.
211. **PHAM T**, Fautrel B, Gossec L, Combe B, Flipo RM, Goupille P et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2005; 72:222-8.
212. **COMBE B**, Landewe R, Lukas C, Bolosiu H, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45.

213. **GOËB V**, Jouen F, Gilbert D, Le Loët X, Tron F, Vittecoq O. Diagnostic and prognostic usefulness of antibodies to citrullinated peptides. *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 626-633
214. **BENKHADRAA F**, Hilaa I, Foerster G, et al. Etude comparative de neuf trousse de réactifs détectant des anticorps anti protéines ou peptides citrullinés. *Immun Biol Spec* 2007; 22: 223- 35.
215. **COENEN D**, Verschueren P, Westhovens R and Bossuyt X. Technical and Diagnostic Performance of 6 Assays for the Measurement of Citrullinated Protein/Peptide Antibodies in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chem* 2007; 53:498-504.
216. **SZODORAY P**, et al. Anti-Citrullinated Protein/Peptide Antibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9:140-3.
217. **GYÖRGYB B**, Tótha E, Tarcsac E, Falusb A et al. Citrullination: A posttranslational modification in health and disease. *International J of Biochem & Cell Biology* 2006; 38:1662-1677.
218. **BIZZARO N**, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D and Tozzoli R. Diagnostic Accuracy of the Anti-Citrulline Antibody Assay for Rheumatoid Arthritis. *Clin Chem*. 2001; 47:1089-1093.
219. **DE SEZE J**, Dubucquoia S, Lefranca D et al. IgG reactivity against citrullinated myelin basic protein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2001; 117:149-55.
220. **GILLIAM BE**, Chauhan AK, Low JM, Moore TL. Measurement of biomarkers in juvenile idiopathic arthritis patients and their significant association with disease severity: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 492–7.
221. **GOTTENBERG JE**, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, Labarre C, Meyer O, Sibilia J, Mariette X. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:114-7.
222. **MEDIWAKE R**, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:67–8.
223. **FABIEN N**, Olsson NO, Goetz J, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French Multicenter Study. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34:40-4.
224. **RICCIO A**, Postiglione L, La Dogana P, Spanò A, Marzocchella C, Tarantino G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients affected by HCV-related arthritis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2008; 22:57-61.
225. **JANTTI J**, Aho K, Kaarela K et al. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatol* 1999; 38: 423-30.
226. **COMBE B**. should patients with recent-onset polyarthrititis receive aggressive treatment? *Joint Bone Spine* 2004; 71:854-859.
227. **MATHIEU S**, Baillet A et al. Définition et traitement d'une polyarthrite rhumatoïde sévère d'emblée en 2010 : analyse systématique de la littérature. *Rev rhum* 2011 ; 78 : S11-S18.
228. **VAN DER HEIJDE DM**, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992; 31:519-25.
229. **VAN ZEBEN D**, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J Rheumatol* 1993; 20:1288-96.

230. **VAN DER HEIDE A**, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JW, Bijlsma JW. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1466-74.
231. **BRENNAN P**, Harrison B, Barrett E, Chakravarty K, Scott D, Silman A, et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:471-6.
232. **COMBE B**, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. A multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1736-1743.
233. **VISSER H**, le Cessie S, Vos K et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-365.
234. **QUINN MA**, Green MJ, Marzo-Ortega H et al. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3039-45.
235. **DIXEY J**, Solymossy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl* 2004; 69:48-54.
236. **VAN LEEUWEN MA**, Westra J, van Riel PL, Limburg PC, van Rijswijk MH. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression. *Scand J Rheumatol* 1995; 24:146-53.
237. **BUKHARI M**, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002; 46:906-12
238. **KROOT EJ**, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1831-5.
239. **VAN DER HEIJDE D.M**, Hof F.M van't, Riel P.L.C.M et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis. First step in the development of a 'disease activity score, *Ann Rheum Dis* 1990, 49: 916-920.
240. **VAN DER HEIJDE D.M**, Hof FM van't., Riel P.L. C.M et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists, *J Rheumatol* 1993, 20 : 579-581.
241. **VAN DER HEIJDE DM**. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999, 26:743-745.
242. **GUILLEMIN F**, Briancon S and Pourel J. Measurement of Functional capacity in rheumatoid arthritis: French adaptation of the Health Assessment Questionnaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58: 459-465.
243. **SAIKI RK**, Bugawan TL, HORN GT et al. Analysis of enzymatically amplified β -globin and HLA-DQA DNA with allele-specific oligonucleotide probes. *Nature* 1986; 324:163 - 166.
244. **BUGAWAN T**, Saiki Rk, Levenson CH, Watson RM et al. The Use of Non-Radioactive Oligonucleotide Probes to Analyze Enzymatically Amplified DNA for Prenatal Diagnosis and Forensic HLA Typing. *Nature Biotechnol* 1988; 6: 943 - 9B47.
245. **MAEDA M**, Murayama N et al. A simple and rapid method for HLA-DQA1 genotyping by digestion of PCR-amplified DNA with allele specific restriction endonucleases. *Tissue antigens* 1989; 34:290-8.

246. **OLERUP O**, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: An alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992; 39: 225–235.
247. **BELOUCIF F**. HLA - DR et polyarthrite rhumatoïde. Thèse du doctorat de l'université d'Alger 1987.
248. **SANCHEZ B**, Moreno I, Magariño R, Garzon M, Gonzalez MF, Garcia A, Nuñez-Roldan A. HLA-DRw10 confers the highest susceptibility to rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Tissue Antigens* 1990; 36:174-6.
249. **AYED KH**, Dhaouad T, Jendoubi-Ayed S et al. Association entre HLA DRB1*04 et polyarthrite rhumatoïde: étude chez les patients Tunisiens. Abstract des 5^{èmes} journées scientifiques de la Société Tunisienne d'Immunologie 2002.
250. **ATOUF O**, Benbouazza K, Brick C, Bzami F et al. HLA polymorphism and early rheumatoid arthritis in the Moroccan population. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 824-30.
251. **DELGADO-VEGA AM**, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007 ; 6:402-8.
252. **KYUNG RAN JUN**, Sung-Eun Choi, et al. Meta-analysis of the Association between HLA-DRB1 Allele and Rheumatoid Arthritis Susceptibility in Asian Populations. *J Korean Med Sci.* 2007; 22: 973–980
253. **ALSAEID K**, Alawadhi A, Al-saeed O, et al. Human leucocyte antigen DRB1*04 is associated with rheumatoid arthritis in Kuwaiti patients. *J B Spine* 2006; 73:62–5.
254. **AL-SWAILEM R**, Al-Rayes H, Sobki S, Arfin M, Tariq M. HLA-DRB1 association in Saudi rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2006 ;26(11):1019-2.
255. **ROVETTA G**, Monteforte P, Buffrini L et al. Prevalence of DRB1*01 and DRB1*04 alleles in a group of patient with rheumatoid arthritis living in Liguria. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25:95–9.
256. **FRESCO I**, Hamuryudan V et al. Shared epitope homozygosity' is strongly associated with rheumatoid arthritis in Turkey. Istanbul Rheumatology Study Group & G Saruhan-Direskeneli. *Rheumatol* 1998; 37: 1126-1128.
257. **HAMEED K**, Bowman S, Kondeastis E, et al. The association of HLA-DRB genes and the shared epitope with rheumatoid arthritis in Pakistan. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1184–8.
258. **OLLIER W**, Thomson W. Population genetics of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 741-59.
259. **WOODROW J C**, Nichol F E, Zaphiropoulos G. DR antigens and rheumatoid arthritis: a study of two populations. *Br Med J* 1981; 283: 1287-8.
260. **LEE H**, Lee A, Seldin M, et al. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. *Mol Med* 2008; 14: 293-300.
261. **ANGELINI G**, Morozzi G, Delfino L, et al. Analysis of HLA DP, DQ, and DR alleles in adult Italian rheumatoid arthritis patients. *Hum Immunol* 1992; 34: 135-41.
262. **STAVROPOULOS C**, Spyropoulou M, Koumantaki Y, et al. HLA-DRB1 alleles in Greek rheumatoid arthritis patients and their association with clinical characteristics. *Europ J Immunogenet* 1997; 24: 265-74.
263. **MEWARD**, Coote A, Moore D J, Marinou I, Keyworth J, et al. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R128.

264. **OLLIER WE**, Stephens C, Awad J, et al. Is rheumatoid arthritis in Indians associated with HLA antigens sharing a DR beta 1 epitope? *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 295-7.
265. **TANEJA V**, Giphart MJ, Verduijn W, et al. Polymorphism of HLA-DRB1, -DQA1, and - DQB1 in rheumatoid arthritis in Asian Indians: association with DRB1*0405 and DRB1*1001. *Hum Immunol* 1996; 46:35-41.
266. **CHAN SH**, Lin YN, Wee GB, Koh WH, Boey ML. HLA class 2 genes in Singaporean Chinese rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33:713-717.
267. **THORSBY E**. invited Anniversary Review: HLA- associated diseases. *Hum Immunol* 1997; 53:1-11.
268. **MARSH SG**. Nomenclature for factors of the HLA system, update August 2010. *Int J Immunogenet.* 2011; 38:89-97.
269. **CHOY EHS**, Panayi GS. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatoid Arthritis Pannus. N Engl J Med* 2001; 344: 907-916.
270. **OCHI T**: Knee and/or hip joint destruction in rheumatoid arthritis is associated with HLA-DRB1*0405 in Japanese patients. *Clin Rheumatol* 1998; 17:485 -488.
271. **PLOSKI R**, Vinje O, Ronningen KS, Spurkland A, Sorskaar D, Vartdal F, Forre O: HLA class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease. *Arthritis Rheum* 1993; 36:465- 472.
272. **BALSA A**, Cabezón A, Orozco G, Cobo T, et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid Factor. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R62.
273. **CARTHY D**, Ollier W, Papasteriades C, Pappas H, and Thomson W: A shared HLA-DRB1 sequence confers RA susceptibility in Greeks. *Eur J Immunogenet* 1993; 20:391-398.
274. **MACGREGOR A**, Ollier W, Thomson W, ET AL. HLA-DRB1 *0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis : increased associated association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol* 1995; 22:1032-6.
275. **BOKI KA**, Drosos AA, Tzioufas AG et al. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:517-519.
276. **VAN GAALLEN FA**, van Aken J et al. association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2113 - 21.
277. **IRIGOYEN P**, Lee AT, and Wener MH et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3813-8.
278. **VERPOORT KN**, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, et al. association HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody - negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3058-62.
279. **CUI J**, Taylor KE, Destefano AL et al. Genome-wide association study of determinants of anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer in adults with rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2009; 15: 136 - 43.
280. **SUZUKI A**, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003; 34: 395 - 402.
281. **CHA S**, Choi CB, Han TU, et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels with PADI4 haplotypes in early rheumatoid arthritis and with shared epitope alleles in very late rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1454 -63.

282. **ANZILOTTI C**, Pratesi F, Tommaci C, et al. Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 158 - 60.
283. **VAN DER HELM-VAN MIL AH**, Huizinga TW, de Vries RR, et al. Emerging patterns of risk factor make-up enable subclassification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1728 -35.
284. **DAHA NA**, Kurreeman FA, Marques RB, et al. Confirmation of STAT4, IL2/IL21, and CTLA4 polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1255 -60.
285. **SIGURDSSON S**, Padyukov L, Kurreeman FA, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2202 -10.
286. **CAÑETE JD**, Arostegui JI, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody - negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2784-8.
287. **MORGAN AW**, Thomson W, Martin SG, et al. Reevaluation of the interaction between HLA-DRB1 shared epitope alleles, PTPN22, and smoking in determining susceptibility to autoantibody- positive and autoantibody-negative rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2565-76.
288. **HILL JA**, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, et al. the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171:538-41.
289. **GOËB V**, Klemmer N, Le Loët X, Vittecoq O. Tabac et maladies systémiques = Tobacco and connective tissue diseases. *Rev Rhum* 2007; 4 (7):726-731.
290. **KARLSON EW**, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3458-3467.
291. **FODIL M**, Boudjema A, Benzaoui A, et al. HLA DRB1 associated with rheumatoid arthritis in West Algerians following high resolution typing with iSTamp TM - DRB1 and HARPS. *Tissue Antigens* 2008;71(4) : 340-341
292. **KOCHI Y**, Yamada R, Kobayashi R, et al. Analysis of Single-Nucleotide Polymorphisms in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients Shows Additional Susceptibility Markers besides the Classic Shared Epitope Susceptibility Sequences. *Arthritis Rheum* 2004; 50:63-71.
293. **SATTAR MA**, Al-Saffar M, Guindi RT et al. Association between HLA-DR antigens and rheumatoid arthritis in Arabs. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 147-9.
294. **ROUDIER J**, Balandraud N, Mugnier B, Guis S, Reviron D, Roudier C, Auger I. Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2005; 72: 287-9.
295. **VAN DER HELM-VAN MIL AH**, Huizinga TW et al. An independent role of protective HLA class II allele in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2637-44.
296. **ZANELLI E**, Huizinga TW, Guerne PA, et al. An extended HLA-DQ-DR haplotype rather than DRB1 alone contributes to RA predisposition. *Immunogen* 1998; 48:394-401.
297. **SEIDL C**, Koch U, Brännler G, Buhleier T, Frank R, et al. HLA-DR/DQ/DP interactions in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunogenet.* 1997 ; 24(5):365-76.
298. **BARNETCHE T**, Constantin A, Cantagrel A, Cambon-Thomsen A and Gourraud P.A. New classification of *HLA-DRB1* alleles in rheumatoid arthritis susceptibility: a combined analysis of worldwide samples. *Arthritis Res Ther* 2008, **10**:R26.

299. **GYETVAI A**, Szekanecz Z et al. New classification of the shared epitope in rheumatoid arthritis: impact on the production of various anti-citrullinated protein antibodies. *Rheumatology* 2010; 49:25–33.
300. **MEYER P WA**, Hodkinson B, Ally M et al. HLA-DRB1 shared epitope genotyping using the revised classification and its association with circulating autoantibodies, acute phase reactants, cytokines, and clinical indices of disease activity in a cohort of South African rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:R160
301. **KOH WH**, Chan SH, Lin YN, Boey ML. Association of HLA-DRB1*0405 with extra articular manifestations and erosions in Singaporean Chinese with rheumatoid arthritis. *J rheumatol* 1997; 24:629-32.
302. **THOMSON W**, Pepper L, Payton A, Carthy D, Scott D, Ollier W, et al. Absence of an association between *DRB1*04* and rheumatoid arthritis in newly diagnosed cases from the community. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:539–41.
303. **WEYAND CM**, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1995; 95:2120–6.
304. **ROWLEY MJ**, Stockman A, Brand CA, Tait BD, Rowley GL, Sherritt MA, et al. The effect of HLA-DRB1 disease susceptibility markers on the expression of RA. *Scan J Rheumatol* 1997; 26:448–55.
305. **KINIKLI G**, Ates A, Turgay G, Kinikli S, Tokgoz G. *HLA-DRB1* genes and disease severity in rheumatoid arthritis in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:277–80.
306. **MIKULS T.R**, Hughes L.B, Westfall A.O et al. Cigarette smoking, disease severity and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008. 67:1529-1534.
307. **ZANELLI E**, Huizinga TW, Guerne PA, Vischer TL, et al. An extended HLA-DQ-DR haplotype rather than DRB1 alone contributes to RA predisposition. *Immunogen* 1998; 48:394-401.
308. **VAN DER HORST-BRUINSMA I**, Visser H, Hazes JM, Breedveld FC, Verduyn W, et al. HLA-DQ-associated predisposition to and dominant HLA-DR-associated protection against rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60:152-158.
309. **MATTEY DL**, Hassell AB, Plant MJ, Cheung NT, Dawes PT, Jones PW, Thomson W, et al. The influence of HLA-DRB1 alleles encoding the DERAA amino acid motif on radiological outcome in rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 1999; 38:1221- 1227.
310. **DIEUDE P**, Cornelis F. Génétique de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2005; 72:310 – 316.
311. **HORST-BRUINSMAA IE**, Visser H, Hazesa JMW, et al. HLA-DQ-associated predisposition to and dominant HLA-DR-associated protection against rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1999.60:152-158.
312. **VOS K**, Horst-Bruinsma L.E.V, Hazes J.M.W, et al. Evidence for a protective role of the human leukocyte antigen class II region in early rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2001; 40:133-139.
313. **LAIVORANTA-NYMAN S**, Möttönen T et al. HLA-DR-DQ haplotypes and genotypes in Finnish patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1406-1412.

RESUMÉ

INTRODUCTION : La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune complexe multifactorielle, mettant en jeu des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La susceptibilité à développer une PR est conférée par les allèles HLA -DRβ1 codant l'épitope partagé (HLA -DRβ1*SE+).

OBJECTIFS : Etudier l'association entre les allèles HLA classe II (HLA-DRB1 et DQ) et la PR. Mettre en évidence une éventuelle corrélation entre les allèles HLA -DRB1 et les formes cliniques. Etudier la corrélation entre les allèles HLA -DRB1 et les anticorps anti-CCP.

PATIENTS ET METHODES : c'est une étude cas-témoins, incluant 159 patients non apparentés, atteints de PR selon les critères de l'American College of Rheumatologie (ACR). Les données obtenues ont été comparées à ceux de 110 sujets sains, volontaires et non apparentés. Le typage générique a été effectué chez l'ensemble des PR et témoins mais le typage à haute résolution n'a pu être réalisé que chez 154 PR et chez 95 témoins. Le typage HLA de classe II a été fait à l'aide d'une méthode de biologie moléculaire (PCR-SSP).

RESULTATS : la population de PR comprend 85,5% femmes (sex-ratio F/H : 6/1) d'âge moyen de 50.1 ± 13.2 ans. La durée moyenne de l'affection était de $11,7 \pm 9.6$ ans. La moyenne du DAS 28 était de 4.14 ± 1.24 et le HAQ moyen était de 1.03 ± 0.77 . La PR était érosive dans 74 % des cas, les FR et les anticorps anti-CCP2 étaient présents respectivement dans 74,2 % et 81,02 % des cas. Les fréquences des allèles HLA- DRβ1*0405 et HLA-DRB1* SE+ étaient significativement et respectivement plus élevées chez les patients atteints de PR par rapport aux témoins ($p < 6.10^{-5}$, OR=4.30, IC95% : 1.95 - 10.75 ; 59.1% vs 25.3%, $p < 2.10^{-7}$, OR=4.27, IC95% : 2.43- 7.56). Les allèles HLA-DRB1* SE+ n'étaient pas corrélés aux formes cliniques, par contre étaient associés à la production des ACPAs. Par ailleurs, les allèles HLA -DRβ1* 07 et *08 semblaient être protecteurs contre la maladie.

CONCLUSION : cette étude confirme le rôle des allèles HLA-DRB1*SE+ comme marqueur de susceptibilité à la PR mais sans influence sur l'expression clinique de la maladie. Ils sont également associés à la production des ACPAs. Cependant, les résultats obtenus méritent d'être validés par une étude de plus grande envergure sur des échantillons appariés et représentatifs de la population algérienne.

Discipline : rhumatologie

Mots clés : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

HLA-DRB1

EPITOPE-PARTAGE

ACPAs

Adresse du service : service de rhumatologie, EHS de Douéra- ALGER